

Diciembre 2017

GUÍAS CLÍNICAS DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS DEMENCIAS.

© Ediciones de la Sociedad de Neurología, Psiquiatría y Neurocirugía de Chile.
www.sonepsyn.cl

Nº de Inscripción:
ISBN:

Derechos reservados para todos los países.
Prohibida la reproducción total o parcial, sin autorización.

Producción:

EDITORIAL  iku

María Cristina Illanes
222126384 - 992251534

contacto@editorialiku.cl

Tiraje de xxx ejemplares

IMPRESO EN CHILE / PRINTED EN CHILE

Diciembre de 2017

GUÍAS CLÍNICAS DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS DEMENCIAS

Grupo de Trabajo de Demencias
Sociedad de Neurología, Psiquiatría y Neurocirugía de Chile

Editor General
María Isabel Behrens
Angela Nervi

SERIE AZUL

Ediciones de la Sociedad de Neurología,
Psiquiatría y Neurocirugía de Chile

Índice

1. Consideraciones generales en relación a las demencias.	
María Isabel Behrens	15
2. Historia de la demencia.	
Jorge González-Hernández	25
3. Epidemiología de las demencias. Factores de riesgo y protección.	
Patricio Fuentes	31
4. Bases neurobiológicas de demencias degenerativas.	
Gonzalo Farías	37
5. Fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer.	
Rommy von Bernhardt	43
6. Envejecimiento y demencia.	
Rommy von Bernhardt y Francisca Cornejo	49
7. Deterioro cognitivo leve y deterioro cognitivo subjetivo.	
María Isabel Behrens	55
8. Enfermedad de Alzheimer.	
Paulina Arriagada	59
9. Deterioro cognitivo vascular.	
Carolina Delgado	67
10. Demencia por cuerpos de Lewy y demencia asociada a enfermedad de Parkinson.	
Angela Nervi	75
11. Demencia frontotemporal.	
Patricia Lillo	85
12. Degeneración corticobasal y parálisis supranuclear progresiva.	
Andrea Slachevsky y Marcelo Miranda	95

13. Afasia progresiva primaria y apraxia del habla progresiva primaria.	
Rafael González y Andrea Hornauer-Hughes	105
14. Hidrocefalia normotensiva.	
Daniel Jiménez	115
15. Demencia de inicio precoz.	
Ingrid Grossmann	121
16. Pseudodemencia.	
Lorena Araneda	127
17. Demencia asociada a enfermedad de Huntington.	
Gladys E. Maestre y Carmen González-Rojas	133
18. Demencia asociada a VIH/SIDA.	
David Sáez	143
19. Demencias rápidamente progresivas: demencias priónicas y autoinmunes.	
Manuel Lavados	153
20. Síndrome de Down y demencia.	
Luz María Arellano	165
21. Evaluación neuropsicológica de las demencias.	
Patricia Flores y Carlos Muñoz	173
22. Síntomas neuropsiquiátricos en demencia.	
Cinthia Julio	181
23. Manejo no farmacológico de las demencias: diada persona con demencia cuidador familiar.	
Jean Gajardo	189
24. Manejo farmacológico de las demencias.	
Cristian Leyton y Rodrigo Correa	197
25. Reflexiones éticas y aproximación clínica a los cuidados de fin de vida en caso de demencias.	
Ángela Arenas y Andrea Slachevsky	205

Autores

Lorena Araneda

Neuróloga
Red de Salud UC Christus
Pontificia Universidad Católica de Chile

Angela Arenas

Unidad de Formación General
Universidad Finis Terrae

Paulina Arriagada

Neuróloga
Hospital Regional Coyhaique

María Isabel Behrens

MD PhD Profesor Titular
Departamento de Neurología y Neurocirugía Hospital Clínico Universidad de Chile
Departamento de Neurociencias, Facultad de Medicina y Centro de Investigaciones
Clínicas Avanzadas (CICA), Universidad de Chile
Clínica Alemana de Santiago

Rodrigo Correa

Facultad de Medicina Universidad Mayor
Facultad de Psicología Universidad del Desarrollo
Santiago, Chile.

Francisca Cornejo, PhD

Departamento de Neurología
Escuela de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile

Carolina Delgado

Profesor Asociado de Neurología
Hospital Clínico Universidad de Chile
Departamento de Neurociencia
Facultad de Medicina Universidad de Chile

Gonzalo Farías MD, PhD

Centro de Investigaciones Clínicas Avanzadas (CICA)
Departamento de Neurología y Neurocirugía Norte
Facultad de Medicina
Universidad de Chile
Centro Internacional de Biomedicina (ICC)

Patricia Flores

Psicóloga
Servicio Neurología Clínica Alemana
Red de Salud UC Christus
Pontificia Universidad Católica de Chile
Escuela de Psicología y Facultad de Ciencias Sociales
Universidad de Chile

Patricio Fuentes

Neurólogo
Hospital del Salvador y Hospital Universidad de Chile

Jean Gajardo

Terapeuta Ocupacional
Departamento de Terapia Ocupacional y Ciencia de la Ocupación
Facultad de Medicina Universidad de Chile
Máster en Gerontología Social
Candidato a Doctor en Salud Pública Universidad de Chile

Jorge González

Neurólogo
Programa de Memoria
Red de Salud UC Christus
Pontificia Universidad Católica de Chile

Rafael González

Fonoaudiólogo, Especialista en Trastornos del Lenguaje, Habla y Deglución en Adultos
Profesor Asociado
Departamento de Neurología y Neurocirugía
Hospital Clínico Universidad de Chile

Carmen González-Rojas, MD

Coordinadora Médica
Programa de Demencias
Fundación Conciencia
Maracaibo-Venezuela

Ingrid Grossmann

Neuróloga
Encargada de Unidad de Memoria y Demencia
Hospital Regional de Concepción GGB
Docente de Postgrado
Facultad de Ciencias de la Salud
Universidad San Sebastián

Andrea Hornauer-Hughes

Fonoaudióloga, Especialista en Trastornos del Lenguaje, Habla y Deglución en Adultos
Instructor
Departamento de Neurología y Neurocirugía
Hospital Clínico Universidad de Chile

Daniel Jiménez

Magíster en Neurociencias
Servicio de Neurología Hospital del Salvador
Profesor Adjunto
Departamento de Ciencias Neurológicas Oriente
Facultad de Medicina Universidad de Chile

Cinthia Julio-Ramírez

Neuróloga y Psiquiatra

Manuel Lavados

Neurólogo
Departamento de Ciencias Neurológicas
Facultad de Medicina Oriente
Universidad de Chile

Cristian Leyton

Faculty of Health Sciences, The University of Sydney. NSW, Australia
Department of Neurology, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School
Charlestown. MA, USA

Patricia Lillo

Profesor Asistente

Departamento de Neurología Sur y Departamento de Neurociencias

Facultad de Medicina

Universidad de Chile

Centro de Gerociencia, Salud Mental y Metabolismo (GERO)

Gladys E. Maestre, MD, MPhil, PhD

Profesora Titular Departamento de Ciencias Biomédicas

Escuela de Medicina

Directora Centro de Enfermedades Neurodegenerativas

Instituto de Neurociencias

Universidad de Texas Río Grande Valley

Profesora Emérita Escuela de Medicina Universidad de Zulia

Maracaibo-Venezuela

Marcelo Miranda

Neurólogo

Clínica Las Condes

Carlos Muñoz

Psicólogo

Unidad de Neurología Cognitiva y Demencias

Servicio de Neurología, Hospital del Salvador

Departamento de Ciencias Neurológicas Facultad de Medicina

Universidad de Chile

ReMemBr Group, School of Clinical Sciences, Faculty of Health Sciences,

University of Bristol, United Kingdom

Angela Nervi

Neuróloga

Red de Salud UC Christus

Pontificia Universidad Católica de Chile

David Sáez

Profesor Asociado Neurología

Universidad de Chile

Unidad de Neuroinfectología

Facultad de Medicina Universidad de Chile

Departamento de Neurología, Campus Sur

Hospital Barros Luco Trudeau

Andrea Slachevsky

Centro FONDAP

Centro de Gerociencias, Salud Mental y Metabolismo

Departamento de Fisiopatología, ICBM, Departamento de Neurociencias y Ciencias
Neurológicas Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile

Unidad de Neurología Cognitiva y Demencias, Servicio de Neurología,
Hospital del Salvador

Servicio de Neurología, Departamento de Medicina,

Clínica Alemana-Universidad del Desarrollo

Centro de Investigación Avanzada en Educación. Universidad de Chile

Rommy von Bernhardt, MD, PhD

Departamento de Neurología

Escuela de Medicina

Pontificia Universidad Católica de Chile

Consideraciones generales en relación a las demencias

María Isabel Behrens

Demencia se define como un deterioro de las funciones cerebrales adquirido, crónico y progresivo, que afecta el intelecto y la conducta, y que es de magnitud suficiente para comprometer las actividades habituales de la vida del paciente.

La demencia más frecuente es la demencia tipo Alzheimer; en tanto que la demencia vascular, la demencia con cuerpos de Lewy, la demencia frontotemporal son las otras causas más frecuentes de esta patología. Actualmente se considera que la presencia de formas mixtas es más frecuente de lo que se pensaba lo que aumenta con la edad. La demencia vascular, conocida antes como demencia multiinfarto o demencia post accidente cerebrovascular, se reconoce actualmente que en forma pura es poco frecuente como causa de demencia (aproximadamente 10% de los casos). Antiguamente, se consideraba que la presencia de demencia vascular excluía el diagnóstico de Alzheimer, sin embargo, la presencia de lesiones vasculares es muy frecuente en individuos de edad avanzada con demencia y aproximadamente el 50% tiene evidencia patológica de demencia vascular (infartos), que en la mayoría de los casos coexisten con patología de Alzheimer¹. Las formas mixtas son generalmente Alzheimer + vascular, Alzheimer + Lewy, y Alzheimer + vascular + Lewy, siendo más rara la combinación de Lewy + vascular^{2,3}.

Prevalencia de demencia

Un metaanálisis sobre la prevalencia global de demencia a nivel mundial realizada entre los años 1980 y 2009, reporta que la prevalencia de demencia en ≥ 60 años es de 5%-7% con pocas diferencias entre los diferentes países, con una leve mayor prevalencia en Latinoamérica (8,5%) y una clara menor prevalencia en 4 países de África subsahariana (2%-4%)⁴. Se estimó que en el año 2010 existían 35,6 millones de personas con demencia y que este número se duplicaría cada 20 años. Un 58% de las personas con demencia en el 2010 eran de países con bajo o mediano nivel socioeconómico y se estima que esta proporción aumente a 63% en 2030 y 71% en 2050, debido a una mayor expectativa de vida en estos países. Aproximadamente 2/3 de los casos de demencia en Estados Unidos son mujeres⁵ lo que se explicaría por la mayor expectativa de vida que tienen sobre los hombres, ya que los estudios, la incidencia de demencia (casos nuevos), no muestran diferencias entre hombres y mujeres⁶.

Por otra parte, estudios recientes de prevalencia de demencia son más alentadores, ya que reportan que la prevalencia de demencia ha disminuido en las mediciones de cohortes más recientes. Así, un estudio mostró que en americanos ≥ 65 años la prevalencia disminuyó de 11,6% en el año 2000 a 8,8% en 2012, lo que representa una disminución de 24%⁷. Esto se debería en parte al mejor nivel educacional de la población y a un mejor control de factores de riesgo cardiovascular.

En Chile, la Encuesta Nacional de la Dependencia de las Personas Mayores (http://www.senama.cl/filesapp/Estudio_dependencia.pdf), usando una adaptación del Mini Mental Test de Folstein y la escala de funcionalidad de Pfeffer, reportó una prevalencia de demencia de 7,1% en mayores de 60 años (5,9% en hombres y 7,7% en mujeres). Al igual que en otros países mostró que a partir de los 65 años se aprecia un aumento exponencial, alcanzando 13% en personas entre 75-79 años y 36,2% en mayores de 85 años⁸.

La demencia es una patología de alto costo, invalidante, de larga duración, que repercute en el conjunto de la sociedad. Por estos motivos, el diagnóstico precoz y la implementación de intervenciones terapéuticas en etapas tempranas de la enfermedad son importantes, para retardar el proceso cuando aún no se ha producido demasiado daño. Ello se traduce en una mejor preservación de las capacidades cognitivas y una mejoría significativa de la calidad de vida de los pacientes y sus cuidadores.

Criterios de demencia

Los criterios de diagnóstico de demencia son los elaborados por la *American Psychiatry Association* (DSM-IV) (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) y los correspondientes a la Clasificación Internacional de Enfermedades de la Organización Mundial de la Salud en su Décima Revisión (CIE-10). El DSM-5 ya no exige que el déficit de memoria sea un requisito para el diagnóstico de demencia. Además, el DSM-5 modificó el nombre de demencia por Trastorno Neurocognitivo Mayor y el de Deterioro Cognitivo Leve por Trastorno Neurocognitivo Menor, sin embargo, se le sigue llamando demencia. Los nuevos criterios se muestran en la tabla 1.

La Clasificación Internacional de Enfermedades, décima versión (CIE-10) mantiene los criterios de demencia:

- F00-F09 Trastornos mentales orgánicos, incluidos los sintomáticos.
- F00.0 Demencia en la enfermedad de Alzheimer de inicio precoz.
- F00.1 Demencia en la enfermedad de Alzheimer de inicio tardío.
- F00.2 Demencia en la enfermedad de Alzheimer atípica o mixta.
- F00.9 Demencia en la enfermedad de Alzheimer sin especificación.

Tabla 1. Criterios del DSM-5 para Trastorno Neurocognitivo Mayor (previamente Demencia)

A.	Evidencia de deterioro cognitivo significativo respecto del desempeño previo en uno o más dominios cognitivos*: - Aprendizaje y memoria - Lenguaje - Función ejecutiva - Complejo atencional - Perceptual-motor - Cognición social
B.	Los defectos cognitivos interfieren con la independencia en las actividades del día a día. Como mínimo, requiere asistencia en actividades instrumentales complejas de la vida diaria como pagar cuentas o administrar sus medicamentos
C.	El deterioro cognitivo no ocurre en el contexto de un delirium
D.	El cuadro no es explicado mejor por otro trastorno mental (trastorno depresivo mayor, esquizofrenia)
*Evidencia de deterioro basado en: Queja del individuo, de un informante confiable, o del clínico de deterioro significativo de la función cognitiva; y una alteración significativa en el desempeño cognitivo preferiblemente documentado por una evaluación neuropsicológica estandarizada, o en ausencia de esta por alguna otra evaluación clínica cuantitativa.	

Criterios de demencia tipo Alzheimer

Los primeros criterios iniciales para el diagnóstico de demencia tipo Alzheimer del año 1984⁹ fueron reemplazados en el 2011 por los de la Asociación Americana de Alzheimer (*Alzheimer's Association*) y el Instituto Americano de Envejecimiento (*National Institute on Aging (NIA)*)¹⁰ (Tabla 1).

En este nuevo consenso se recomienda que la enfermedad de Alzheimer (EA) se considere una enfermedad cerebral lentamente progresiva que comienza varios años antes que aparezcan los primeros síntomas. Los criterios de 1984 se basaban principalmente en la apreciación del clínico basado en la historia, la opinión de informantes, test neuropsicológicos y evaluación neurológica. Los nuevos criterios incorporan 3 cambios importantes:

- 1) Se identifican 2 etapas de la enfermedad: Deterioro Cognitivo Leve (DCL) debido a EA y demencia debida a EA.
- 2) Se propone —para fines de investigación— criterios para una fase preclínica de la EA, que ocurre antes que aparezcan los síntomas de pérdida de memoria.
- 3) Se incorporan los test biomarcadores. Existen 2 tipos de biomarcadores para la EA. Aquellos que muestran evidencia del grado de acumulación de beta-amiloide (AB) en el cerebro y los que evidencian daño neuronal (aumento de

tau fosforilado y total). En la EA se observa disminución de (AB) y aumento de tau en líquido cefaloraquídeo. Además, existen biomarcadores que muestran la presencia de ciertas proteínas en sangre¹¹. Sin embargo, hasta la fecha no existe un test biomarcador que muestre la exactitud y confiabilidad necesaria para el diagnóstico de EA. Los criterios de 2011 recomiendan realizar test biomarcadores cuando existe duda de la causa del deterioro cognitivo, pero no en individuos sin signos de deterioro cognitivo.

En resumen, se puede definir demencia como el deterioro de la función intelectual y de otras habilidades cognitivas que compromete las actividades de la vida diaria. En los capítulos siguientes se consignan los criterios diagnósticos para las distintas formas de demencia. Es importante tener en cuenta que en ocasiones los criterios diagnósticos son muy estrictos, puesto que son elaborados principalmente para investigación, donde es necesario diferenciar muy bien los distintos cuadros clínicos. Por ello, para su aplicación en la práctica diaria es necesario usar el criterio clínico.

Causas de demencias degenerativas

- Enfermedad de Alzheimer.
- Demencia por cuerpos de Lewy.
- Demencia asociada a Parkinson.
- Degeneración lobar frontotemporal.
- Parálisis supranuclear progresiva.
- Degeneración corticobasal.
- Enfermedad de Huntington.

Causas de demencias no degenerativas

- Demencia vascular (accidente cerebro vascular (ACV) en sitio estratégico o multiinfarto, incluyendo sustancia blanca).
- Infecciosas (SIDA, sífilis, enfermedad por priones).
- Postraumáticas.
- Desmielinizantes.

Causas de demencias potencialmente reversibles

- Nutricionales (déficit B12 y folatos, niacina).
- Hidrocefalia normotensiva.
- Hematoma subdural.
- Tumores (primarios o metastásicos).
- Tóxico-metabólicas y/o endocrinológicas (hipotiroidismo o hipertiroidismo, insuficiencia hepática y renal, intoxicación con metales pesados).

Las formas de demencia potencialmente reversible son aproximadamente el 10% en las distintas series, siendo este porcentaje mayor en pacientes menores de 70 años^{12,13}. Por ello es perentorio en una consulta por queja cognitiva hacer una evaluación y estudio de exámenes para descartar causas reversibles, como depresión, deficiencia de vitaminas, hipotiroidismo dentro de las más frecuentes.

Genética de la enfermedad de Alzheimer

Las formas hereditarias de Alzheimer son raras, menos del 1%, sin embargo, tener el antecedente de algún miembro de la familia que presenta la enfermedad es muy frecuente, puesto que es una enfermedad común en el adulto mayor. Las formas hereditarias son causadas por 3 mutaciones de herencia autosómica dominante y por lo general son de inicio precoz (antes de los 65 años). Las tres están relacionadas con acumulación del péptido amiloide (A β) en el cerebro. La primera descrita fue la mutación en el gen de la proteína precursora del amiloide (APP) y luego se identificaron las mutaciones en los genes de presenilina 1 y 2 (que interviene en el procesamiento del APP para formar A β).

Por otra parte, la presencia de una o dos copias del alelo APOE-e4 es un factor de riesgo de EA. Entre un 40-65% de las personas diagnosticadas con Alzheimer tienen uno o dos alelos de APOE-e4¹⁴. Además, existen más de 20 genes identificados recientemente que afectan el riesgo de tener la enfermedad pero en un grado muy menor al de APOE-e4¹⁵. Por el momento no se recomienda realizar el estudio de APOE-e4 en los pacientes con queja de memoria.

Estudio de la demencia

El estudio de un paciente que consulta por queja cognitiva debe incluir una entrevista al paciente y también a un informante que conozca bien al paciente para verificar la falla cognitiva y, especialmente, los cambios respecto del desempeño anterior del paciente. Para ello se puede realizar una entrevista libre o una semiestructurada como el cuestionario AD8¹⁶, para evaluar los cambios en las actividades causados por falla cognitiva. Se debe consultar sobre la dieta y uso de alcohol y revisar la lista de medicamentos que ingiere el paciente.

Además del examen neurológico la evaluación incluye una prueba de tamizaje como el Mini Mental Test de Folstein, el test MoCA u otro. Sin embargo, el Mini Mental Test puede tener un efecto techo, por lo que se prefiere sea el MoCA en español reciente validado en nuestro país¹⁷. Se recomienda solicitar exámenes de laboratorio generales como hemograma (descartar anemia), perfil bioquímico y

lipídico, orina completa (además creatinina en adultos muy mayores), TSH y T4 libre, niveles de vitaminas B12 y D OH calciferol y pruebas hepáticas. De acuerdo a nuevas evidencias es importante descartar estados inflamatorios e infecciosos. Se solicitará VDRL y VIH en poblaciones de riesgo o ante sospecha. Además, los exámenes incluyen una imagen de cerebro que puede ser un scanner o resonancia cerebral (esta última permite evaluar mejor el componente vascular). Se incluye una evaluación neuropsicológica completa en casos de inicio precoz, o muy iniciales, o dudosos. En los casos de deterioro en paciente joven (menor de 60 años), en caso de evolución subaguda o en casos de sospecha de meningitis se debe, además, realizar una evaluación del líquido cerebroespinal mediante punción lumbar.

Manejo de la demencia

Medidas generales

Como medidas generales se deben buscar factores de riesgo de enfermedad vascular (hipertensión arterial, diabetes, obesidad, hipercolesterolemia). Se recomienda que el paciente sea controlado por su médico tratante (especialista, geriatra, médico general). A pesar de que la recomendación de la Academia Americana de Neurología y la Asociación Americana de Cardiología aconseja mantener la presión arterial en rangos menores a 140/90, independientemente de la edad, algunos miembros del panel del Comité JNC8 hicieron la recomendación controversial de tener como meta una presión de 150/90 en adultos mayores de 60 años sin evidencia de diabetes o falla renal¹⁸. Se recomienda utilizar el criterio clínico para ajustar la mejor PA para cada paciente.

Se recomienda el uso de antiagregantes plaquetarios en caso de factores de riesgo cardiovascular. No hay evidencia de que la aspirina prevenga la conversión de deterioro cognitivo vascular a demencia vascular, ni de que la aspirina sea beneficiosa para la prevención primaria de demencia, pero se recomienda su uso para la prevención de nuevos infartos cerebrales.

Es importante revisar los fármacos que ingiere el paciente y evitar ciertos fármacos que pueden producir alteración cognitiva. Fármacos contraindicados:

- Antihistamínicos (clorfenamina).
- Analgésicos narcóticos (codeína, hidrocodona, oxicodona, meperidina, propoxifeno).
- Antidepresivos con efecto anticolinérgico (tricíclicos, paroxetina).
- Anticolinérgicos (benztropina, homatropina, trihexifenidilo).

Uso con precaución

- Antiarrítmicos (amiodarona, quinidina).
- Antieméticos (prometacina, hydroxicina, metoclopramida).

- Antihipertensivos (beta bloqueadores, metildopa, reserpina, nifedipino, verapamil).
- Antisicóticos (haloperidol, clorpromazina, tioridazina).
- Antineoplásicos (clorambucil, citarabina, interleukina 2).
- Relajantes musculares (baclofeno, ciclobenzaprina, metocarbimol).
- Antiinflamatorios no esferoidales en dosis altas (aspirina, ibuprofeno, naproxeno, indometacina).
- Medio contraste (metrizamida).
- Sedantes (benzodiazepinas, fenobarbital, hidrato cloral).
- Diuréticos en exceso (por ortostatismo).

Tratamiento de la demencia

Tratamiento no farmacológico

Las medidas de manejo no farmacológico al igual que los tratamientos farmacológicos no han demostrado alterar el curso de la enfermedad, sin embargo, ayudan a retardar el progreso de ella y mejorar la calidad de vida durante todos los estados de la enfermedad tanto para el paciente como sus familiares. Hay pocos tratamientos no farmacológicos que han sido testeados en ensayos clínicos randomizados o han mostrado resultados inconsistentes.

El ejercicio físico y la actividad cognitiva son importantes (ejemplo jardinear, gimnasia, baile, hacer juego de palabras ej. “bachillerato”, puzzles o sudokus, escuchar música, cocinar). También es importante mantener las actividades sociales como pertenecer a clubs, compartir con amistades, pertenecer a servicios de apoyo como la Corporación Alzheimer, etc. También es importante tratar las comorbilidades.

El apoyo a los cuidadores es fundamental. Hay evidencia de mayor prevalencia de síntomas somáticos, de enfermedades somáticas y de depresión en cuidadores de pacientes con demencia. Algunas recomendaciones para los familiares son mantener las rutinas, usar notas diarias, usar agendas, potenciar actividades placenteras y las relaciones sociales. Es importante coordinar estrategias para:

- Manejo de cuenta corriente (doble firma, restricción de montos a pagar, cierre de cuenta).
- Suspender la conducción de vehículos (ej. reparación prolongada, venta).
- Supervisión, privilegiar una buena comunicación.
- No contradecir (eventualmente distraer).
- Apoyarse en comunicación gestual.
- Planear la entrega de poderes notariales para la toma de decisiones económicas (herencia u otros) o de salud a futuro (ej. uso de medidas extraordinarias

como respirador u otras en caso de agravamiento, uso de sonda de alimentación o gastrostomía, tratamiento con antibióticos para gérmenes resistentes, participación en protocolos de investigación).

- Tranquilizar ante confusión y miedos (evitar sacarlo de su entorno, por ejemplo, salir de vacaciones fuera de su casa).
- Acondicionar cocina, baño, dormitorio.
- Usar señalizaciones dentro de la casa.
- Hacer grabaciones con las voces o imágenes de sus familiares (efecto sedante).
- Evitar que cuidador se “extenúe”: centros de día para adultos son una buena alternativa.

Este tema se analiza en detalle en el capítulo 23.

Tratamiento farmacológico de las demencias

Desde la aprobación de la memantina como tratamiento para las demencias en el año 2003, ningún otro estudio clínico ha logrado beneficios. Los medicamentos existentes (anticolinesterásicos y la memantina, antagonista no competitivo del receptor de NMDA) se han reportado útiles para el tratamiento sintomático de la demencia, tanto de tipo Alzheimer como la vascular y la de cuerpos de Lewy. Estos fármacos tienen efecto de enlentecer el progreso de la enfermedad, pero no son curativos. Hay que considerar el apoyo de familiares para el control del tratamiento, porque los pacientes olvidan tomarlos. Este tema se analiza en detalle en el capítulo 24.

En casos de agitación o agresión se prefiere el uso de antipsicóticos no tradicionales (quetiapina) por sobre el uso de los tradicionales (haloperidol). Como inductores del sueño se recomienda trazodona o zolpidem. Se prefiere reservar el uso de benzodiazepinas solo para períodos cortos y en casos de mucha ansiedad, para evitar el riesgo de caídas. Este tema se analiza en detalle en el capítulo 22.

Prevención de la demencia

Un reporte reciente muestra que existe suficiente evidencia, desde la perspectiva poblacional, que la actividad física regular y el manejo de los factores cardiovasculares (especialmente diabetes, obesidad, tabaquismo e hipertensión) reducen el riesgo de deterioro cognitivo¹⁹. También concluye que una dieta saludable y el entrenamiento cognitivo permanente pueden reducir el riesgo de deterioro cognitivo. Es interesante el estudio de Bredesen²⁰ que muestra que mediante la corrección de varios factores metabólicos se logró revertir la demencia en 9 de 10 pacientes.

También es importante mencionar tres ensayos clínicos controlados de pre-

vención de demencias actualmente en curso que se espera que tengan resultados aproximadamente en 2-3 años más. En estos tres estudios se enrolan pacientes con riesgo de demencia pero sin evidencias de deterioro cognitivo y se prueban fármacos antiamiloides para evaluar su efecto en biomarcadores de la enfermedad. En uno de estos estudios de familias en Colombia con riesgo de Alzheimer por ser portadores de la mutación de presenilina 1 se prueba el uso de anticuerpos antiamiloides (crenezumab). En otro aspecto de este mismo estudio se estudiará a adultos mayores cognitivamente sanos de edades entre 60 y 75 años en riesgo de Alzheimer por tener dos copias de alelo e4 de gen APOE y se probará si dos fármacos (inmunoterapia activa CAD106 e inhibidor de la beta secretasa CNP520) pueden prevenir o retrasar el inicio de los síntomas de Alzheimer. El segundo ensayo (DIAN_TU) estudia otro anticuerpo antiamiloides (solanezumab) en paciente genéticamente destinados a tener Alzheimer por ser portadores de alguna de las mutaciones causantes de Alzheimer. Finalmente, el 3^{er} ensayo (A4) también estudiará un anticuerpo antiamiloides en personas cognitivamente sanas que tengan niveles elevados de placas de amiloide en el cerebro detectado con PET (el grupo control no recibirá placebo pero harán los mismos test cada 6 meses.

Referencias

1. Fernando MS, Ince PG, Group MCFaANS. Vascular pathologies and cognition in a population-based cohort of elderly people. *J Neurol Sci.* 2004;226(1-2):13-7.
2. Schneider JA, Arvanitakis Z, Bang W, Bennett DA. Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons. *Neurology.* 2007;69(24):2197-204.
3. Schneider JA, Arvanitakis Z, Leurgans SE, Bennett DA. The neuropathology of probable Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Ann Neurol.* 2009;66(2):200-8.
4. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement.* 2013;9(1):63-75.e2.
5. Hebert LE, Weuve J, Scherr PA, Evans DA. Alzheimer disease in the United States (2010-2050) estimated using the 2010 census. *Neurology.* 2013;80(19):1778-83.
6. Hebert LE, Scherr PA, McCann JJ, Beckett LA, Evans DA. Is the risk of developing Alzheimer's disease greater for women than for men? *Am J Epidemiol.* 2001;153(2):132-6.
7. Langa KM, Larson EB, Crimmins EM, Faul JD, Levine DA, Kabeto MU, et al. A Comparison of the Prevalence of Dementia in the United States in 2000 and 2012. *JAMA Intern Med.* 2017;177(1):51-8.
8. SENAMA, Chile. Estudio Nacional de la Dependencia en las Personas Mayores. Impresores Gráfica Puerto Madero, Chile. http://www.senama.cl/filesapp/Estudio_dependencia.pdf; 2010.
9. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis

- of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984;34(7):939-44.
10. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7(3):263-9.
 11. Ray S, Britschgi M, Herbert C, Takeda-Uchimura Y, Boxer A, Blennow K, et al. Classification and prediction of clinical Alzheimer's diagnosis based on plasma signaling proteins. *Nat Med*. 2007;13(11):1359-62.
 12. Clarfield AM. The decreasing prevalence of reversible dementias: an updated meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2003;163(18):2219-29.
 13. Knopman DS, Petersen RC, Cha RH, Edland SD, Rocca WA. Incidence and causes of nondegenerative nonvascular dementia: a population-based study. *Arch Neurol*. 2006;63(2):218-21.
 14. Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel D, George-Hyslop PH, Pericak-Vance MA, Joo SH, et al. Association of apolipoprotein E allele epsilon 4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology*. 1993;43(8):1467-72.
 15. Chouraki V, Seshadri S. Genetics of Alzheimer's disease. *Adv Genet*. 2014;87:245-94.
 16. Muñoz C, Núñez J, Flores P, Behrens P MI, Slachevsky A. [Usefulness of a brief informant interview to detect dementia, translated into Spanish (AD8-Ch)]. *Rev Med Chile* 2010;138(8):1063-5.
 17. Delgado C, Araneda A, Behrens M. Validación del Instrumento Montreal Cognitive Assessment, versión en español (MoCA-S) en adultos mayores de 60 años. *Neurología* In Press. 2017.
 18. Mossello E, Pieraccioni M, Nesti N, Bulgaresi M, Lorenzi C, Caleri V, et al. Effects of low blood pressure in cognitively impaired elderly patients treated with antihypertensive drugs. *JAMA Intern Med*. 2015;175(4):578-85.
 19. Baumgart M, Snyder HM, Carrillo MC, Fazio S, Kim H, Johns H. Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: A population-based perspective. *Alzheimers Dement*. 2015;11(6):718-26.
 20. Bredesen DE. Reversal of cognitive decline: a novel therapeutic program. *Aging (Albany NY)*. 2014;6(9):707-17.

Financiamiento:

Fondecyt 1151297 (MIB).

El estudio de la historia de las demencias constituye una experiencia enriquecedora, que permite comprender la evolución que han presentado las definiciones y conocimientos que sobre ella poseemos, al igual que el sinnúmero de personajes y situaciones que han forjado su desarrollo. Por motivos de espacio, es imposible verter en un artículo como este la diversidad de hechos que a ésta se relacionan, por lo que el autor debe contentarse con seleccionar aquellos acontecimientos que parecen más relevantes, disculparse por las omisiones y, sobre todo, motivar al lector a seguir deleitándose en una búsqueda personal posterior.

Aunque las primeras descripciones fenomenológicas de la demencia se encuentran ya en los antiguos escritos egipcios, la mayoría de los expertos señalan a los griegos como los que reconocieron y formularon el concepto. Pitágoras define el “senium” como el período de vida después de los 63 años, cuando el cuerpo y las capacidades mentales decaen. Para Hipócrates, el cerebro se vuelve frío y seco con la edad, haciéndolo más propenso a la melancolía y al deterioro. En general se consideraba el declive cognitivo como una consecuencia inevitable de la edad^{1,4,7}. El primer registro del término “Demencia” aparece en el tratado “De Medicina”, escrito por el romano Aurelio Cornelio Celso, en el siglo I de nuestra era. Del latín *demens* (fuera de razón o fuera de mente), lo utilizó para dar la connotación de cronicidad a ciertos tipos de delirium⁴.

El médico romano Galeno (siglo II d. C) utiliza el término *morosis* como demencia, atribuyéndole como principal causa la vejez, que considera como una enfermedad inevitable en sí misma¹.

Durante gran parte de la Edad Media se continuó con los preceptos de Hipócrates y Galeno, y dada la prohibición eclesiástica de realizar autopsias, no hubo tampoco desarrollo en esa área.

En 1290, el sacerdote y filósofo inglés Roger Bacon, describió la importancia de los tres ventrículos cerebrales: el posterior (relacionado a la memoria), el medio (asociado al pensamiento y el juicio) y el anterior (sustrato de la imaginación). Metafóricamente señala a “la edad como la casa del olvido”⁷.

El primer texto de neurología, *De cerebri morbis*, se atribuye a Jason de Pratis. Fue publicado en Basilea en 1549 e incluye un capítulo de demencias, *De memoriae detrimento*, asociado al capítulo de accidente cerebrovascular (*De apoplexia*)⁷.

El médico inglés Thomas Willis es considerado por muchos el padre de la neurología. De hecho, acuñó la palabra Neurología como la doctrina de los nervios. En

1684 define la “estupidez o morosis” como un trastorno del juicio y el intelecto, que no ha sido propiamente clasificado dentro de los desórdenes cerebrales. Basado en sus observaciones clínicas y de autopsia, lo atribuye a “causas congénitas, al deterioro propio de la edad, traumatismos, abuso de alcohol o drogas, enfermedades de la cabeza o epilepsia prolongada”¹.

A fines del siglo XVIII, el patólogo escocés William Cullen clasifica por primera vez la “amentia senilis” como una entidad médica, dentro del grupo de las “neurosis” (enfermedades nerviosas). La define como el deterioro de la percepción y la memoria en relación a la edad¹.

La demencia paralítica (neurosífilis) fue una de las primeras en ser identificada como una entidad discreta. Aunque ya conocida desde el siglo XVI, fue el médico francés Antoine Bayle, en 1822, quien la describe de una forma más sistemática, denominándola “parálisis general del demente”. Se caracterizaba por desorganización de la conducta, ideas de grandiosidad, inquietud y trastornos de la marcha, atribuyéndola a una aracnoiditis crónica. Hasta el advenimiento de la penicilina a principios del siglo XX, constituyó una de las principales causas de demencia^{3,8}.

A principios del siglo XIX el médico francés Phillipe Pinel condena el trato inhumano que recibían los enfermos mentales, incluyendo los dementes; encerrados en verdaderas prisiones, eran encadenados y sometidos a feroces tratamientos. Para Pinel, la locura no era un crimen sino una enfermedad. Pese a la resistencia inicial, su punto de vista fue prevaleciendo y las condiciones de los enfermos mejoraron. Su discípulo Jean Esquirol elaboró la primera clasificación moderna de los desórdenes mentales. Diferencia la demencia aguda de la crónica, la senil y el retardo mental. Describe con notable precisión la evolución natural de la demencia senil, con el compromiso inicial de la memoria reciente y posterior pérdida de la atención, el juicio y la voluntad, para llegar a un estado de extrema decrepitud. Esto permite posteriormente diferenciarla de cuadros que presentan una evolución diferente como la parálisis general o la demencia precoz de Kraepelin (esquizofrenia)^{1,8}.

No fue hasta 1864, que el patólogo inglés Samuel Wilks describe la atrofia cortical como un rasgo característico de la demencia senil, el alcoholismo y la sífilis¹.

A mediados del siglo XIX, el “reblandecimiento cerebral”, y la consecuente pérdida de las capacidades cognitivas, eran aceptados como la evolución natural de la edad. A fines del siglo XIX, el advenimiento de nuevos métodos de tinción y el uso rutinario del microscopio permitieron correlacionar estos síntomas con lesiones microscópicas específicas. Es en este punto que el concepto de envejecimiento cerebral comienza a diversificarse en una serie de condiciones específicas⁴. En esta época puede distinguirse dos principales escuelas que competían en el estudio de las demencias. La de Munich (representada por Emil Kraepelin

y su discípulo Alois Alzheimer) y la de Praga (en la que destacaban Oskar Fischer y Arnold Pick)¹.

En 1892 Pick describe un paciente de 71 años que se presenta con progresiva pérdida del lenguaje y demencia. Hasta 1904 comunica nuevos pacientes con el mismo perfil, enfatizando la presencia de atrofia focal progresiva. En 1911, Alzheimer confirma el hallazgo con nuevos casos, agregando la descripción de los característicos cuerpos de Pick (inclusiones intraneuronales argentófilas). Gans introduce el término enfermedad de Pick en 1922⁶.

En 1898 Alzheimer reconoce la pérdida de peso cerebral y la degeneración neuronal cortical difusa como elementos típicos de la demencia senil. Basándose en las observaciones del neurólogo suizo Otto Binswanger y las suyas propias describe a la degeneración cerebral ateromatosa como la causa más frecuente de demencia, distinguiéndola de la parálisis cerebral tanto por sus rasgos clínicos como patológicos⁷.

En 1907 Fisher describió sistemáticamente, usando la tinción de carmín, la presencia microscópica de la esclerosis miliar (actuales placas seniles) como marcador de demencia senil. Algunos meses después, Alzheimer presentó el caso de Auguste, una paciente de 51 años, que presentó un cuadro progresivo de demencia, con pérdida de memoria y trastornos conductuales. La paciente falleció a los 5 años y Alzheimer pudo examinar su cerebro. Para la microscopía utilizó tinciones de azul de metileno/eosina y una técnica recientemente refinada por su colega Franz Nissl, con cromato de plata. Encontró pérdida de células y una alta concentración de placas y ovillos en su corteza que, con extraordinaria agudeza, postuló como un trastorno de las neurofibrillas. Alzheimer no estaba seguro si estos casos correspondían a la misma demencia senil que se presentaba a veces a edades más jóvenes o se trataba de una nueva entidad. Sin embargo, su jefe Emil Kraepelin, optando por la primera opción, la denominó “enfermedad de Alzheimer” en la publicación del Compendio de Psiquiatría de 1910^{1,4}.

En las siguientes décadas se consideró al Alzheimer como una entidad infrecuente, que provocaba sólo demencia presenil (menos de 65 años), atribuyendo a la arterioesclerosis la mayoría de los otros casos de demencia, incluyendo la senil. Sólo alrededor de 1970 se hizo evidente que la enfermedad de Alzheimer era el sustrato patológico de la mayoría de los casos de demencia senil, diagnóstico que se popularizó con el advenimiento del DSM III-R en 1987^{4,7}.

En 1913 el neurólogo alemán Hans Gerhard Creutzfeldt publicó el caso de una mujer que falleció por demencia subaguda progresiva acompañada de alteraciones motoras incapacitantes, mioclonías y crisis convulsivas. En 1921, el también alemán Alfons Maria Jakob, describió cinco pacientes con signos y síntomas similares, entre los 34 y 51 años. Spielmeyer acuñó el epónimo “enfermedad de Creutzfeldt-Jakob” en 1922, para describir a esta enfermedad. Posteriormente, se ha definido

a la encefalopatía espongiiforme como el principal marcador histológico. Análisis retrospectivos demostraron que ni el paciente de Creutzfeldt ni tres de los de Jakob cumplían con criterios propios de esta enfermedad, sin embargo, el epónimo ha trascendido².

En 1957 el neurocirujano colombiano Salomón Hakim atendió a un adolescente que había sufrido un severo trauma craneal. Ingresó comatoso y, luego de evacuar un hematoma subdural, su condición fue mejorando. Dada la persistencia de incapacidad para hablar transcurrido un mes, fue sometido a una neuromencefalografía que demostró hidrocefalia con presión de líquido cefalorraquídeo normal. Se le extrajo 15 mL de líquido y sorpresivamente el paciente comenzó a hablar. Se le instaló una derivativa ventrículo atrial y el paciente mejoró y pudo volver al colegio. Hakim describe en su tesis el “hidrocéfalo normotensivo” y en 1965 publica, junto a Raymond Adams, dos casos más de pacientes en que su principal déficit neurológico era el trastorno de la marcha, la incontinencia urinaria y el deterioro cognitivo, con recuperación substancial luego del shunt⁹.

Los cuerpos de Lewy (inclusiones intraneuronales eosinófilas) fueron inicialmente descritos en 1912 por el neuropatólogo alemán Fritz Heinrich Lewy, discípulo de Alzheimer, en núcleos mesencefálicos de un paciente con enfermedad de Parkinson. En 1961 el investigador japonés Okasaki describe por primera vez la relación entre demencia y cuerpos de Lewy corticales. En 1984 el neurólogo japonés Kenji Kosaka describe esta como una entidad nueva y propone el nombre de enfermedad difusa por cuerpos de Lewy. Se caracteriza por compromiso atencional fluctuante y la presencia precoz de alucinaciones visuales y síntomas extrapiramidales. Actualmente se estima que explica el 20% de las demencias⁵.

En los últimos años han ocurrido significativos avances en el campo de las demencias. Se han definido estrictos criterios diagnósticos para sus distintos tipos. Los avances en neuropsicología, genética, neuroimágenes funcionales y estructurales, y el uso de modernas técnicas de tinción basadas en inmunohistoquímica permiten un diagnóstico preciso y cada vez más precoz. Han aparecido tratamientos, al menos paliativos, para sus síntomas cognitivos y conductuales. Todo ese progreso nos permite augurar que en un futuro cercano tengamos al menos la capacidad de detener el proceso neuropatológico, propiciando mejores expectativas de calidad de vida para nuestros pacientes. A lo lejos, estos históricos personajes parecen alentarnos a continuar el camino por ellos trazado.

Referencias

1. Berchtold NC, Cotman CW. Evolution in the conceptualization of dementia and Alzheimer's disease: Greco-Roman period to the 1960s. *Neurobiol Aging*. 1998 May-Jun;19(3):173-89. Review. PubMed PMID: 9661992

2. Conti R, Arnoni J. Neuropsychiatric Symptoms among the Major Categories of Creutzfeldt-Jakob Disease. *International Journal of Clinical Psychiatry* 2016, 4(1): 1-7 DOI: 10.5923/j.ijcp.20160401.01
3. Engelhardt, Eliaz, & Grinberg, Lea T. (2015). Alois Alzheimer and vascular brain disease: Arteriosclerotic atrophy of the brain. *Dementia & Neuropsychologia*, 9(1), 81-84. <https://dx.doi.org/10.1590/S1980-57642015DN91000013>
4. George DR, Whitehouse PJ, Ballenger J. The evolving classification of dementia: placing the DSM-V in a meaningful historical and cultural context and pondering the future of “Alzheimer’s”. *Cult Med Psychiatry* 2011; 35(3):417-35. doi: 10.1007/s11013-011-9219-x. PubMed PMID: 21594753.
5. Kosaka K. Latest concept of Lewy body disease. *Psychiatry Clin Neurosci* 2014, 68: 391-394. doi:10.1111/pcn.12179
6. Pearce JM. Pick’s disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003 Feb;74(2):169. PubMed PMID: 12531941; PubMed Central PMCID: PMC1738259.
7. Román GC. A historical review of the concept of vascular dementia: lessons from the past for the future. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 1999 Oct-Dec;13 Suppl 3:S4-8. PubMed PMID: 10609675.
8. Slachevsky & Oyarzo (2008), *Las demencias: historia, clasificación y aproximación clínica*, en *Tratado de Neuropsicología Clínica*, Labos E., Slachevsky A., Fuentes P., Manes E. Librería Akadia editorial; Buenos Aires, Argentina.
9. Virhammar, J. 2014. Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. Cerebrospinal Fluid Tap Test and Magnetic Resonance Imaging as Preoperative Prognostic Investigations. *Digital Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Medicine* 1001. 98 pp. Uppsala: Acta Universitatis Upsaliensis. ISBN 978-91-554-8958-8.

Introducción

La demencia es una condición neurológica frecuente, que afecta especialmente a personas mayores y que conduce a pérdida de independencia, disminución de la calidad de vida, mortalidad prematura, sobrecarga del cuidador, altos costos y mayor utilización de servicios de salud. Por estas razones, la OMS ha declarado a la demencia como una prioridad de salud pública y ha instado a los gobiernos a hacerse cargo del problema instaurando políticas públicas que permitan mejorar la calidad de vida de pacientes y sus familiares o cuidadores¹. Sin embargo, las enfermedades mentales en general y las demencias en particular, no han constituido una prioridad para los sistemas de salud de los gobiernos en la mayoría de los países, especialmente en vías de desarrollo. Para el diseño de estrategias sanitarias y sociales costo-efectivas, en cualquier desafío de salud, resulta fundamental conocer los niveles globales y locales de ocurrencia del problema y disponer de la mejor evidencia que considere aquellos factores de riesgo y protección que eventualmente pudieran ser intervenidos.

Prevalencia de la demencia

Según informe reciente de *Alzheimer's Disease International*², en el año 2015 vivían alrededor de 47 millones de personas con demencia en el mundo, los que alcanzarían 75 millones en el año 2030 y más de 130 millones en el año 2050. También se estimó que solo en el año 2015 se produjeron casi 10 millones de casos nuevos, es decir, un caso nuevo cada 3 segundos y siendo especialmente preocupante que, en la actualidad, el 58% de las personas con demencia vive en países definidos como de bajos y medianos ingresos, proyectándose que esta proporción aumentará al 68% para el año 2050.

Por otra parte, un creciente número de estudios en USA y en otros países de altos ingresos, indican que el riesgo edad-específico de enfermedad de Alzheimer (EA) y otras demencias han declinado en los últimos 25 años, aunque los resultados han sido variados³. Estas declinaciones han sido atribuidas a los mayores niveles de educación y el mejor control de los factores de riesgo cardiovasculares, lo que habla de las ventajas de identificar y controlar factores de riesgo⁴.

En Latinoamérica y el Caribe la prevalencia de demencia es alta, entre 6,0 y 6,5 por cada 100 adultos de 60 años y más, con una estimación de crecimiento en el número de personas con demencia entre el 2001 y el 2040 de 77% en los países del Cono Sur y de 134% a 146% en los restantes países de la región, lo que sobrepasaría a la de cualquier otra área del mundo⁵.

En Chile, la esperanza de vida al nacer entre los períodos 1970-75 y 2010-2015 se incrementó de 60,5 a 76,5 años en hombres y de 66,8 a 81,7 años en mujeres, lo que se ha traducido en que la población de personas mayores de 60 años se ha duplicado entre los años 1990 y 2014, alcanzando una población actual de aproximadamente 2.600.000 personas, es decir, aumentó de un 9% a un 14,9% de la población total⁶. Lo anterior adquiere obvia relevancia, puesto que tanto en hombres como en mujeres, en población urbana y rural, a mayor edad hay un significativo incremento en la prevalencia de demencia. En la Encuesta Nacional de Dependencia, efectuada en Chile en el año 2010 con una muestra representativa de 4.860 personas mayores de 60 años, la prevalencia total de demencia fue de 7,0% (mujeres 7,7% y hombres 5,9%), lo que permitió estimar en más de 185.000 las personas con demencia en Chile en el año 2015 y proyectar a más de 500.000 las personas con este problema para el año 2050⁷.

Factores de riesgo

Se considera que un factor de riesgo es cualquier rasgo, característica o exposición de un individuo que aumente su probabilidad de sufrir una enfermedad o lesión. En el caso de los trastornos cognitivos de las personas mayores, cada una de las múltiples causas de demencia se relaciona con sus propios factores de riesgo y protección, aunque varios de estos factores pueden ser compartidos por entidades que son clínicamente muy diferentes. Por ejemplo, es sabido que factores de riesgo vascular tales como hipertensión arterial o diabetes mellitus se asocian de manera muy consistente con mayor riesgo de desarrollar no solo demencia vascular o demencia mixta, sino que también EA⁸.

En el caso de esta última, se ha logrado establecer que existen factores de riesgo no modificables, como la edad, el género, la historia familiar de demencias similares o alteraciones genéticas mono o poligénicas específicas. Con respecto a la edad, ya se ha establecido que una mayor proporción de demencias se expresa en personas ancianas y en el caso de la EA se sabe que después de los 65 años se duplica su prevalencia, afectando a casi la mitad de los mayores de 85 años. En relación a factores de riesgo heredables, debe mencionarse que hay dos variedades de inicio de la EA, la temprana o la tardía, siendo mucho más frecuente la forma esporádica o de comienzo tardío y donde el gen de mayor influencia para

esta población es el APOE, de modo que específicamente un genotipo homocigoto APOEε4, inhabitual, incrementaría hasta 10 veces la probabilidad de desarrollar EA. En la forma de comienzo temprano, muy rara, agrupada en familias y donde los síntomas comienzan antes de los 65 años, se han encontrado mutaciones en tres genes: el de la proteína precursora del amiloide (APP), el de la presenilina 1 (PSEN-1) y el de la presenilina 2 (PSEN-2)⁹.

En cambio, existen otros factores de riesgo denominados modificables que también contribuyen a un mayor riesgo destacando aquellas condiciones propias del síndrome metabólico (hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemia), el tabaquismo, la baja educación o un estilo de vida poco saludable que sí podrían ser modificados y por consiguiente, cuando son intervenidos oportunamente podrían atenuar el riesgo de una demencia ulterior.

De acuerdo al 2014 *World Alzheimer Report*⁹ que examinó la evidencia de factores de riesgo modificables para demencia, las asociaciones causales más robustas fueron la baja educación en el período temprano, la hipertensión arterial en la etapa media de la vida y el tabaquismo y la diabetes mellitus a lo largo del curso de la vida. Se ha estimado que un 10% de reducción en estos y otros factores de riesgo podría conducir a una disminución de 8,3% en la prevalencia de demencia hacia el año 2050¹⁰. Un objetivo más real sería posponer el comienzo clínico de la demencia a edades cada vez más avanzadas, porque un año de retardo en el comienzo clínico de la demencia resultaría en una reducción de 12 millones de casos menos en todo el mundo para el 2050 y la consiguiente reducción de costos globales⁴.

Factores protectores

Como contraparte, se han identificado algunos factores denominados protectores que se asociarían con menor riesgo de desarrollar demencia. Entre estos, muy relevante es el control de los factores de riesgo vascular ya mencionados y la mantención disciplinada de un estilo de vida saludable, incluyendo actividad física regular, estimulación mental e interacción social ya que según numerosos estudios epidemiológicos longitudinales incidirían decisivamente en la posibilidad de no presentar una demencia⁹.

En los países de mayor desarrollo, por años ha existido una creciente cultura de estilo de vida saludable, no sucediendo lo mismo en los países de mediano o bajos ingresos. Considerando que hacia el año 2050 se ha estimado que un 70% de la población con demencia vivirá en regiones de menor desarrollo, entonces la implementación sistemática de campañas de salud en estos países podría ayudar a reducir el riesgo global. La influencia positiva del estilo de vida saludable es-

taría basada, por una parte en la reducción del riesgo vascular y del estrés y por otra, en el desarrollo de mecanismos biológicos como el de reserva cognitiva¹¹, referido a la habilidad potencial del cerebro para la reorganización sináptica y la consecuente compensación por estrategias cognitivas alternativas.

Hay consistente evidencia de que el riesgo general de demencia para la población podría ser modificado si se reduce, por ejemplo, de manera sistemática el consumo de tabaco y se mejora el adecuado control de la hipertensión arterial, de la diabetes mellitus y de otros factores de riesgo cardiovascular, como la obesidad. Aun cuando existe controversia acerca de los reales beneficios que produciría un moderado consumo de vino tinto, es claro que el exagerado consumo de alcohol incrementa también el riesgo de desarrollar demencia, por múltiples mecanismos¹².

Por otra parte, numerosos estudios observacionales han sugerido que tanto la actividad intelectual (estimulación cognitiva) regular y adaptada individualmente como la actividad física, aeróbica y a lo menos de moderada intensidad y frecuencia, serían beneficiosas para la estructura y la función cerebrales. Las actividades de estimulación cognitiva pueden ejercer beneficios sobre el cerebro y preservar o mejorar la función cognitiva, basadas en estudios experimentales efectuados en animales y humanos bajo estimulación mental, los cuales han demostrado mejorías medibles en salud vascular del cerebro y en neuro y sinaptogénesis¹¹. El concepto, además, es que la reserva cognitiva influenciada por estas actividades intelectuales, físicas o sociales, tendría un efecto umbral decisivo en la expresión clínica de la demencia.

En relación a nutrición, específicamente la dieta mediterránea que incluye cereales, frutas, pescado, legumbres y vegetales podría disminuir el riesgo de demencia al reducir la patología cardiovascular, incrementar la concentración de neurotrofinas plasmáticas y limitar cascadas proinflamatorias¹³.

En síntesis, una pequeña reducción en múltiples factores de riesgo, y porque las demencias son condiciones multifactoriales, podría sustancialmente reducir el riesgo global lo cual sería muy importante tanto a nivel individual como poblacional. De modo que intervenciones preventivas, multidominio y combinadas, enfocadas simultáneamente en distintos factores de riesgo, tienen la más alta probabilidad de ser efectivas. Sin una cura actual para la demencia la implementación global de tales estrategias preventivas simples y efectivas, como el cuidado cardíaco, la actividad física regular, una dieta saludable, la estimulación mental y la actividad social serán esenciales para sostener saludablemente a una sociedad envejecida. Entonces, cuando se exploren posibles estrategias preventivas que pudieran minimizar el riesgo de desarrollar una demencia en población adulta cognitivamente sana (prevención primaria), por razones obvias deberán considerarse programas que intenten de manera enérgica controlar los factores de riesgo

y a su vez amplificar todos aquellos factores que podrían servir de protección. Asimismo, se ha determinado que en personas que ya tienen síntomas de declinación cognitiva o una demencia bien establecida (prevención secundaria y terciaria) podría producirse algún beneficio con estas conductas saludables, incluso logrando enlentecer la velocidad de progresión de la enfermedad¹⁴.

Referencias

1. Dementia: a public health priority. World Health Organization, 2012.
2. World Alzheimer Report 2015. The global impact of dementia. An analysis of prevalence, incidence, cost and trends. Alzheimer's Disease International, London, 2015.
3. Schrijvers EM, Verhaaren BF, Koudstaal PJ, Hofman A, Ikram MA, Breteler MM. Is dementia incidence declining? Trends in dementia incidence since 1990 in the Rotterdam Study. *Neurology* 2012;78(19):1456-63.
4. Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol* 2011;10:819-28.
5. Llibre J, Gutiérrez R. Demencias y enfermedad de Alzheimer en América Latina y el Caribe. *Rev Cubana Salud Pública* 2014; 40(3):378-87.
6. Instituto Nacional de Estadísticas INE Chile. Población país y regiones. Actualización 2002-2012 - Proyección 2013-2020. INE 2014. Disponible en <http://www.INE.cl>
7. Fuentes P, Albala C. An update on aging and dementia in Chile. *Dement Neuropsychol* 2014; 8(4):317-22.
8. De Bruijn RF, Ikram MA. Cardiovascular risk factors and future risk of Alzheimer's disease. *BMC Med* 2014 Nov 11;12:130.
9. Prince M, Albanese E, Guerchet M, Prina M. World Alzheimer Report 2014; Dementia and Risk Reduction. An analysis of protective and modifiable factors. London: Alzheimer's Disease International.
10. Norton S, Matthews FE, Barnes DE, Yaffe K, Brayne C. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *Lancet Neurol* 2014;13:788-94.
11. Stern Y. Cognitive reserve. *Neuropsychologia* 2009;47:2015-2028.
12. Luchsinger JA, Tang MX, Siddiqui M, Shea S, Mayeux R. Alcohol intake and risk of dementia. *J Am Geriatr Soc* 2004;52(4):540-6.
13. Singh B, Parsaik AK, Mielke MM, Erwin PJ, Knopman DS, Petersen RC, et al. Association of Mediterranean diet with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis* 2014;39(2):271-82.
14. Landau SM, Marks SM, Mormino EC, Rabinovici GD, Oh H, O'Neil JP, et al. Association of lifetime cognitive engagement and low β -amyloid deposition. *Arch Neurol* 2012;69(5):623-9.

Importancia de las proteínas en los fenómenos neurodegenerativos

Aún desconocemos los mecanismos exactos que gatillan la disfunción y muerte neuronal que ocurre en las demencias degenerativas. Entre los mecanismos involucrados destaca la activación de mecanismos inflamatorios, el estrés oxidativo y la excitotoxicidad¹. Un evento central que interactúa con el resto de mecanismos propuestos corresponde a la disfunción y agregación anómala de proteínas en el sistema nervioso central. Este tipo de procesos han sido descritos en múltiples enfermedades neurodegenerativas. Las proteínas alteradas pueden encontrarse formando parte de agregados visibles en anatomía patológica como en el caso de las placas seniles y ovillos neurofibrilares característicos de la enfermedad de Alzheimer, los cuales están formados respectivamente por péptido β -amiloide y la proteína asociada a microtúbulos tau. Otras enfermedades neurodegenerativas también comparten la presencia de agregados de proteínas, como es el caso de los cuerpos de Lewy que contienen alfa sinucleína y que se encuentran presentes en la enfermedad de Parkinson y en la demencia por cuerpos de Lewy, mientras que agregado de la proteína tau y de la proteína TDP-43 se han descrito en distintas formas de degeneración lobar frontotemporal^{2,3}.

Los mecanismos de agregación de las proteínas patogénicas es relativamente estereotipado en distintas enfermedades. Así, inicialmente se generan pequeños agregados de proteínas u oligómeros, que posteriormente se combinan para formar grandes macroagregados. Ya que la presencia de proteínas mal plegadas formando agregados es una condición íntimamente relacionada a la neurodegeneración se ha acuñado el término de *proteïnopatías* o enfermedades por mal plegamiento proteico para referirse a este tipo de patologías. Los mecanismos mediante los cuales los agregados de proteínas resultan tóxicos son motivo de estudio, y puede corresponder a pérdida de función y secuestro de las proteínas o por otro lado a ganancia de función tóxica de las proteínas que conforman el agregado. Por otro lado, se discute si son los macroagregados los que se relacionan a las fisiopatología de la enfermedad o por el contrario son los oligómeros, más pequeños y móviles los de mayor toxicidad⁴. Así, los macroagregados de proteínas podrían ser una fuente de oligómeros tóxicos, pero también pueden jugar un rol protector al secuestrarlos e impedir su acción en procesos de neurodegeneración.

Las causas de la agregación patológica de proteínas son múltiples, incluyendo

mutaciones de la misma proteína que predisponen a su agregación como en el caso de la proteína tau o de la Huntingtina en ciertas formas familiares de demencia frontotemporal o en enfermedad de Huntington respectivamente. También se incluyen alteraciones en el procesamiento post-traducciona como en el caso del péptido β -amiloide y de la misma tau en la enfermedad de Alzheimer^{5,6}.

Una característica cada vez más reconocida de las proteínas disfuncionantes en las proteinopatías, es la extensión progresiva de las alteraciones patogénicas desde zonas más afectadas del sistema nervioso hacia las zonas sanas, pues la exposición a un medio con agregados de proteínas alteradas genera alteración y mal plegamiento de las proteínas previamente funcionales.

Este tipo de comportamiento de proteínas en que una proteína mal plegada induce el mal plegamiento de proteínas intrínsecas fue descrito inicialmente en las encefalopatías espongiiformes en las cuales la exposición a formas patológicas de la proteína prion se extienden a formas normales de la proteína; pero en los últimos años se ha encontrado evidencia de fenómenos tipo prion que permiten que alteraciones de proteínas como α -sinucleína, péptido β -amiloide y tau se extiendan a partir de una zona afectada, lo cual estaría involucrado en la progresión de procesos neurodegenerativos en patologías como la enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer^{7,8}.

Las enfermedades por mal plegamiento proteico pueden agruparse de acuerdo a la proteína que se agrega preferentemente. Así, la enfermedad de Alzheimer puede ser considerada como una enfermedad debida a alteraciones de la proteína tau o tapatía siendo la más frecuente de dicho grupo, que también incluye cuadros como degeneración corticobasal, parálisis supranuclear progresiva y algunas formas de demencia frontotemporal. En contraposición, las enfermedades asociadas a α -sinucleína son llamadas sinucleinopatías e incluyen a la enfermedad de Parkinson, la demencia por cuerpos de Lewy y a la atrofia multisistémica. Se debe considerar que este tipo de clasificación corresponde una sobre simplificación de la fisiopatología de estas enfermedades, puesto que se ha descrito que distintas proteínas pueden interactuar entre sí y potenciar mutuamente fenómenos de modificaciones postraduccionales y agregación de proteínas².

Proteínas relacionadas con la enfermedad de Alzheimer

β -amiloide: El péptido β -amiloide se genera a partir del clivaje proteolítico de la proteína precursora del β -amiloide o ABPP. ABPP es una glicoproteína transmembrana que se expresa ubicuamente en varios tipos celulares. El extremo amino terminal de ABPP se proyecta en el dominio extracelular, mientras que el dominio intracitoplasmático de ABPP corresponde al carboxilo terminal y es

precisamente en esta zona donde actúan las secretasas³. La proteólisis de ABPP por las enzimas, β -secretasa y γ -secretasa da lugar a la producción de β -amiloide (1-40) y también a la variante AB (1-42), esta última con una mayor tendencia a autoagregarse; mientras que el procesamiento enzimático de APP por α -secretasa da lugar a una vía no amiloidogénica. Si bien no se cuenta con completa claridad respecto a las funciones fisiológicas de ABPP, se ha sugerido una serie de roles que incluyen adhesión celular, neuroprotección, funciones tróficas en las células neuronales, inhibición de serina proteasas e incluso como un péptido de acción antimicrobial^{3,9,10}.

Mutaciones en ABPP o en las presenilinas PS1 y PS2 (partes del complejo γ -secretasa) dan cuenta de la mitad de las formas familiares de la enfermedad de Alzheimer. Ya que, dichas mutaciones, afectan el procesamiento de β -amiloide, y llevan a su acumulación, esto ha apoyado la teoría de que β -amiloide es responsable de la enfermedad y ha alentado el desarrollo de terapias que ayuden a limpiar el β -amiloide mediante vacunas o anticuerpos¹¹. Sin embargo, no está clara la utilidad de este tipo de terapia en la gran mayoría de casos esporádicos¹².

La proteína tau

El citoesqueleto de la neurona está compuesto por microfilamentos de actina, filamentos intermedios y microtúbulos. En la neurona los microtúbulos son componentes esenciales responsables de la formación y mantenimiento de los axones, dendritas y contactos específicos de las neuronas, permitiendo el transporte axoplásmico de organelos vesículas desde y hacia el terminal axonal. Tau es una proteína asociada a microtúbulos (MAP). Las MAPs contribuyen a dar dinamismo y estabilidad a los microtúbulos, y específicamente tau es importante en la mantención de la polaridad neuronal y en la estabilización de una arquitectura determinada en la neurona diferenciada. Además, se ha demostrado que la actividad de tau es clave para la morfogénesis de los conos de crecimiento en las neuronas cerebrales, en cuya estructura participan también redes locales de filamentos de actina y se ha planteado que tau tiene un papel determinante en promover el crecimiento axonal¹³.

Existen 6 isoformas de tau en el sistema nervioso que se generan por el procesamiento alternativo de un único gen.

No se han encontrado mutaciones de tau directamente asociadas con el riesgo de presentar enfermedad de Alzheimer, sin embargo, existen más de 30 mutaciones de tau capaces de producir agregación de la proteína y desarrollo de otros tipos de taupatías¹⁴.

En la enfermedad de Alzheimer son relevantes las modificaciones postraduccionales que generan la agregación patológica de tau, siendo la más destacable, la fosforilación de la proteína. Tau hiperfosforilada disminuye su adhesión a los

microtúbulos y tiende formar estructuras llamadas filamentos helicoidales pareados, los cuales a su vez se unen para formar agregados llamados ovillos neurofibrilares que pueden apreciarse a la microscopia en la enfermedad de Alzheimer. Además, de las fosforilaciones, tau sufre otras modificaciones que la hacen más susceptible de agregarse incluyendo glicosilaciones, ubiquitinaciones, truncaciones y nitraciones⁵.

Biomarcadores basados en alteraciones de las proteínas

Un biomarcador corresponde a un indicador de la presencia o extensión de una enfermedad que está asociado directamente a las manifestaciones clínicas y al pronóstico. En la enfermedad de Alzheimer puede evaluarse los niveles de β -amiloide y de tau en líquido cefalorraquídeo. Así los niveles del primero disminuyen -al parecer por secuestro sistema nervioso-, mientras que tau total y tau hiperfosforilada aumentan a consecuencia de la neurodegeneración.

También se han desarrollado técnicas de imagen mediante radioligandos que permiten detectar los agregados de proteína *in vivo* como, por ejemplo el compuesto Pittsburgh detecta las áreas de depósitos de tau^{15,16}.

En otras enfermedades como la enfermedad de Parkinson también se ha descrito la utilidad de medir los niveles de proteínas patogénicas como biomarcador^{17,18}.

Terapias enfocadas en las proteínas

Existen múltiples terapias en desarrollo para la enfermedad de Alzheimer y muchas de ellas se dirigen contra los agregados de β -amiloide y tau mediante inmunoterapia activa o pasiva con vacunas y anticuerpos que disminuyan los agregados de proteínas consideradas patogénicas. Otras terapias afectan los procesos de modificación postraduccional que predisponen a la formación de oligómeros o están enfocadas en reducir la agregación de proteínas¹².

Conclusión

El mal plegamiento y agregación de proteínas es un fenómeno central en el desarrollo de los fenómenos neurodegenerativos. En dicho ambiente de enfermedad, múltiples proteínas ven alterada su función y pasan a formar parte de grandes agregados. Aunque aún no está clara la real importancia y el rol que

juegan dichos agregados en el desarrollo de la enfermedad, se han planteado métodos diagnósticos en base a la determinación de sus proteínas y existen diversas terapias en desarrollo que se enfocan en frenar los procesos de la agregación patológica de proteínas como una manera de detener y revertir la enfermedad.

Referencias

1. Morales I, Farías GA, Cortés N, Maccioni RB. Neuroinflammation and Neurodegeneration, Update on Dementia, Dr. Davide Moretti (Ed.), 2016. InTech, DOI: 10.5772/64545. Available from: <http://www.intechopen.com/books/update-on-dementia/neuroinflammation-and-neurodegeneration>
2. Jellinger KA. Interaction between pathogenic proteins in neurodegenerative disorders. *J Cell Mol Med.* 2012;16(6):1166-83.
3. Maccioni RB, Muñoz JP, Barbeito L. The molecular bases of Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders. *Arch Med Res.* 2001;32(5):367-81.
4. Forloni G, Artuso V, La Vitola P, Balducci C. Oligomeropathies and pathogenesis of Alzheimer and Parkinson's diseases. *Mov Disord.* 2016;31(6):771-81.
5. Farías GA, Cornejo A, Jiménez J, Guzmán L, Maccioni RB. Mechanisms of Tau Selfaggregation and Neurotoxicity. *Curr Alzheimer Res.* 2011;8(6):608-14.
6. Salahuddin P, Siddiqi MK, Khan S, Abdelhameed AS, Khan RH. Mechanisms of protein misfolding: Novel therapeutic approaches to protein-misfolding diseases. *Journal of Molecular Structure.* 2016;1123:311-26.
7. Silva JL, Cordeiro Y. The "Jekyll and Hyde" Actions of Nucleic Acids on the Prion-like Aggregation of Proteins. *J Biol Chem. American Society for Biochemistry and Molecular Biology;* 2016;291(30):jbc.R116.733428-15490.
8. Walker LC, Schelle J, Jucker M. The Prion-Like Properties of Amyloid-B Assemblies: Implications for Alzheimer's Disease. *Cold Spring Harb Perspect Med. Cold Spring Harbor Laboratory Press* 2016;6(7):a024398.
9. Soscia SJ, Kirby JE, Washicosky KJ, Tucker SM, Ingelsson M, Hyman B, et al. The Alzheimer's Disease-Associated Amyloid B-Protein Is an Antimicrobial Peptide. Bush AI, editor. *PLoS ONE. Public Library of Science* 2010;5(3):e9505.
10. Kumar DKV, Choi SH, Washicosky KJ, Eimer WA, Tucker S, Ghofrani J, et al. Amyloid-peptide protects against microbial infection in mouse and worm models of Alzheimers disease. *Science Translational Medicine. American Association for the Advancement of Science;* 2016;8(340):340ra72-2.
11. De Strooper B. Loss-of-function presenilin mutations in Alzheimer disease. Talking Point on the role of presenilin mutations in Alzheimer disease. *EMBO Rep. EMBO Press;* 2007;8(2):141-6.
12. Winblad B, Amouyel P, Andrieu S, Ballard C, Brayne C, Brodaty H, et al. Defeating

- Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society. *Lancet Neurol*. Elsevier 2016;15(5):455-532.
13. Maccioni R. Role of microtubule-associated proteins in the control of microtubule assembly. *Physiological reviews*. 1995.
 14. Van Swieten J, Spillantini MG. Hereditary Frontotemporal Dementia Caused by Tau Gene Mutations. *Brain Pathology*. Blackwell Publishing Ltd; 2007;17(1):63-73.
 15. Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, Holt DP, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol*. 2004;55(3):306-19.
 16. Guzmán-Martínez L, Farías GA, Maccioni RB. Emerging Noninvasive Biomarkers for Early Detection of Alzheimer's Disease. *Arch Med Res*. 2012;43(8):663-6.
 17. Farías GA, Núñez JC, Venegas P, Guzmán-Martínez L, Tapia JP, Maccioni RB. Peripheral biomarkers profile in patients with parkinsonisms. *J Neurol Sci*. Elsevier; 2015;357(1-2):e58-62.
 18. Farías GA, Arata L, Guzmán-Martínez L, Morales I, Tapia JP, Maccioni RB. Biochemical Markers for Alzheimer's and Parkinson's Disease. *Austin J Clin Neurol* [Internet]. 2015;7(2):1059. Available from: <http://austinpublishinggroup.com/clinical-neurology/fulltext/ajcn-v2-id1059.php>

Las enfermedades neurodegenerativas se refieren a la pérdida selectiva de ciertas poblaciones neuronales que resulta en la alteración progresiva de las funciones del sistema nervioso, que no es causada por un agente externo o un proceso agudo de daño cerebral. La neurodegeneración es responsable de las principales manifestaciones clínicas de las enfermedades degenerativas, la mayoría de las cuales se presentan en adultos mayores; la enfermedad de Alzheimer (EA) es la más frecuente. Lo característico en ella es el compromiso de regiones temporales del cerebro, especialmente la corteza entorrina, el hipocampo y las regiones profundas del lóbulo temporal; todas regiones asociadas al procesamiento de la memoria. Por ello, un elemento clínico característico de la EA son las alteraciones de la memoria.

En la EA, como en la mayoría de las enfermedades neurodegenerativas, se observa acumulación de agregados de proteínas alteradas (ver capítulo 4). La EA es una amiloidopatía, acumulándose en el extracelular el péptido β -amiloide (AB), el que se agrega formando las placas seniles; y también es una taupatía, presentando ovillos neurofibrilares formados por la agregación intracelular de tau hiperfosforilado en las neuronas. Asociado a estas dos lesiones, se observa activación de la glía, en especial la microglía y astrocitos (parte del mecanismo de defensa principal del sistema nervioso y responsables de mantener su homeostasis), resultando en una respuesta inflamatoria crónica, la que se denomina neuroinflamación¹.

Mecanismos patogénicos

Aunque la patogenia de la EA no es totalmente conocida, sabemos que en un pequeño porcentaje de los pacientes, cuya enfermedad comienza a partir de la década de los cuarenta años, la acumulación de estos péptidos anormales se debe a causas genéticas. En cambio, en la gran mayoría de los pacientes con EA, los cambios se observan tardíamente (EA esporádica o de inicio tardío), siendo el envejecimiento el principal factor de riesgo. Cambios fisiopatológicos, también comunes a varias otras enfermedades neurodegenerativas, incluyen alteraciones mitocondriales, daño oxidativo, alteraciones energéticas secundarias, lo que en su conjunto y en el tiempo resulta en alteraciones funcionales de las neuronas primero, y eventualmente en su neurodegeneración, ocurriendo la muerte neuronal por mecanismos diversos (involucrando tanto apoptosis como necrosis). Cambios

dependientes del envejecimiento del sistema nervioso¹ y específicamente en la microglía, podrían constituirse en factores facilitadores específicos de la EA. En estos casos, serían cambios secundarios al estrés oxidativo² y modificaciones derivadas de él; o a fallas en otras funciones de la célula, como su capacidad de destruir las proteínas anormales (sistema ubiquitina-proteasoma), los responsables del procesamiento alterado y la acumulación del AB, ya sea en las formas fibrilares extracelulares que constituyen las placas seniles, o en la forma de oligómeros citotóxicos, que serían responsables de la disfunción sinápticas y de la degeneración neurofibrilar de las neuronas. De hecho, en general las placas se consideran hoy como estructuras residuales de la EA, más que los agentes causales de la degeneración, como fuese planteado en un principio.

La patogénesis de la EA se asocia a factores de riesgo ambientales y genéticos (ver capítulo 3). Los casos tempranos, denominados familiares, dependientes de mutaciones en genes particulares asociados fuertemente al desarrollo de la EA, corresponden sólo al 5-10% de los pacientes. Sólo un 10% de casos de EA de inicio presenil (inicio antes de los 60 años) se debe a estas mutaciones autosómicas dominantes³. Existen mutaciones en la proteína precursora del amiloide (APP), una proteína transmembrana que en algunas de sus tres isoformas se encuentra en las células del sistema nervioso y del resto de nuestro organismo, que corresponden al 10-15% de los casos; o mutaciones en la presenilina 1 y 2, enzima que forma parte del complejo de proteasas, denominado γ -secretasa, que corta el APP a nivel de la membrana. Las más frecuentes son las de presenilina 1 (PSEN1; 30-70% de los casos), y un pequeño grupo de mutaciones en la PSEN2 (< 5%). Estas mutaciones resultan en la formación y acumulación de proteínas constitutivamente alteradas derivadas del APP. Sin embargo, la gran mayoría de los pacientes desarrollan EA esporádica, que se observa después de los 60 años. La EA esporádica es multifactorial, envolviendo la participación de múltiples factores de riesgo ambientales y genéticos⁴. Existen muchos genes que parecen estar implicados⁵, planteándose que hasta el 80% de los pacientes podrían tener algún factor de riesgo de origen genético⁴. Sin embargo, sólo la relación con un polimorfismo genético en la apolipoproteína E (APOE; la presencia del alelo ϵ 4) está sólidamente establecido. Además, tau, una proteína asociada a microtúbulos, importante para la estabilidad axonal se hiperfosforila en la EA, estando asociada a la neurodegeneración, y siendo uno de los biomarcadores principales de la EA en la actualidad⁶.

Mecanismos biológicos dependientes de enfermedades crónicas

Debido a la complejidad de los mecanismos biológicos subyacentes a las enfermedades neurodegenerativas, y al hecho que su diagnóstico se realiza décadas después del inicio de los cambios patogénicos, la relación causal con distintos me-

canismos fisiopatológicos es difícil de establecer. A pesar de ello, se ha alcanzado un cierto consenso respecto a que diversas demencias comparten mecanismos fisiopatológicos, presentando elementos nosológicos comunes. Evidencias recientes apoyan la asociación de la EA con mecanismos fisiopatológicos cerebrovasculares. La enfermedad cerebrovascular (ECV) y la EA tendrían al síndrome metabólico como factor de riesgo⁷. El síndrome metabólico parece inducir directamente un aumento en el depósito de A β amiloidogénico, como también la hiperfosforilación y agregación de tau, las dos lesiones anatomopatológicas características de la EA. El síndrome metabólico, la hipertensión (HTA) y la ECV tendrían, además, un efecto cooperativo en la generación de condiciones de hipoperfusión cerebral y lesiones isquémicas, incluyendo infartos cerebrales silentes, atrofia cerebral, aterosclerosis en territorio cerebral, disfunción endotelial e hipoperfusión como contribución principal al deterioro cognitivo y demencia tardía, y/o favorecería la vulnerabilidad del cerebro a la disfunción neuronal y los procesos neurodegenerativos.

Diversos mecanismos agrupados en torno a la resistencia a la insulina⁸, favorecen a largo plazo, en conjunto con otras condiciones genéticas y ambientales, el desarrollo de EA. Entre los mecanismos generales, las alteraciones hormonales inducidas por la obesidad central, que incluyen hipercortisolemia e hiperleptinemia contribuirían al déficit cognitivo produciendo alteraciones de memoria y aprendizaje. La diabetes puede favorecer la aparición de demencia por varios mecanismos, incluyendo sus complicaciones como hipertensión (HTA), enfermedad coronaria y renal, todos los cuales se asocian a disfunción cognitiva y EA. Además, la insulina es importante para los procesos cognitivos y tróficos neuronales y en condiciones de hiperinsulinemia crónica, se observa una disminución de la insulina cerebral. Por otro lado, la hiperinsulinemia se asocia a una mayor fosforilación de tau, favoreciendo la formación de ovillos neurofibrilares típicos de diversos procesos neurodegenerativos; y junto a la obesidad, a través de la disminución de los niveles de leptina, también aumenta el procesamiento amiloidogénico del A β . Por último, la obesidad se asocia con frecuencia a dislipidemia, la que presenta nexos muy complejos con la EA⁹.

Glia y neuroinflamación en la enfermedad de Alzheimer

La microglía se relaciona con la patogenia y progresión de enfermedad de varios trastornos neurodegenerativos, incluyendo enfermedades por priones, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, y la demencia asociada al VIH. La disfunción microglial inducida por el envejecimiento parece tener un papel importante en la aparición de

enfermedades neurodegenerativas relacionadas con la edad, tales como PD y AD¹⁰. La activación aberrante de la microglía, impidiendo el desarrollo de una respuesta inmune normal, está entre los principales cambios asociados con el envejecimiento del CNS. Una de esas respuestas anormales de la microglía es la pérdida de su capacidad para hacer frente al AB agregado, por lo que la microglía envejecida internaliza menos AB y tiene menos capacidad para procesarla^{11,12}. Modelos de ratón para EA muestran que la microglía envejecida tiene menos receptores scavenger y enzimas que degradan AB, además del aumento de citoquinas inflamatorias. IL1B y TNF parecen ser los principales agentes responsables de la reducción de la expresión de receptores scavenger¹¹, lo que lleva a la idea de que el aumento de los niveles de citoquinas inflamatorias observadas en el envejecimiento disminuye la expresión de genes implicados en la remoción del AB y en la formación de agregados de AB. Esta acumulación de AB, no sólo induce neurotoxicidad, sino que también afecta la función neuronal, inhibiendo la potenciación de largo plazo (LTP) en los cerebros envejecidos.

De la fisiopatología a la prevención en la enfermedad de Alzheimer

A la fecha no existe un tratamiento efectivo que modifique el curso de la EA. Irónicamente, uno de los efectos del tratamiento efectivo sería el enlentecimiento de la progresión de la enfermedad, como también una reducción de su tasa de mortalidad, resultando en un aumento de la prevalencia de la EA. Por ello, algunos modelos de proyección de EA muestran que la prevención primaria, la cual reduciría la incidencia de EA, permitiría retardar el inicio y con ello reducir la prevalencia futura de la EA, como también otras demencias¹³. Un porcentaje importante de la carga de EA podría atribuirse a factores de riesgo potencialmente modificables. Así, mejorías en el estilo de vida y al uso de métodos efectivos para reducir la prevalencia de factores de riesgo vasculares (ej. sedentarismo, tabaquismo, HTA, obesidad y diabetes) y depresión, se relacionarían con la reducción de la incidencia de EA.

De los factores de riesgo mencionados, el principal riesgo de sufrir EA podría ser atribuido a la inactividad física. Estimaciones actuales sugieren que alrededor de un tercio de la población adulta en Europa y Estados Unidos no realiza actividad física¹⁴, pero ese número es dramáticamente mayor en Chile, con el 90% de los adultos mayores presentando un hábito sedentario. Además de su relación con la EA, el sedentarismo se relaciona a mayor riesgo de otros problemas de salud, siendo el cuarto factor de riesgo más importante para enfermedades no-infecciosas¹⁵. Estas estimaciones también podrían aplicarse a las formas más comunes de demencia en los adultos mayores, cuya naturaleza mayoritariamente es mixta.

Referencias

1. von Bernhardt R, Tichauer J, Eugenín J. Aging-dependent changes of microglial cells and their relevance for neurodegenerative disorders *J Neurochem*. 2010;112:1099-114.
2. von Bernhardt R, Eugenín J. Alzheimer's Disease: Redox Dysregulation as a Common Denominator for Diverse Pathogenic Mechanisms. *Antiox & Redox Signal*. 2012;16: 974-1031.
3. Waring SC, Rosenberg RN. Genome-wide association studies in Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2008;65:329-34.
4. Patterson C, Feightner JW, García A, Hsiung GY, MacKnight C, Sadovnick AD. Diagnosis and treatment of dementia: 1. Risk assessment and primary prevention of Alzheimer disease. *CMAJ*. 2008;178:548-56.
5. Bertram L, McQueen MB, Mullin K, Blacker D, Tanzi RE. Systematic meta-analyses of Alzheimer disease genetic association studies: the AlzGene database. *Nat Genet*. 2007;39:17-23.
6. Zetterberg H. Review: Tau in biofluids - relation to pathology, imaging and clinical features. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2017 43(3):194-99.
7. Casserly I, Topol E. Convergence of atherosclerosis and Alzheimer's disease: Inflammation, cholesterol, and misfolded proteins. *Lancet*. 2004; 363: 1139-46.
8. Craft S. The role of metabolic disorders in Alzheimer disease and vascular dementia. *Arch Neurol*. 2009; 66: 300-5.
9. Wolozin B, Brown J, Theisler C, Silberman S. The cellular biochemistry of cholesterol and statins: insights into the pathophysiology and therapy of Alzheimer's disease. *CNS Drug Rev*. 2004; 10:127-46.
10. von Bernhardt R, Eugenín-von Bernhardt L, Eugenín J. Microglial cell dysregulation in brain aging and neurodegeneration. *Front Aging Neurosci*. 2015;7:124.
11. Hickman S, Allison E, El Khoury J. Microglial dysfunction and defective beta-amyloid clearance pathways in aging Alzheimer's disease mice. *J Neurosci*. 2008;28:8354-8360.
12. Mawuenyega K, Sigurdson W, Ovod V, Munsell L, Kasten T, Morris J, et al. Decreased clearance of CNS beta-amyloid in Alzheimer's disease. *Science*. 2010;330:1774.
13. Norton S, Matthews FE, Barnes DE, Yaffe V, Brayne C. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *Lancet Neurol*. 2014;13:788-94.
14. Guthold R, Ono T, Strong KL, Chatterji S, Morabia A. Worldwide variability in physical inactivity a 51-country survey. *Am J Prev Med*. 2008; 34: 486-94.
15. WHO. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva: World Health Organization, 2009.

Agradecimientos:

Este trabajo fue apoyado parcialmente por el proyecto FONDECYT 1171645.

Al envejecer se producen cambios morfológicos, fisiológicos y metabólicos en el cerebro, muchos de los cuales son consecuencia de alteraciones en el funcionamiento normal de las células cerebrales y su respuesta a estímulos estresantes, dependiendo de condiciones genéticas y epigenéticas. Uno de esos cambios es el desarrollo de un estado de activación inflamatoria crónica leve que reduce la capacidad del organismo de generar una respuesta eficaz frente a estímulos estresantes. El sistema nervioso sería especialmente sensible a cambios relacionados con el envejecimiento, existiendo evidencia creciente que el envejecimiento es el factor de riesgo principal para el desarrollo de diversas enfermedades neurodegenerativas.

El envejecimiento cerebral se asocia a cambios cognitivos: una reducción discreta del procesamiento de información y memoria a largo plazo, enlentecimiento del procesamiento de información, y reducción en la memoria de trabajo y en algunas funciones inhibitorias en cierta medida. Los cambios cognitivos se deben a cambios fisiológicos y moleculares que dependen principalmente del proceso inflamatorio y del estrés oxidativo asociado al envejecimiento del sistema nervioso central (SNC), generando varias alteraciones que favorecen las enfermedades neurodegenerativas^{1,2}. Existe gran variabilidad interindividual en el deterioro cognitivo asociado al envejecimiento. Algunos adultos mayores mantienen sus capacidades cognitivas y pueden tener incluso mejor funcionamiento en ciertos aspectos³.

Cambios del sistema nervioso central asociados al envejecimiento

Hay varios cambios fenotípicos asociados al envejecimiento. Existen cambios anatómicos del cerebro que afectan las habilidades cognitivas, además de una reducción en el metabolismo de glucosa en varias regiones de la corteza que afectan su integridad estructural y la densidad sináptica⁴. La inflamación crónica leve característica del envejecimiento también se asocia a una reducción en el número de dendritas y de ramificaciones axonales, así como también a una menor densidad de sinapsis, espinas dendríticas y marcadores presinápticos⁵.

El deterioro de la memoria en roedores envejecidos se correlaciona con una disminución de antioxidantes en el plasma y en varias regiones del cerebro, inclu-

yendo el hipocampo, existiendo, además, un aumento del estrés oxidativo debido a la reducción de la actividad de enzimas antioxidantes y al aumento de producción de especies reactivas del oxígeno (ROS). El estrés oxidativo, asociado con la acumulación de ROS y la desregulación de la respuesta homeostática oxidativa, induciría daño oxidativo sobre el ADN, proteínas y lípidos, afectando su función⁶. El cerebro es particularmente susceptible al daño oxidativo, debido a su elevado consumo energético y de oxígeno, y parece tener niveles de antioxidantes bajos en comparación con otros tejidos⁷. Su mayor susceptibilidad depende, además, del hecho que las neuronas son células postmitóticas.

A nivel molecular, hay cambios patológicos en la expresión génica en el cerebro envejecido. Algunos de ellos se deberían al daño inducido en el ADN o a mutaciones en genes de reparación del ADN. Estos cambios son más notorios después de los 70 años. Genes relacionados con procesos celulares relevantes para la memoria y el aprendizaje, la señalización de calcio, el transporte de proteínas mediada por vesículas, y la función mitocondrial están especialmente reducidos, así como también aquellos relacionados con funciones antioxidantes, reparación del ADN y regulación inflamatoria.

Cambios neuroinflamatorios asociados al envejecimiento

Las microglías son los principales mediadores de la respuesta inflamatoria en el SNC, detectando perturbaciones y orquestando la respuesta inmune innata después de algún estímulo o injuria. Por ejemplo, se activan después del daño neuronal inducidos por liberación de ATP, factores de crecimiento y citoquinas, por cambios en la homeostasis iónica del cerebro, y por la ausencia de moléculas reguladoras que normalmente son liberadas por las neuronas saludables. En ausencia de un estímulo inflamatorio, la microglía está en un estado de “vigilancia”. A medida que el cerebro envejece, la microglía se activa más y se distribuye irregularmente en varias áreas corticales y subcorticales. Además, la dinámica de su respuesta frente a una lesión tisular disminuye con la edad. Los cambios inducidos en su fenotipo sugieren que, más que estar sobreactivadas, la microglía envejecida tiene una capacidad reducida para establecer una respuesta inmune normal, desregulándose su activación².

Ratones envejecidos tienen un perfil transcripcional característico de microglías activadas, con un aumento de la expresión de ARNm para citoquinas inflamatorias como TNF α , IL1 β , IL6 e IFN γ , y una disminución en la expresión de citoquinas antiinflamatorias como IL10. Además, aumenta la transcripción de los receptores MHCII y CD86, sugiriendo su cambio a un fenotipo más inflamatorio. Debido a que la detección es una de sus principales funciones, los cambios en la

interacción de la microglía con su entorno modifican sus funciones homeostáticas, pudiendo inducir un fenotipo microglial patológico, menos protector y más citotóxico². Por otro lado, la citoquina reguladora TGFβ1, la cual favorece la supervivencia celular, y reduce la activación microglial y su producción de agentes oxidantes, aumentaría en el cerebro de los adultos mayores. Sin embargo, en el envejecimiento existen cambios en la señalización por TGFβ a varios niveles, incluyendo una inhibición de la señalización Smad que podría suprimir el efecto antiinflamatorio regulador de TGFβ1, favoreciendo la activación citotóxica de las células gliales⁸.

Así, la exposición a la condición inflamatoria leve asociada al envejecimiento podría predisponer al organismo a desarrollar varias enfermedades relacionadas con la edad, tales como aterosclerosis, enfermedad de Alzheimer (EA), enfermedad de Parkinson (EP), osteoporosis y diabetes⁹; y una serie de alteraciones relacionadas al envejecimiento inmunológico, conocidas como Inmunosenescencia¹⁰.

El envejecimiento en el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas

Creciente evidencia muestra que cuadros neurodegenerativos y enfermedades cardio y cerebrovasculares asociados al envejecimiento comparten cambios fisiopatológicos (ver capítulo 5) tales como aterosclerosis e isquemia y factores de riesgo (ver capítulo 3). Aparecen como especialmente relevantes la ingesta excesiva de grasas saturadas y los niveles elevados de marcadores inflamatorios en edades medias de la vida (discutido en 11). Estudios anatomopatológicos y de imágenes muestran que el desarrollo de demencia está mayoritariamente determinado por patología mixta cerebrovascular y neurodegenerativa. Ambas comparten mecanismos biológicos comunes, incluyendo inflamación, estrés oxidativo con aumento de ROS y depósitos de amiloide.

Dado que los ROS participan en señalizaciones fisiológicas, además de tener funciones deletéreas, es complejo determinar su participación en procesos de enfermedad. Al envejecer, se acumula el daño oxidativo y mitocondrial, resultando en una disminución de la actividad metabólica celular, favoreciendo la neurotoxicidad y el estrés oxidativo. De hecho, altos niveles de ROS y otras especies radicales se asocian a daño y muerte neuronal⁶, induciendo daño oxidativo, promoción de neuroinflamación, amiloidogénesis, desregulación sináptica, excitotoxicidad, disfunción mitocondrial, disfunción del proteosoma y promoción de muerte celular asociado a la activación de cascadas de proteasas, caspasas (apoptosis) y calpains (necrosis).

A nivel celular en el sistema nervioso, la microglía se ha relacionado con la

patología y progresión en varios trastornos neurodegenerativos, incluyendo enfermedades de priones, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick y la demencia asociada al VIH, así como también en enfermedades neurodegenerativas asociadas al envejecimiento, tales como EP y EA².

En la EP, la microglía participa en la pérdida de neuronas dopaminérgicas, observándose microglías activadas asociadas a neuronas dopaminérgicas en degeneración en la sustancia nigra, en el hipocampo y en las cortezas transentorrina, cingulada y temporal. Las microglías se activan por la agregación de α -sinucleína, lo que lleva a la neurodegeneración nigral progresiva. Por otra parte, la muerte de neuronas dopaminérgicas mediada por interferón se observa sólo en presencia de microglía.

En la EA, la microglía envejecida pierde la capacidad de interactuar con los agregados de β -amiloide (A β), disminuyendo su internalización y procesamiento¹². Los ratones modelos de EA muestran que la microglía envejecida tiene menos receptores scavenger y enzimas que degradan A β . IL1 β y TNF reducirían la expresión de receptores scavenger, sugiriendo que la neuroinflamación asociada al envejecimiento disminuiría la expresión de genes implicados en la remoción del A β , promoviendo su acumulación. Los agregados de A β inducirían neurotoxicidad, y también afectarían la función neuronal, incluso inhibiendo la potenciación a largo plazo (LTP) en individuos envejecidos. Además, la acumulación de A β activa la microglía, induce la expresión de HLA-DR en la proximidad de las placas seniles, aumenta la enzima óxido nítrico sintasa inducible (iNOS), produce óxido nítrico (NO) y anión superóxido, aumenta la expresión de TNF α , produce distrofia microglial, y exacerba el acortamiento de los telómeros inducida por el envejecimiento en las células microgliales¹³. Estas observaciones implican que la capacidad de fagocitar A β declina en la microglía envejecida. Esto facilita la acumulación de agregados de A β , lo que a su vez conduce a un fenotipo microglial más reactivo, estableciendo un círculo vicioso que conduce a cambios neurodegenerativos. De hecho, es interesante destacar que en experimentos en monos, la inyección intratecal de A β sólo es neurotóxica en individuos envejecidos, lo que sugiere que la neurodegeneración inducida por A β es una respuesta patológica del cerebro envejecido¹⁴.

Respecto a la regulación de la activación inflamatoria, TGF β 1, una citoquina moduladora secretada por neuronas y astrocitos, atenúa la liberación de mediadores proinflamatorios por la microglía y promueve la fagocitosis y degradación de A β . Estos efectos reguladores están mediados por un mecanismo dependiente de la vía canónica de TGF β , Smad3⁸, la cual está inhibida en el cerebro envejecido. La vía de señalización Smad se ve afectada también en los cerebros de pacientes con EA y modelos de ratón de EA, a pesar de que los niveles de TGF β 1 son eleva-

dos en estos pacientes. Por lo tanto, el deterioro de la señalización Smad parece resultar en la acumulación de A β , neurodegeneración y formación de ovillos neurofibrilares¹⁵, sugiriendo que podría desempeñar un papel en la génesis de la EA.

Recapitulación

Las enfermedades cerebrovasculares asociadas al envejecimiento comparten factores de riesgo y procesos patogénicos y degenerativos con las enfermedades cardiovasculares, las que contribuyen, además, al deterioro conducente a la demencia al favorecer la hipoxia cerebral y lesiones cerebrales silentes. Además, diversas enfermedades neurodegenerativas incluyen como elemento común la activación inflamatoria glial. La existencia de estos elementos comunes, encima de desafiar la visión tradicional que la enfermedad de Alzheimer y la demencia vascular serían entidades totalmente distintas, sugiere que los cuadros de demencia asociados al envejecimiento son susceptibles a ser intervenidos.

Referencias

1. Tsurumi A, Li W. Global heterochromatin loss: a unifying theory of aging? *Epigenetics*. 2012;7(7):680-8.
2. von Bernhardt R, Eugenin-von Bernhardt L, Eugenin J. Microglial cell dysregulation in brain aging and neurodegeneration. *Front Aging Neurosci*. 2015;7:124.
3. Gefen T, Peterson M, Papastefan S, Martersteck A, Whitney K, Rademaker A, et al. Morphometric and histologic substrates of cingulate integrity in elders with exceptional memory capacity. *J Neurosci*. 2015;35 (4):1781-91.
4. Kochunov P, Ramage A, Lancaster J, Robin D, Narayana S, Coyle T, et al. Loss of cerebral white matter structural integrity tracks the gray matter metabolic decline in normal aging. *NeuroImage*. 2009;45(1):17-28.
5. Yankner B, Lu T, Loerch P. The aging brain. *Annu Rev Pathol*. 2008;3:41-66.
6. von Bernhardt R, Eugenin J. Alzheimer's disease: redox dysregulation as a common denominator for diverse pathogenic mechanisms. *Antioxid Redox Signal*. 2012;16(9):974-1031.
7. Perluigi M, Swomley A, Butterfield D. Redox proteomics and the dynamic molecular landscape of the aging brain. *Ageing Res Rev*. 2014;13:75-89.
8. von Bernhardt R, Cornejo F, Parada G, Eugenin J. Role of TGF β signaling in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Front Cell Neurosci*. 2015;9:426.
9. Franceschi C, Bonafè M, Valensin S, Olivieri F, De Luca M, Ottaviani E, De Benedictis G. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;908:244-54.

10. Larbi A, Franceschi C, Mazzatti D, Solana R, Wikby A, Pawelec G. Aging of the immune system as a prognostic factor for human longevity. *Physiology (Bethesda)*. 2008;23:64-74.
11. Qiu C, Fratiglioni L. A major role for cardiovascular burden in age-related cognitive decline. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12:267-77.
12. Mawuenyega K, Sigurdson W, Ovod V, Munsell L, Kasten T, Morris J, et al. Decreased clearance of CNS beta-amyloid in Alzheimer's disease. *Science*. 2010;330(6012):1774.
13. Flanary B, Sammons N, Nguyen C, Walker D, Streit W. Evidence that aging and amyloid promote microglial cell senescence. *Rejuvenation Res*. 2007;1(1):61-74.
14. Geula C, Wu C, Saroff D, Lorenzo A, Yuan M, Yankner B. Aging renders the brain vulnerable to amyloid beta-protein neurotoxicity. *Nat Med*. 1998;4(7):827-31.
15. Teseur I, Zou K, Esposito L, Bard F, Berber E, Can J, et al. Deficiency in neuronal TGF-beta signaling promotes neurodegeneration and Alzheimer's pathology. *J Clin Invest*. 2006;116(11):3060-9.

Agradecimientos:

Este trabajo fue apoyado parcialmente por el proyecto FONDECYT 1171645 (RvB).

Deterioro cognitivo leve y deterioro cognitivo subjetivo

María Isabel Behrens

El concepto de Deterioro Cognitivo Leve (MCI por sus siglas en inglés) corresponde a un deterioro cognitivo que va más allá del esperado para su edad y nivel educacional, pero que no es suficiente para el diagnóstico de demencia (definida por compromiso de las actividades habituales del individuo)¹⁻³. El concepto de DCL no ha estado exento de polémica, ya que engloba a un grupo muy heterogéneo de personas y sus límites no están bien definidos. Por ejemplo, no está claro cuánto compromiso en las actividades de la vida diaria, ya que se acepta en los criterios que el paciente tenga “algunas alteraciones en las actividades instrumentales”.

Los criterios más conocidos de DCL fueron formulados por Petersen^{1,3} y son:

1. Queja de memoria corroborada por un informante.
2. Falla de memoria objetiva para su edad.
3. Función cognitiva global esencialmente conservada.
4. Actividades funcionales mayormente intactas.
5. No hay demencia.

En 2011 el grupo de trabajo del Instituto Nacional de Envejecimiento y Asociación de Alzheimer de EE. UU. (NIA-AA)⁴ propusieron nuevas recomendaciones para el diagnóstico de DCL y además, propusieron la identificación del tipo de DCL que denominaron “DCL de tipo Alzheimer”. Los criterios son los siguientes:

1. Preocupación por una merma cognitiva en relación al nivel previo. Puede ser referido por el paciente, un informante que conoce bien al paciente o por un clínico especializado que evaluó al paciente.
2. Bajo rendimiento en uno o más dominios cognitivos (memoria, función ejecutiva, atención, lenguaje y funciones visuo-espaciales), mayor al esperado por su edad y escolaridad. Progresión del deterioro en el rendimiento de los test en el tiempo. Los DCL con fallas en la memoria episódica son los casos que más se asocian a progresión a enfermedad de Alzheimer.
3. Preservación de la independencia en las habilidades funcionales. Puede haber leves dificultades en algunas funciones como pagar cuentas, preparar una comida, comprar. Les puede tomar más tiempo, ser más ineficientes y cometer más errores que en el pasado. Sin embargo, mantienen su independencia en las actividades de la vida diaria con mínima ayuda.
4. No está demente. No hay un significativo impedimento en las funciones sociales o laborales.

Es importante destacar que el diagnóstico de DCL requiere evidencia de un cambio intra-individuo. Si el paciente ha sido evaluado una sola vez el cambio se debe inferir de la historia (con el informante) y/o por la evidencia de un desempeño peor al esperado. El ideal es contar con evaluaciones seriadas, pero no siempre es posible.

Las personas que presentan DCL tienen mayor riesgo de desarrollar Alzheimer clínico con una tasa de conversión anual de 12-15% comparado con un 1-2% en adultos mayores cognitivamente sanos, y hasta 80% se han convertido a demencia al cabo de 6 años¹. No todos los individuos progresan a una demencia, muchos se mantienen estables y otros revierten a la normalidad^{3,5,6}. Incluso algunos que revierten a la normalidad posteriormente progresan a demencia⁷.

Por ello el diagnóstico de DCL es complejo. Además, de ser un cuadro muy dinámico, donde hasta 30% de los casos pueden retornar a la normalidad⁷, es un grupo altamente heterogéneo y puede coexistir con otras patologías sistémicas, neurológicas o psiquiátricas capaces de provocar deterioro cognitivo. Entre ellas hipotiroidismo, falta de vitaminas, depresión, etc., por lo que es difícil separar lo que es causado por un deterioro cognitivo subyacente, de aquello debido a las patologías asociadas.

Se han propuesto 4 tipos de DCL:

1. DCL con falla aislada de memoria.
2. DCL con fallas de memoria más 1 o más dominios cognitivos.
3. DCL con falla aislada de un dominio que no es la memoria.
4. DCL con fallas en varios dominios no-memoria³.

Al DCL con falla aislada de memoria único o multidominio se le conoce también como deterioro cognitivo amnésico (DCLa).

La prevalencia global de DCL es entre 15-20%⁸. La prevalencia del DCL con compromiso aislado de memoria es bastante menor (2-4%)⁵. El grupo de trabajo de la NIA-AA propusieron la denominación DCL tipo Alzheimer⁴, que correspondería al DCLa, y que con mayor probabilidad progresa a Alzheimer. El uso de biomarcadores en líquido cefalorraquídeo y neuroimágenes de amiloide mejoran la identificación de Alzheimer en pacientes con DCL y pueden predecir la progresión a demencia⁹. Pero un resultado negativo no excluye completamente la presencia de patología Alzheimer en pacientes con DCL. El grupo NIA-AA sugiere la utilización de biomarcadores para mejorar el diagnóstico diferencial de DCL tipo Alzheimer⁴. Sin embargo, estos autores sugieren no utilizar biomarcadores como predictores de demencia incipiente hasta no tener más información sobre la evolución a largo plazo⁴.

No existe consenso en cuanto a los componentes de la batería neuropsicológica para identificar el DCL, pero debería contener al menos 4 dominios cognitivos (memoria, función ejecutiva/atención, lenguaje y visuoespacial). Una evaluación neuropsicológica completa puede ser de gran utilidad en algunos casos dudosos. Hay que tener en cuenta que en el DCL el Mini Mental puede ser normal, por lo que como batería de tamizaje es mejor utilizar un test más difícil como el MoCA validado recientemente en nuestro país¹⁰. El punto de corte de normalidad se definió en nuestra muestra en 21 puntos o más. Hay que tener en cuenta que la escolaridad mostró tener una alta influencia, por lo que se recomendó adicionar dos puntos si la escolaridad es menor a 8 años (y 1 punto con escolaridad entre 8 y 12 años). Por el mismo motivo, en medios con alta escolaridad es conveniente utilizar un punto de corte más alto.

El uso de neuroimágenes se recomienda en el estudio del DCL. Sin embargo, la atrofia de las estructuras del lóbulo temporal medial que se observa en la resonancia de cerebro en casos de Alzheimer es capaz de diferenciar entre este grupo y controles, pero no es tan claro para distinguir el DCL, puesto que la estructura cerebral es muy variable en adultos mayores¹¹.

Hasta la fecha no existe ningún fármaco ni tratamiento específico aprobado por la FDA para el tratamiento del DCL. Ensayos clínicos probaron, sin efecto, donepezilo, vitamina E, rivastigmina, galantamina y rofecoxib. En el fracaso en estos ensayos clínicos probablemente influyó la gran heterogeneidad de los pacientes con DCL incluidos en los estudios. A pesar de la falta de evidencia, se acepta el uso de anticolinesterásicos en casos claros de DCL que corresponde a etapas muy iniciales de Alzheimer¹².

Deterioro cognitivo subjetivo (DCS)

La presencia de episodios de olvidos repentinos, confusión o empeoramiento de la memoria es muy frecuente en los adultos mayores. Estos no se refieren a olvidos de las llaves, o lo que se iba a hacer en una pieza, o del nombre de alguien que ha conocido recientemente. Se refiere a olvidos de cosas más serias, como tener dificultad de hacer algo que la persona hacía habitualmente o de olvidar cosas que normalmente no le ocurrirían. Sin embargo, el DCS se ha reportado que puede ser el preámbulo de una enfermedad de Alzheimer y representaría una manera de identificar a las personas que están en riesgo de progresar a demencia o a DCL. Pacientes con DCS tienen 4,5 veces más probabilidades de desarrollar DCL o demencia en los 7 años siguientes^{13,14}. Es importante por ello que los pacientes con DCS sean evaluados cognitivamente para descartar causas reversibles de deterioro cognitivo.

Referencias

1. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol.* 1999;56(3):303-8.
2. Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, Boeve BF, Geda YE, Ivnik RJ, et al. Mild cognitive impairment: ten years later. *Arch Neurol.* 2009;66(12):1447-55.
3. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med.* 2004;256(3):183-94.
4. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7(3):270-9.
5. Ganguli M, Dodge HH, Shen C, DeKosky ST. Mild cognitive impairment, amnesic type: an epidemiologic study. *Neurology.* 2004;63(1):115-21.
6. Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M, Petersen RC, Ritchie K, Broich K, et al. Mild cognitive impairment. *Lancet.* 2006;367(9518):1262-70.
7. Lopez OL, Becker JT, Chang YF, Sweet RA, DeKosky ST, Gach MH, et al. Incidence of mild cognitive impairment in the Pittsburgh Cardiovascular Health Study-Cognition Study. *Neurology.* 2012;79(15):1599-606.
8. Roberts R, Knopman DS. Classification and epidemiology of MCI. *Clin Geriatr Med.* 2013;29(4):753-72.
9. Jack CR, Wiste HJ, Vemuri P, Weigand SD, Senjem ML, Zeng G, et al. Brain beta-amyloid measures and magnetic resonance imaging atrophy both predict time-to-progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Brain.* 2010;133(11):3336-48.
10. Delgado C, Araneda A, Behrens MI. Validation of the Spanish-language version of the Montreal Cognitive Assessment test in adults older than 60 years. *Neurologia.* 2017.
11. Raji CA, Lee C, López OL, Tsay J, Boardman JF, Schwartz ED, et al. Initial experience in using continuous arterial spin-labeled MR imaging for early detection of Alzheimer disease. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010;31(5):847-55.
12. Kelley BJ. Treatment of Mild Cognitive Impairment. *Curr Treat Options Neurol.* 2015;17(9):372.
13. Reisberg B, Gauthier S. Current evidence for subjective cognitive impairment (SCI) as the pre-mild cognitive impairment (MCI) stage of subsequently manifest Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr.* 2008;20(1):1-16.
14. Jessen F, Amariglio RE, van Boxtel M, Breteler M, Ceccaldi M, Chételat G, et al. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2014;10(6):844-52.

Financiamiento:

Fondecyt 1151297(MIB).

Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la causa principal de demencia y uno de los grandes desafíos de salud pública del siglo XXI. El campo de la investigación de la enfermedad ha aportado información detallada acerca de los eventos moleculares patogénéticos desde el descubrimiento de β -amiloide y la proteína Tau, los principales componentes de las placas y ovillos neurofibrilares. No obstante, poco se sabe de la causa misma de la enfermedad y a la postre no se dispone aún de tratamientos curativos. No obstante lo anterior, gracias al advenimiento de nuevas técnicas para la obtención y medición de imágenes de procesos cerebrales y el análisis de grandes datos, así como la mayor preocupación de los gobiernos alrededor del mundo para priorizar las demencias en las agendas de salud pública nacionales, se siembra la esperanza que aumente el progreso científico hacia la detención de la enfermedad.

Criterios de diagnóstico

Los primeros criterios diagnósticos para EA fueron lanzados en 1984 (NINCDS-ADRA)¹ y se enfocaban sólo en síntomas clínicos. En ese entonces, los cambios patológicos no se podían medir *in vivo*, de modo que el diagnóstico sólo podía confirmarse después de la muerte. Con la ayuda de la Resonancia Magnética, el descubrimiento de biomarcadores y del PET amiloide, el Grupo Internacional de Trabajo (IWG) propuso nuevos criterios², los que han constituido la inspiración para un nuevo set de criterios de los grupos de trabajo del Instituto Nacional de Envejecimiento y Asociación de Alzheimer (NIA-AA)^{3,4,5} (Tabla 1). Estos caracterizan la EA como un “síndrome de demencia amnésico multidominio”⁶, lo que significa pérdida de memoria progresiva en meses y años con la emergencia gradual de déficits ejecutivos, lenguaje, visuoespaciales y otros, con o sin trastornos conductuales. Los nuevos criterios han incorporado varias importantes consideraciones respecto de los previos: se establece un largo estadio predemencia; se reconoce un tipo de deterioro cognitivo leve como un pródromo de EA en los criterios IWG y en los NIA-AA, cuando está fundamentado con biomarcadores que sugieran la presencia amiloide y neurodegeneración. Los biomarcadores pueden ser usados para atribuir el síndrome clínico de demencia o el deterioro cognitivo leve tipo

Tabla 1. Criterios diagnósticos para EA (NIA-AA)³

A.	Criterios para “todo tipo de demencia” incluyen síntomas cognitivos y conductuales que: <ol style="list-style-type: none"> Interfieran con el desempeño en el trabajo o en actividades de la vida diaria Representen un deterioro respecto de un nivel previo de funcionamiento No se explique por delirio o un trastorno psiquiátrico mayor El deterioro cognitivo se detecta y diagnostica a través de una combinación de: <ol style="list-style-type: none"> Historia del paciente e informante confiable Test cognitivos El deterioro cognitivo/comportamiento compromete al menos dos dominios (memoria, ejecutivo, visuoespacial, personalidad)
B.	Criterios para EA probable incluyen los criterios para todos los tipos de demencia más: <ol style="list-style-type: none"> Inicio gradual en meses a años Claro corte de deterioro de la cognición por reporte u observación Los déficits iniciales y los más prominentes son: <ol style="list-style-type: none"> Memoria (el más común) No amnésico (también con deterioro en otros dominios cognitivos): lenguaje (logopénico - encontrar palabras), visuoespacial, ejecutivo
C.	Criterios para EA probable con “incrementado nivel de certeza”) <ol style="list-style-type: none"> Declinamiento cognitivo documentado (evaluaciones cognitivas longitudinales) Mutación genética causal (APP, PSEN1, PSNE2)
D.	Criterios para EA posible <ol style="list-style-type: none"> Curso atípico (ej. inició abrupto), o Características mezcladas de presentación de otras enfermedades causantes (ej. ACV, cambios severos de sustancia blanca, comorbilidad relevante, medicamentos)
E.	EA probable con evidencia del proceso fisiopatológico de la EA (biomarcadores)
F.	EA posible con evidencia del proceso fisiopatológico de la EA (biomarcadores)
G.	EA probada fisiopatológicamente (confirmada neuropatológicamente)
H.	Demencia poco probable de corresponder a EA <ol style="list-style-type: none"> No cumple los criterios para EA y/o Tiene evidencia de una enfermedad diferente (ej. VIH, Huntington) Tanto los marcadores para β-amiloide e injuria neuronal son negativos

Alzheimer a cambios patológicos de Alzheimer con probabilidad alta, intermedia o baja en los criterios NIA-AA. También se destacan formas atípicas de presentación clínica igual que en los criterios IGW^{7,8}, y la presencia de trastorno de memoria ya no es un requisito para el diagnóstico siempre que haya evidencia de biomarcadores. Se ha aceptado los conceptos de EA preclínica (NIA-AA)⁵ y riesgo de EA (IWG)² y están definidas como evidencia de los cambios patológicos que ocurren en individuos cognitivamente sanos.

Neuropatología

La EA se caracteriza por dos lesiones características: placas de amiloide y ovillos neurofibrilares (ONF). Morfológicamente, las placas de amiloide se describen como difusas o neuríticas. Ambas se pueden ver en individuos no dementes (e implican un riesgo aumentado de progresión a demencia). El primer evento en la formación de la placa es el depósito de péptido insoluble β -amiloide, mientras que los elementos neuríticos (dendritas y axones distróficos) son la reacción de la neuropila a esas placas neurotóxicas que contienen bandas patológicas de proteína tau idéntica a la encontrada en los ONF del pericarion neuronal. El Tau dentro de las neuritas distróficas y ONF está anormalmente fosforilado. Esto puede impedir la unión de los microtúbulos y facilitar la agregación del tau en filamentos pareados helicoidales, conduciendo a la pérdida de conectividad sináptica y muerte neuronal.

Dado que placas y ovillos pueden aparecer en individuos sin demencia, se han desarrollado criterios neuropatológicos para definir la posibilidad que la demencia sea consecuencia de esta patología relacionada a la enfermedad. El panel de consenso del Instituto Nacional de Envejecimiento (EE. UU.) de 1985 enfocaba la densidad total de placas neocorticales como una función de la edad⁷. Esta recomendación fue tomada en 1991 por el Consorcio para Establecer un Registro para la EA (CERAD)⁸. En ese tiempo, Braak y Braak demostraron que hay 6 estadios predecibles de evolución de patología de ONF desde las regiones paralímbicas hacia las neocorticales. Los Estadios de Braak y Braak se utilizan para caracterizar la distribución de la patología neurofibrilar, con una buena correlación con el estado clínico de la enfermedad. En general, los ONF y las neuritas distróficas aparecen primero en la corteza entorrinal (Estadio I), progresan a través del subículo (Estadio II) hacia el hipocampo, primero a CA1 (Estadio III) y así hacia el resto de las células piramidales (Estadio IV), antes de alcanzar cortezas de asociación (Estadio V) y finalmente, se extienden hacia la neocorteza motora y sensitiva primarias (Estadio VI)⁹. En el año 1997 el grupo de trabajo del NIA y del Instituto Reagan combinaron las placas amiloideas de CERAD y los estadios ONF de Braak para definir la probabilidad que ocurra deterioro cognitivo a partir de la EA. Alta probabilidad se refleja por un score de placas neuríticas frecuentes en CERAD y estadio Braak de ONF V/VI; posibilidad intermedia corresponde a score moderado de placas en CERAD y estadio Braak de ONF III/IV y baja probabilidad si el score de placas es escaso en CERAD y el estadio Braak de ONF I/II¹⁰.

En contraste a los ONF, la distribución de las placas amiloideas empieza en las regiones neocorticales y aún en estadios tempranos de deterioro cognitivo compromete regiones diencefálicas¹¹ y la tasa de depósito disminuye en los estadios tardíos del deterioro cognitivo¹².

Evaluación diagnóstica

La exploración para el diagnóstico específico de EA tiene la misma metodología que la empleada para el diagnóstico de cualquier demencia y comprende integrar la información obtenida por: historia clínica obtenida del paciente e informante confiable, incluyendo aspectos de funcionalidad en trabajo y vida diaria, exploración física y neurológica, test neuropsicológicos, exámenes de laboratorio y neuroimágenes.

Exámenes de laboratorio

La regla general en el diagnóstico de cualquier demencia consiste en descartar causas reversibles (metabólicas, nutricionales, infecciosas, etc.) La exploración de rutina de laboratorio tiene esa orientación e incluye: hemograma, perfil bioquímico, función tiroidea, niveles de B12, ELP, orina completa, VIH y VDRL.

Test neuropsicológicos

La evaluación neuropsicológica a través de múltiples baterías es fundamental, ya que permite conocer el estado cognitivo del sujeto, determinar los dominios cognitivos preponderantemente comprometidos, diferenciar perfiles específicos de determinadas demencias, documentar progresión de la enfermedad y respuesta a terapias. Además, identificar trastornos psiquiátricos. La extensión y profundidad de las exploraciones neuropsicológicas dependerá de la experiencia y recursos de cada unidad clínica. El Mini Mental State Examination continúa siendo el instrumento de valoración cognitiva global más ampliamente usado. Dado sus limitaciones, progresivamente se han incorporado otros, que son de fácil aplicación en la práctica clínica habitual, tales como, la batería breve de evaluación frontal (FAB) y el test de evaluación cognitiva de Montreal (MOCA). Adicionalmente, en la actualidad, se cuenta en nuestro país con varios centros con neuropsicólogos especializados para la valoración neuropsicológica más detallada y estandarizada.

Neuroimágenes

Juegan un rol muy importante en la evaluación clínica de un individuo con sospecha de EA. Debe realizarse al menos una vez un escaneo estructural, ya sea con scanner de cerebro o Resonancia Magnética (RM), para descartar causas intracraneales (tumores, lesiones vasculares, hidrocefalia, colecciones subdurales). Además, la demostración de atrofia regional temporal medial puede dar información diagnóstica positiva¹³. Para pacientes con EA de presentación atípica, la RM de cerebro puede proveer información relevante respecto de la distribución preponderante de la atrofia para el diagnóstico diferencial con otras demencias degenerativas¹⁴. Adicionalmente la RM constituye la modalidad de elección para la detección de

cambios vasculares, tales como hiperintensidad de la sustancia blanca, lesiones lacunares y microsangramientos. (Estos últimos han ido cobrando relevancia ya que son un efecto secundario frecuente en estudios con fármacos anti-amiloide)¹⁵.

Test de biomarcadores

Los biomarcadores no son considerados aún en el estudio diagnóstico convencional de EA en Chile y no se dispone de ellos. No son generalmente útiles para identificar potenciales causas reversibles, pero pueden aumentar la certeza diagnóstica y hay algunos escenarios en los que pueden ser particularmente útiles.

- Dentro de los biomarcadores más utilizados en Europa y EE. UU. se encuentran:
1. Técnicas basadas en imágenes estandarizadas de RM (volumen hipocampal, espesor corteza, integridad de los tractos de sustancia blanca, entre otros).
 2. Biomarcadores del LCR: el beta-amiloide que se relaciona al depósito de amiloide en la corteza cerebral; la proteína tau total (t-tau) que refleja la intensidad de la neurodegeneración y la tau fosforilada (p-tau) que se correlaciona con la patología neurofibrilar. Con el progreso de la enfermedad los oligómeros de β -amiloide se agregan en placas insolubles elevando el amiloide cerebral y disminuyendo los niveles de amiloide soluble en LCR. A medida que las neuronas mueren, el tau total y fosforilado se liberan al LCR elevando los niveles de tau. Estos biomarcadores tienen una alta acuciosidad diagnóstica, con sensibilidad y especificidad de 85-90% para identificar EA prodrómica en individuos con deterioro cognitivo leve^{16,17}. Para el diagnóstico de EA no tienen un 100% de certeza diagnóstica y no son usados rutinariamente. No obstante, pueden ser de ayuda en unidades especializadas tales como clínicas de memoria¹⁸ y en ensayos clínicos, y también tienen especialmente un buen valor predictivo negativo (por ej. concentraciones normales de los tres biomarcadores en un individuo con trastorno de memoria leve prácticamente excluye la posibilidad de EA). En ese sentido, el tau total y tau fosforilado en LCR y el β -amiloide distinguen pacientes con EA de controles sanos¹⁹.
 3. El FDG-PET. Su uso ha estado reservado principalmente como estudio complementario, especialmente en pacientes con deterioro cognitivo en etapas tempranas. Un FDG-PET normal virtualmente descarta el diagnóstico de enfermedad neurodegenerativa. Un resultado positivo, por otra parte, sugiere EA si tiene un patrón de compromiso ttemporo-parietal y cingulado posterior, o demencia frontotemporal si el patrón es anterior o asimétrico.
 4. El estudio de imagen más innovador como marcador para EA es el PET con ligandos para β -amiloide (PET-amiloide). Hace poco más de una década Klunk y colaboradores describieron el primer estudio en humanos de un ligando amiloide adaptado para PET, llamado el Compuesto-B Pittsburgh, que reveló

la imagen de un compuesto clave de EA en sujetos vivos: el β -amiloide²⁰. Estos ligandos tienen una alta especificidad para la amiloidosis cortical, como se ha verificado en estudios de cambios patológicos de individuos escaneados justo antes de su fallecimiento. No obstante, debido a que la amiloidosis cerebral es una condición necesaria, pero no suficiente para el diagnóstico de EA el valor diagnóstico del PET amiloide es más de exclusión (alto valor predictivo negativo) que de inclusión (moderado valor predictivo positivo). Un paciente con deterioro cognitivo y PET amiloide negativo es poco probable que tenga una EA, mientras que el 35% de los individuos mayores de 60 años cognitivamente normales tienen PET amiloide positivos²¹. Más recientemente, Tau-PET ha entrado en aplicaciones de investigación y los patrones topográficos de distribución de ligandos se correlaciona con el deterioro clínico²². Tomadas en conjunto, las imágenes de amiloide y tau esencialmente recapitulan en el paciente vivo la neuropatología principal de EA.

Tratamiento

No se dispone a la fecha de un tratamiento curativo de la EA. Dos tipos de drogas se han aprobado para ser usadas en mejorar la memoria y las funciones intelectuales en individuos con EA: los inhibidores de la colinoesterasa²³⁻²⁵ y el antagonista del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA): memantina²⁶. Tres inhibidores de la colinoesterasa están actualmente en uso para el tratamiento de la demencia leve y moderada: donepecilo, galantamina y rivastigmina. Todos tienen como principal efecto adverso distintos grados de disconfort gastrointestinal. El donepecilo²³ se convirtió en el primer soporte real de tratamiento de la demencia después de su lanzamiento en 1997. La rivastigmina²⁴ también inhibe la butirocolinoesterasa, cuya significancia clínica no es clara y está disponible en parches transdérmicos además de la presentación oral. La galantamina²⁵ también se une a receptores nicotínicos, sin significación clínica clara. En su conjunto, los estudios clínicos han mostrado que estos agentes tienen efectos medibles, aunque modestos, en la cognición, actividades de la vida diaria y mediciones globales de funcionamiento comparados con placebo²⁷. Todos los inhibidores de la colinoesterasa están aprobados por la FDA para el tratamiento de los estadios leve y moderado de demencia causados por EA, y la memantina está aprobada para los estadios moderado y avanzado de EA. La evidencia científica actualmente disponible, no ha probado efectividad del uso de vitaminas u otros suplementos, tales como: ginkgobiloba, vitamina E, vitamina B12, acetil-L-carnitina para el tratamiento o prevención de la EA. Aún no hay datos disponibles respecto de la vitamina D²⁸. Estudios recientes con drogas anti-amiloide no han probado utilidad clínica²⁸.

Referencias

1. McKhann GM, Drachman DA, Folstein MF, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRA Work Group under the auspices of the Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984; 34:939-44.
2. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IGW-2 criteria. *Lancet Neurol* 2014; 13: 614-29.
3. Mc Khann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workshops on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alz Dem.* 2011;7:263-9.
4. Albert MS, De Kosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the national Institute on Aging-Alzheimer's association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer Dement* 2011; 7:270-9.
5. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workshops on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alz Dem.* 2011; 7:280-92.
6. National Alzheimer's Coordinating Committee. The Uniform data Set, Version 3.0, 2015.
7. Khachaturian ZS. Diagnosis of Alzheimer's disease. *Arch neurol.* 1985; 42: 1097-105.
8. Mirra SS, Heyman A, McKeel D, et al. The Consortium to establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part II. Standardization of the neuropathological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 1991; 41:479-86.
9. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer's disease-related changes. *Acta Neuropathol.* 1991; 82:239-59.
10. NIA and Reagan Institute Working Group. Consensus recommendations for the postmortem diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurobiol aging.* 1997;18 (suppl 4):S1-S2.
11. Thal DR, Rub U, Orantes M, Braak H. Phases of A-beta deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology* 2002; 58: 1791-800.
12. Thal DR, Arendt T, Waldmann G, Holzer M, Zedlick D, Rub U, Schober R. Progression of neurofibrillary changes and PHF-tau in end stage Alzheimer's disease is different from plaque and cortical microglial pathology. *Neurobiol Aging* 1998; 19: 517-25.
13. Jack CR Jr, Petersen RC, O'Brien PC, Tangalos EG. MR-based hippocampal volumetry in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurology* 1992; 42:183-8.
14. Lehmann M, Koedam EL, Barnes J, et al. Posterior cerebral atrophy in the absence of medial temporal lobe atrophy in pathologically-confirmed Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2011; 33:e1-12.
15. Cordonnier C, van der Flier WM. Brain microbleeds and Alzheimer's disease: innocent observation or key player? *Brain* 2011; 134:335-44.

16. Shaw LM, Vanderstichele H, Knapik-Czajka M, et al. Cerebrospinal fluid biomarker signature in Alzheimer's disease neuroimaging initiative subjects. *Ann Neurol* 2009; 65: 403-13.
17. Visser PJ, Verhey F, Knol DL, et al. Prevalence and prognostic value of CSF biomarkers of Alzheimer's disease pathology in patients with subjective cognitive impairment or mild cognitive impairment in the DESCRIPA study: a prospective cohort study. *Lancet Neurol* 2009; 8:619-27.
18. Duits FH, Prins ND, Lemstra AW, et al. Diagnostic impact of CSF biomarkers for Alzheimer's disease in a tertiary memory clinic. *Alzheimer's Dement* 2015; 11:523-32.
19. Olsson B, Lautner R, Andreason U, et al. CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurology* 2016; 15:673-84.
20. Klunk WE, Engler H, Nordberg A, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol* 2004; 55:306-19.
21. Johnson KA, Schultz A, Betensky RA, et al. Tau positron emission tomographic imaging in aging and early Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2016; 79:110-9.
22. Ossenkuppele R, Schonhaut DR, Scholl M, et al. Tau PET patterns mirror clinical and neuroanatomical variability in Alzheimer's disease. *Brain* 2016; 139: 1551-67.
23. Rogers SL, Farlow MR, Doody RS, et al. A 24-week, double blind, placebo controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. Donepezil Study Group. *Neurology* 1998; 50:136-45.
24. Rosler M, Anand R, Cicin-Sain A, et al. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomized controlled trial. *BMJ* 1999; 318:633-8.
25. Raskind MA, Peskind ER, Wessel T, et al. Galantamine in AD: A 6-month randomized, placebo-controlled trial with 6-month extension. The Galantamine USA-1Study Group. *Neurology* 2000; 54:2261-8.
26. Reisberg B, Doody R, Stoffler A, et al. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 1333-41.
27. Doody RS, Stevens JC, Beck C, et al. Practice parameter: management of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56:1154-1166.
28. Knopman D. Therapeutics in Alzheimer Disease for 2017 and the near term. American Academy of Neurology Annual Meeting 2017.

Definiciones

El deterioro cognitivo vascular (DCV) es la alteración de las funciones cognitivas secundaria a enfermedad cerebrovascular aguda o a alteraciones cardiovasculares o circulatorias que dañan zonas cerebrales importantes para la cognición y comportamiento¹. Abarca los distintos grados de deterioro cognitivo (leve y mayor) y al deterioro mixto: vascular + enfermedad de Alzheimer (EA). En el DCV lo primero que ocurriría sería la exposición a factores de riesgo cardiovasculares en la vida media que, posteriormente, causarían una enfermedad cerebrovascular, manifestada como ateromatosis de vasos medianos o arterioesclerosis de vasos pequeños, angiopatía amiloidea cerebral u otras alteraciones cardiovasculares, las que ulteriormente causarían daño vascular cerebral (entendido sólo como las lesiones en el parénquima cerebral de origen vascular), el cual, dependiendo de su ubicación, cantidad y de la reserva cognitiva previa del sujeto, causarían un deterioro cognitivo vascular (entendido como la consecuencia cognitiva del daño cerebrovascular). Por lo tanto, el DCV incluye una gran variedad de enfermedades y formas de presentación².

Epidemiología

El DCV es la segunda causa de demencia después de EA, constituyendo alrededor del 20-30% de las demencias en los países occidentales, las causas mixtas (vascular + Alzheimer) serían la tercera causa, siendo el deterioro mixto la principal causa en los mayores de 85 años³. Existiría un efecto aditivo pero independiente entre las lesiones vasculares y las de EA, siendo la pérdida de reserva cerebral lo que hace que aumente el deterioro cognitivo al estar ambos tipos de lesiones presentes². Probablemente más que una clasificación categorial en: degenerativo, vascular o mixto, lo más correcto sería medir el grado de neuropatología asociado a cada etiología de una manera continua para atribuir el deterioro cognitivo en distinta proporción a estas dos causas, lo cual se podría realizar (a nivel de investigación) gracias a los biomarcadores disponibles para EA, pero lamentablemente la marcación de patología vascular cerebral es aun inexacta².

La incidencia de demencia en general se ha estabilizado en los países desarrollados en las últimas décadas, probablemente atribuido a un mejor manejo de los factores de riesgo cardiovasculares, pero en la mayoría del mundo la incidencia y

prevalencia del DCV iría en aumento, asociado al envejecimiento de la población y el mal control de los factores de riesgo cardiovasculares⁴. No está claro que haya una especial predisposición al DCV según el origen étnico, siendo la prevalencia/incidencia de demencia postataque cerebrovascular en Chile, (hispano-mestizo) similar al de otras regiones del mundo⁵. La historia natural del DCV y su estudio son menos conocidos que para el deterioro cognitivo por EA, solo en el año 2006 se propusieron criterios estándares para su estudio y manejo⁶.

Fisiopatología

Se suele clasificar al DCV según el tipo de enfermedad cerebrovascular (ECV): en isquémicos o hemorrágicos⁷, siendo los isquémicos subdivididos en aterotrombóticos, cardioembólicos, patología de vaso pequeño y en causas inhabituales e indeterminadas⁸. El DCV isquémico por enfermedad de vaso pequeño está fuertemente asociado a los factores de riesgo cardiovascular, principalmente hipertensión, con su consecuente arterioesclerosis y lipohialinosis de los vasos perforantes, que causan las lesiones lacunares, las alteraciones de la sustancia blanca o microangiopatía y los microinfartos⁹. Las lagunas son infartos de menos de 15 mm de diámetro que ocurren por la oclusión de un vaso perforante y son la causa más frecuente de ECV a nivel poblacional, suelen pasar desapercibidos o causar un déficit neurológico aislado, en general de buen pronóstico¹⁰, pero que sumados en el tiempo son la causa más frecuente de DCV⁹. Las alteraciones o cambios de la sustancia blanca, son algo más inespecíficas, las relacionadas con la edad representarían lesiones isquémicas insuficientes para causar infartos, pero que producen rarefacción de la mielina, se pueden producir por lesiones suboclusivas asociadas a patología de vaso pequeño, y/o a angiopatía amiloidea cerebral y/o a hipoperfusión, como ocurre con la hipotensión del adulto mayor, suele ser multifocal periventricular y en la sustancia blanca profunda, pero respeta la fibras en U pericorticales, a diferencia de patologías inflamatorias⁹.

Clínicamente el DCV secundario a patología de vaso pequeño es más homogéneo que el resto, causando un síndrome disejecutivo asociado a alteraciones motoras y conductuales. Ya que las lagunas y la microangiopatía afectan principalmente a los ganglios de la base y la sustancia blanca profunda que conecta la corteza frontal con los ganglios basales, afectando al circuito frontal-subcortical en sus divisiones motora, asociativa y emocional, causan un deterioro cognitivo subcortical⁹ (Tabla 1 y viñeta clínica).

Desde el punto de vista genético se puede dividir al DCV en aquellos casos esporádicos asociados a factores de riesgo cardiovascular, que son la gran mayoría y los asociados a un patrón hereditario, donde entre otras, destacan: el CADASIL (arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoen-

Tabla 1. Criterios para determinar si el deterioro cognitivo es de origen vascular

- A. Debe cumplirse al menos una de las siguientes características clínicas:**
1. El inicio del deterioro cognitivo está relacionado temporalmente a uno o más ACV, es de inicio abrupto y duración mayor de 3 meses (para patología de vaso pequeño ver A2)
 - a. Historia de ataque cerebrovascular asociado temporalmente con el deterioro cognitivo
 - b. Signos sugerentes de ACV: hemiparesia, plantar extensor, hemianopsia, síndrome pseudobulbar, etc.)
 2. En el caso de ausencia de una historia clara de ACV, se exige que el deterioro cognitivo afecte predominantemente la velocidad de procesamiento, atención, memoria de trabajo y otras funciones ejecutivas complejas. Además, deben cumplirse al menos uno de los siguientes puntos:
 - a. Alteración precoz de la marcha y estabilidad (marcha a pequeño paso, marcha apráxica, atáxica o parkinsoniana) y caídas frecuentes no provocadas
 - b. Alteraciones precoces de hábitos urinarios (polaquiuria, incontinencia, urgencia miccional) no explicadas por causas urológicas.
 - c. Alteraciones de personalidad y ánimo (apatía, depresión o incontinencia emocional)
- B. Significativa enfermedad cerebrovascular en las neuroimágenes (TC o RM de cerebro), cumpliendo al menos 1 de los siguientes criterios:**
1. Un infarto de vaso mediano para DCV leve y 2 o más para DCV mayor
 2. Un infarto único extenso o ubicado en sitio estratégico (tálamo o ganglios basales) es suficiente para DCV mayor
 3. Infartos lacunares múltiples (> 2) fuera del tronco; puede bastar con 1 si está ubicado en sitio estratégico o asociado a alteraciones de sustancia blanca extensas.
 4. Alteraciones de la sustancia blanca extensas y confluentes (alrededor de un 25% del volumen de la sustancia blanca total)
 5. Hemorragia intracerebral (HIC) ubicada en sitio estratégico o 2 o más HIC
 6. Combinación de las anteriores
- C. Exclusión de otras causas**
1. En la historia:
 - a. Inicio precoz de alteraciones progresivas de memoria episódica, lenguaje, apraxias o agnosias en ausencia de lesiones vasculares en neuroimágenes o historia de ACV
 - b. Signos parkinsonianos prominentes sugerentes de enfermedad de Parkinson o enfermedad por cuerpos de Lewy
 - c. Historia muy sugerente de otro trastorno neurológico primario como esclerosis múltiple, encefalitis, tóxico metabólico
 2. En las neuroimágenes: ausencia o mínima enfermedad cerebrovascular
 3. Presencia de otra enfermedad médica de una severidad tal que pueda explicar las alteraciones cognitivas (tumor cerebral, depresión mayor, alteración tóxica-metabólica, etc.)
 4. Presencia de biomarcadores de EA (niveles suficientes en LCR o en neuroimágenes) lo cual excluye el diagnóstico de probable DCV y favorece el diagnóstico de EA con ECV

Para el diagnóstico de DCV probable es necesario cumplir los criterios A, B y C, o solo A + tener una mutación genética conocida. El diagnóstico de DCV posible ocurre si cumple criterios clínicos, pero no hay neuroimagen disponible. En el caso de tener una neuroimagen no compatible, se debe pensar en otra etiología.

cefalopatía), la cual da un patrón de DCV subcortical a temprana edad, asociado a crisis isquémicas transitorias y migrañas. También existen múltiples formas familiares de angiopatía amiloidea cerebral. El ser portador de Apo E épsilon 4 confiere mayor riesgo cerebrovascular asociado a angiopatía amiloidea² y a EA.

Criterios diagnósticos

Los más usados en los ensayos clínicos son los criterios de California (ADDC) y los del NINDS-AIREN, pero ambos tienen limitaciones, pero subdiagnostican el DCV de inicio gradual como el producido por patología de vaso pequeño. Además, hacen énfasis sólo en el grado más avanzado del DCV que es la demencia, impidiendo ser usados para etapas más leves del deterioro, y exigen que exista pérdida de la memoria episódica, lo cual es característico de la EA pero no es necesario en el DCV¹¹.

En el año 2014 se publicaron nuevos criterios que forman parte de un consenso alcanzado por la Sociedad Internacional para los desórdenes vasculares cognitivos y conductuales (VasCog) para el diagnóstico del deterioro cognitivo o desorden cognitivo vascular¹², los cuales siguen la línea de criterios del DSM-V, permitiendo determinar distintos grados de severidad de DCV. Así, cuando éste es de un grado tal que interfiere con las actividades de la vida diaria se habla de demencia vascular (DV) o desorden cognitivo vascular mayor, y cuando éste no interfiere significativamente con la funcionalidad previa se habla de DCV leve¹². Otra variación importante es la división clínica en aquellos DCV asociados a un ataque cerebrovascular evidente (ACV) y en aquellos sin historia clara de ACV, pero con hallazgos clínicos e imagenológicos suficientes para atribuir el deterioro cognitivo a ECV.

Los ejes del diagnóstico del DCV son 3:

- I. Determinar la presencia y grado del deterioro cognitivo (DCV mayor o demencia y DCV leve).
- II. Determinar si el deterioro es predominantemente o exclusivamente de origen vascular.
- III. Excluir otras causas (Tabla 1)¹².

Para determinar la presencia de deterioro cognitivo, se sugiere ir al capítulo inicial sobre generalidades. Entre los test recomendados por el grupo de armonización del estudio del DCV⁶ está el MOCA¹³, cuya validación en Chile sugiere como punto de corte < 19 para demencia y < 20 para deterioro cognitivo leve, además, de agregar 2 puntos si la escolaridad es menor que 8 años¹⁴; o bien la versión abreviada del mismo¹⁵. Para determinar el grado de deterioro cognitivo y distinguir entre DCV mayor y DCV leve el criterio más usado es la afección o no de la funcionalidad en la vida diaria¹⁶.

Estudio

El estudio del DCV es similar al descrito en el capítulo de demencias en general (ver capítulo 1), pero acá las neuroimágenes estructurales son esenciales para demostrar la presencia, ubicación y carga de la ECV. La tomografía computada de cerebro (TC) y la resonancia magnética (RM) de cerebro, son el pilar para confirmar los hallazgos clínicos, ya que aún no contamos con biomarcadores que confirmen la neuropatología vascular, como ocurre en EA. La RM de cerebro es mucho más sensible y específica que la TC, ya que da mayor certeza de la temporalidad de las lesiones y es particularmente más precisa para lesiones pequeñas ubicadas en tálamo o tronco encefálico. En la RM de cerebro los infartos agudos se ven hipertensos (brillantes) en las secuencias de difusión (DWI) (entre los 20 min a 15 días postevento), restringen en el mapa ADC (la primera semana) y brillan en las secuencias FLAIR y T2 (desde las 6 horas postevento, y en forma permanente). En cambio, las hemorragias se ven hipointensas en la secuencia T2 gradiente, incluso hemorragias pequeñas como las asociadas a patología de vaso pequeño, y a angiopatía amiloidea cerebral. Estas hemorragias suelen ser múltiples; las de pequeño vaso, subcorticales y las amiloideas corticales⁶. También la RM permite apreciar con más precisión la microangiopatía que se ve hiperintensa en las secuencias de T2 y Flair¹¹. Lamentablemente los resonadores más usados en clínica (1,5 a 3 Tesla) no son capaces de ver los microinfartos (lesiones invisibles al ojo, pero visibles a la histología, habitualmente entre 0,2 a 3 mm de diámetro) que son muy abundantes y en los estudios patológicos se han asociado fuertemente al deterioro cognitivo en vida². El TC tiene utilidad cuando las lesiones son de tamaño mayor y son evidentes (patología de vaso mediano o lacunares grandes), viéndose hipodensas las lesiones isquémicas e hiperdensas las lesiones hemorrágicas, pero no sirve para descartar la etiología vascular por su baja sensibilidad para las lesiones talámicas.

Cuadro clínico

La presentación clínica del DCV es muy heterogénea ya que depende del tipo, proporción y sobre todo de la ubicación del daño vascular cerebral. En los casos en que predomina el daño subcortical, tiende a predominar un entretimiento cognitivo y disfunción ejecutiva, disartria y/o hipofonía, alteraciones de la marcha, labilidad emocional y retraimiento social. Se suele presentar en menores de 75 años y es más frecuente en varones. Lo más habitual, es que en forma escalonada o bien posterior a una cirugía extensa o ataque cerebrovascular, los pacientes se vuelvan deprimidos o apáticos, con inhibición social. Caminan inseguros, con

inestabilidad, pasos cortos y caídas frecuentes. También frecuentemente sufren de urgencia e incontinencia urinaria^{1,9}.

Tratamiento

Prevención primaria y secundaria

En el DCV es especialmente importante la investigación de la etiología de la ECV y la modificación de los factores de riesgo vascular para evitar nuevos ACV (prevención secundaria), así como también el adecuado manejo del ACV agudo (salvar áreas de penumbra y evitar daño secundario). Se ha demostrado que el manejo adecuado de la HTA disminuye la progresión de deterioro cognitivo en pacientes con patología cerebrovascular¹⁷. En este ámbito existen múltiples estudios en curso que están testeando estrategias multimodales con manejo de los factores de riesgo cardiovascular de manera estricta, asociado a estimulación cognitiva y social en personas con riesgo cardiovascular elevado¹⁸. Así, se ha demostrado que el manejo estricto de los factores de riesgo cardiovascular durante 2 años, puede mejorar las funciones ejecutivas a 2 años, estando aún pendiente evaluar si disminuyen el riesgo de demencias¹⁹.

Tratamiento sintomático

La mayoría de los fármacos aprobados para la EA son moderadamente útiles también en el DCV mayor, pero con menor relevancia clínica, por lo cual ninguno ha sido aprobado por la FDA. Los anticolinesterásicos como donepecilo y galantamina podrían beneficiar los pacientes con DV en dosis similares a las descritas para EA, con mejor evidencia en el deterioro mixto. La memantina no tienen suficiente evidencia. Probablemente esta menor respuesta tenga relación con la gran heterogeneidad del DCV y el con el mayor peso relativo de otros factores (no cognitivos) sobre la funcionalidad, como las alteraciones motoras y morbilidad médica. Las medidas no farmacológicas de manejo de las demencias se aplican de la misma forma para el manejo de la demencia en general¹¹.

Referencias

1. Román GC. Vascular dementia revisited: diagnosis, pathogenesis, treatment, and prevention. *Med Clin North Am* [Internet]. 2002;86(3):477-99. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12168556> [citado el 5 de junio de 2017].
2. Chui HC, Ramírez-Gómez L. Clinical and imaging features of mixed Alzheimer and vascular pathologies. *Alzheimers Res Ther* [Internet]. 2015;7(1):21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25722748> [citado el 5 de junio de 2017].

3. Moorhouse P, Rockwood K. Vascular cognitive impairment: current concepts and clinical developments. *Lancet Neurol* [Internet]. 2008;7(3):246-55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18275926> [citado el 5 de junio de 2017].
4. Winblad B, Amouyel P, Andrieu S, Ballard C, Brayne C, Brodaty H, et al. Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society. *Lancet Neurol* [Internet]. 2016;15(5):455-532. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442216000624> [citado el 5 de junio de 2017].
5. Delgado C, Donoso A, Orellana P, Vásquez C, Díaz V, Behrens MI. Frequency and determinants of poststroke cognitive impairment at three and twelve months in Chile. *Dement Geriatr Cogn Disord* [Internet]. 2010;29(5):397-405. Available from: <http://www.karger.com/doi/10.1159/000305097> [citado el 5 de junio de 2017].
6. Hachinski V, Iadecola C, Petersen RC, Breteler MM, Nyenhuis DL, Black SE, et al. National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network Vascular Cognitive Impairment Harmonization Standards. *Stroke* [Internet]. 2006;37(9):2220-41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16917086> [citado el 5 de junio de 2017].
7. O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B, Roman G, Sawada T, Pantoni L, et al. Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurol* [Internet]. 2003;2(2):89-98. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12849265> [citado el 5 de junio de 2017].
8. Adams HP, Woolson RF, Clarke WR, Davis PH, Bendixen BH, Love BB, et al. Design of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Control Clin Trials* [Internet]. 1997;18(4):358-77. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9257073> [citado el 5 de junio de 2017].
9. Román GC, Erkinjuntti T, Wallin A, Pantoni L, Chui HC. Subcortical ischaemic vascular dementia. *Lancet Neurol* [Internet]. 2002;1(7):426-36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12849365> [citado el 5 de junio de 2017].
10. Lavados PM, Sacks C, Prina L, Escobar A, Tossi C, Araya F, et al. Incidence, case-fatality rate, and prognosis of ischaemic stroke subtypes in a predominantly Hispanic-Mestizo population in Iquique, Chile (PISCIS project): a community-based incidence study. *Lancet Neurol* [Internet]. 2007;6(2):140-8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442206706846> [citado el 5 de junio de 2017].
11. Smith E. Vascular Cognitive Impairment. *Contin Lifelong Learn Neurol* [Internet]. 2016;22(2, Dementia):490-509. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00132979-201604000-00011> [citado el 5 de junio de 2017].
12. Sachdev P, Kalaria R, O'Brien J, Skoog I, Alladi S, Black SE, et al. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. *Alzheimer Dis Assoc Disord* [Internet]. 2014;28(3):206-18. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00002093-201407000-00002> [citado el 5 de junio de 2017].
13. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment.

- J Am Geriatr Soc [Internet]. 2005;53(4):695-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15817019> [citado el 5 de junio de 2017].
14. Delgado C, Araneda A, Behrens MI. Validación del instrumento Montreal Cognitive Assessment en español en adultos mayores de 60 años. *Neurología* [Internet]. 2017; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28364958> [citado el 5 de junio de 2017].
 15. Delgado Derio C, Guerrero Bonnet S, Troncoso Ponce M, Araneda Yáñez A, Slachevsky Chonchol A, Behrens Pellegrino MI. Memoria, fluidez y orientación: prueba de cribado de deterioro cognitivo en 5 minutos. *Neurología* [Internet]. 2013;28(7):400-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23246219> [citado el 5 de junio de 2017].
 16. Muñoz-Neira C, López OL, Riveros R, Núñez-Huasaf J, Flores P, Slachevsky A. The Technology - Activities of Daily Living Questionnaire: A Version with a Technology-Related Subscale. *Dement Geriatr Cogn Disord* [Internet]. 2012;33(6):361-71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22797087> [citado el 27 de marzo de 2017].
 17. Tzourio C, Anderson C, Chapman N, Woodward M, Neal B, MacMahon S, et al. Effects of Blood Pressure Lowering With Perindopril and Indapamide Therapy on Dementia and Cognitive Decline in Patients With Cerebrovascular Disease. *Arch Intern Med* [Internet]. 2003;163(9):1069. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12742805> [citado el 5 de junio de 2017].
 18. Solomon A, Mangialasche F, Richard E, Andrieu S, Bennett DA, Breteler M, et al. Advances in the prevention of Alzheimer's disease and dementia. *J Intern Med* [Internet]. 2014;275(3):229-50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24605807> [citado el 5 de junio de 2017].
 19. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, Levälähti E, Ahtiluoto S, Antikainen R, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring *versus* control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2015;385(9984):2255-63. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673615604615> [citado el 5 de junio de 2017].

Demencia por cuerpos de Lewy y demencia asociada a enfermedad de Parkinson

Angela Nervi

Introducción

La demencia con cuerpos de Lewy (DL) y la demencia en enfermedad de Parkinson (DEP), hoy conocidas como Demencias asociadas a cuerpos de Lewy (DACL), corresponden al segundo tipo más común de demencia neurodegenerativa después de la enfermedad de Alzheimer (EA) en mayores de 65 años. Actualmente, se considera que DL y DEP corresponden a un espectro de la misma enfermedad, donde la presentación clínica varía dependiendo de la ubicación de los cuerpos de Lewy y la pérdida neuronal. Las características clínicas incluyen diferentes combinaciones de síntomas, como fluctuaciones, alucinaciones, parkinsonismo entre otros, en el contexto de un cuadro demencial. El sello patológico de ambas enfermedades son los cuerpos de Lewy ubicados en el tronco cerebral, estructuras límbicas y neocórtex. En los últimos 10 años la investigación en DL ha avanzado sustancialmente refinando criterios diagnósticos e implementando diversos biomarcadores. El correcto diagnóstico de estas entidades es importante ya que tiene implicancias terapéuticas.

Terminología

Demencias asociadas a cuerpos de Lewy (DACL)

Término global que incluye demencia con cuerpos de Lewy y demencia en enfermedad de Parkinson.

Demencia con cuerpos de Lewy (DL)

Demencia que ocurre antes o en concomitancia con parkinsonismo, o dentro de un año del inicio de síntomas motores. Sin embargo, no todos los pacientes desarrollan parkinsonismo.

Demencia en enfermedad de Parkinson (DEP)

Demencia que parte un año o después en una enfermedad de Parkinson (EP) ya establecida.

Epidemiología

La DACL es una enfermedad relacionada al envejecimiento, aunque casos bajo los 65 años no son infrecuentes, y es más frecuente en hombres que mujeres¹. La

prevalencia de demencia en EP es de 25%¹. El riesgo de demencia aumenta con el curso de la enfermedad. Estudios longitudinales de cohorte basados en la comunidad sugieren que alrededor del 10% de pacientes con EP desarrollan demencia por año². De acuerdo a diferentes estudios, entre 16-60% de pacientes con EP desarrollará demencia durante el curso promedio de 12 años de enfermedad². La DL da cuenta del 3,2 a 7,1% (promedio 4,6% DS 1,5) de los casos de demencia incidental, y de 0,3 a 24,4% (promedio 6,4 DS 6,1) de todos los pacientes con demencia, en estudios de prevalencia utilizando la definición más restrictiva de DL³. La incidencia de DL, entre mayores de 65 años que reside en la comunidad, va de 0,5 a 1,6 por 1.000 personas-año³. En comparación con pacientes con EA, los pacientes con DL presentan un curso de la enfermedad más grave, mayor tasa de mortalidad, institucionalización más precoz⁴, mayor deterioro funcional⁵, menor calidad de vida⁶, y un costo anual de más del 100%⁷. Factores de riesgo para desarrollar demencia en EP incluyen la edad, deterioro cognitivo leve al inicio de la enfermedad, alucinaciones precoces, síndrome parkinsoniano tipo rígido acinético, compromiso motor axial, parkinsonismo simétrico, respuesta subóptima a levodopa y depresión⁸. Factores de riesgo para DL incluyen historia familiar de demencia, sexo masculino y mutación en gen β -glucocerebrosidasa¹.

Etiopatogenia

La etiología de la DL y DEP aún no se conoce con exactitud, pero tienen como característica común la acumulación de la proteína alfa-sinucleína intracitoplasmática (cuerpos de Lewy y Lewy neuritas) y pérdida neuronal. El método de tinción de elección es con inmunohistoquímica mediante anticuerpos para alfa-sinucleína⁹. Si bien existen casos “puros” con exclusiva patología tipo Lewy cortical, muchos casos son “mixtos” o heterogéneos, con una mezcla de patología de Lewy, placas de amiloide, ovillos neurofibrilares y patología cerebrovascular¹. La concomitancia de diferentes patologías puede modificar el cuadro clínico, ya sea en términos de forma de comienzo y progresión, o de presencia de signos y síntomas. La evidencia sugiere que la patología tipo Lewy es el factor más importante en el desarrollo del deterioro cognitivo en EP, y que existiría una acción sinérgica entre alfa-sinucleína y patología tipo Alzheimer contribuyendo al deterioro cognitivo².

Genética

La mayoría de los pacientes con DACL son esporádicos, aunque algunos casos de herencia autosómica dominante han sido reportados, incluyendo mutaciones en los genes SNCA y LRRK2¹. Estas mutaciones se pueden manifestar como EP, DEP o DL sugiriendo que estos diferentes fenotipos están en el espectro de una

entidad genético-patológica subyacente. La DL se agrega en familias¹⁰ sugiriendo que factores genéticos pueden estar contribuyendo a la patogénesis de esta enfermedad. El alelo $\epsilon 4$ de la apolipoproteína E (APOE $\epsilon 4$) parece ser un factor de riesgo asociado no sólo a AD sino también a DL¹. Varios estudios han mostrado que mutaciones en el gen de la enzima β -Glucocerebrosidasa son un factor de riesgo significativo para DL¹.

Clínica y diagnóstico

Los criterios clínicos para el diagnóstico de DL posible o probable se resumen en la Tabla 1⁹. La sensibilidad de estos criterios es de 32% y su especificidad es de 95%. Los criterios diagnósticos para DEP se describen en la Tabla 2¹¹. El reto principal para el correcto diagnóstico de DL es la detección precoz y su diferenciación con la EA. En cambio, en DEP el principal desafío es la predicción y detección precoz de deterioro cognitivo en enfermos con EP. Ambas condiciones, DEP y DL, requieren para su diagnóstico la presencia de un deterioro cognitivo progresivo suficientemente severo como para afectar la funcionalidad de la persona.

Demencia en enfermedad de Parkinson

La DEP se caracteriza por la presencia de un síndrome motor asimétrico de aparición insidiosa, y empeoramiento lento y progresivo, en el que se destacan la presencia de bradicinesia e hipocinesia, rigidez (en rueda dentada), temblor de reposo hipomimia, hipofonía, trastornos de la postura y marcha. Además de lo motor, pueden presentar diferentes síntomas del ánimo y comportamiento junto con síntomas autonómicos. Posterior a los síntomas motores (al menos un año después del inicio de éstos) se agregaría el cuadro demencial⁸.

Demencia con cuerpos de Lewy

La DL se caracteriza por la presencia de demencia previo o concomitante con parkinsonismo (aunque no todos los pacientes con DL desarrollan parkinsonismo), junto con alucinaciones visuales y fluctuaciones, trastorno conductual del sueño REM (TCSR), entre otros síntomas.

Parkinsonismo

Ocurre en cerca del 70% de los pacientes con DL, siendo la bradicinesia, rigidez axial, hipomimia, inestabilidad postural, trastornos de la marcha, las manifestaciones más frecuentes. El temblor de reposo se observa con menor frecuencia que en la EP, siendo no infrecuente la presencia de otras modalidades de temblor (postural o de acción). Las características extrapiramidales son en general más simétricas y presentan una menor respuesta a L-Dopa que en la EP⁹.

Tabla 1. Criterios clínicos DL¹⁸

<p>1. Característica esencial</p> <ul style="list-style-type: none"> - Demencia (deterioro cognitivo progresivo de magnitud suficiente para interferir con la función social u ocupacional normal)
<p>2. Características principales (las tres primeras típicamente son precoces y persisten durante el curso de la enfermedad)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cognición fluctuante con variaciones pronunciadas en atención y alerta - Alucinaciones visuales detalladas y recurrentes - Trastorno conductual del sueño REM (suele preceder al deterioro cognitivo) - Parkinsonismo espontáneo; una o más de las siguientes: bradicinesia (definido como enlentecimiento del movimiento y disminución en la amplitud o rapidez), temblor o rigidez
<p>3. Características clínicas que apoyan el diagnóstico</p> <ul style="list-style-type: none"> - Severa sensibilidad a neurolépticos, inestabilidad postural, caídas a repetición y/o síncope, pérdida transitoria de conciencia, disfunción autonómica severa, hipersomnolencia, hiposmia, alucinaciones en otras modalidades, delirio sistematizado, ansiedad, depresión
<p>4. Biomarcadores indicativos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Baja captación de transportador DOPA a nivel de ganglios basales (PET/SPECT) - Baja captación de 123 iodine-MIBG en cintigrafía miocárdica - Polisomnografía confirmando sueño REM sin atonia
<p>5. Biomarcadores que apoyan el diagnóstico</p> <ul style="list-style-type: none"> - Relativa preservación del lóbulo temporal mesial (TAC/RNM) - Hipoperfusión-hipometabolismo generalizado con predominio occipital. Se puede observar el “signo de la isla del cingulado”, por el efecto que produce la captación normal de 18F-FDG a nivel del cingulado posterior, rodeada por reducida captación de 18F-FDG en la corteza occipital adyacente) - Enlentecimiento posterior en el EEG, con fluctuaciones periódicas en rango pre-alfa/theta
<ul style="list-style-type: none"> • DL probable puede diagnosticarse si: <ol style="list-style-type: none"> a) Dos o más características principales están presentes, con o sin la presencia de biomarcador indicativo, o b) Solo una característica principal está presente, pero con uno o más biomarcadores indicativos <p>DL probable no se debe diagnosticar en base a la sola presencia de biomarcadores</p> <ul style="list-style-type: none"> • DL posible puede diagnosticarse si: <ol style="list-style-type: none"> a) Solo una características principales está presente, sin evidencia de biomarcador indicativo, o b) Uno o más biomarcadores indicativos en ausencia de característica principal • DL es menos probable: <ol style="list-style-type: none"> a) En presencia de otras condiciones que puedan dar cuenta del cuadro clínico, incluyendo la patología cerebrovascular, suficiente para dar cuenta de la totalidad o parte de la sintomatología; aunque ésta no excluye el diagnóstico de DL, puede sugerir causas mixtas o multifactoriales b) Si el parkinsonismo es la única característica principal, y ésta ocurre en etapas más avanzadas de la enfermedad <p>DL debe diagnosticarse cuando la demencia se presenta antes o concomitante (dentro de un año) del inicio de parkinsonismo (de estar presente). En DEP, la demencia ocurre en el contexto de EP bien establecida</p>

Tabla 2. Criterios diagnósticos DEP

<p>1. Características principales</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diagnóstico de EP (<i>Queen Square Brain Bank Criteria</i>) - Demencia: <ul style="list-style-type: none"> • Ocurre en contexto de EP bien establecida • Deterioro en más de un dominio cognitivo • Suficientemente severo como para interferir en la funcionalidad
<p>2. Características asociadas</p> <ul style="list-style-type: none"> - Deterioro cognitivo: atención, función ejecutiva, función visuoespacial, memoria (recuerdo libre, que usualmente mejora con claves), lenguaje - Síntomas comportamiento: apatía, depresión, ansiedad, alucinaciones, ilusiones, somnolencia diurna
<p>3. Características que hacen improbable un diagnóstico de DEP</p> <ul style="list-style-type: none"> - Presencia de otras condiciones que dan cuenta del déficit cognitivo (hallazgo de lesiones vasculares relevantes) - Intervalo entre síntomas motores y cognitivos desconocida
<p>4. Características que sugieren que otras condiciones o enfermedades pueden ser la causa del deterioro cognitivo, y que hacen imposible un diagnóstico confiable de DEP</p> <ul style="list-style-type: none"> - Síntomas cognitivos o del comportamiento aparecen solo en el contexto de otras condiciones como enfermedad sistémica, intoxicación medicamentosa - Depresión mayor - Pacientes cumplen criterio para probable demencia vascular <p>Para diagnóstico de “posible DEP”</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ambas características principales - Características clínicas asociadas: <ul style="list-style-type: none"> • Perfil cognitivo atípico en uno o más dominios cognitivos, ej. afasia fluente prominente o amnesia con fallas principalmente en almacenamiento (que no mejora con claves) y atención preservada • Con o sin síntomas del comportamiento - Presencia de una o más características del punto 3 - Ninguna característica del punto 4 <p>Para diagnóstico de “probable DEP”</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ambas características principales - Características clínicas asociadas: <ul style="list-style-type: none"> - Perfil cognitivo típico y al menos dos dominios cognitivos afectados - Presencia de al menos un síntoma del comportamiento - Ninguna característica del punto 3 - Ninguna característica del punto 4

Alucinaciones visuales

Ocurren en alrededor del 80% de los pacientes con DL. Son precoces en el curso de la enfermedad y recurrentes, vívidas, coloridas y tridimensionales⁹. Generalmente no provocan temor en los pacientes y raramente requieren tratamiento *per se*.

Fluctuaciones

Las fluctuaciones en la función cognitiva, que pueden durar minutos, horas o días, ocurren en un 50% de los pacientes y están asociadas a pronunciadas variaciones en la atención y la alerta. No es infrecuente la presencia de excesiva somnolencia diurna con confusión transitoria al despertar, episodios de “quedarse en blanco” o episodios de aparente remisión espontánea⁹.

Trastorno conductual del sueño REM (TCSR)

Corresponde a una parasomnia caracterizada por ausencia de la atonía muscular característica durante el sueño REM. Los pacientes tienden a actuar sus sueños, presentando golpes, caídas de la cama, gritos, etc. Suele ser un síntoma muy precoz, que muchas veces se manifiesta varios años, incluso décadas, previo al inicio de la enfermedad⁹. Estudios prospectivos han mostrado que 70-90% de pacientes que presentan TCSR desarrollarán una demencia (usualmente DL o DEP).

Etapa precoz o prodrómica en DACL

Deterioro cognitivo leve en EP

El deterioro cognitivo leve es frecuente y ocurre en 19-33% de los pacientes con EP¹² y está presente en 15-20% al momento de diagnóstico de EP¹. El perfil cognitivo es heterogéneo, siendo el deterioro cognitivo leve no amnésico el subtipo más frecuente. El pronóstico de estos pacientes es variable. Se asocia a peor pronóstico o mayor probabilidad de progresión a demencia: presencia de deterioro cognitivo leve durante el primer año de diagnóstico de EP; fallas en múltiples dominios; perfil de falla más bien cortical posterior (*versus* un perfil más fronto-subcortical)².

Predemencia en DL

No hay consenso en como predemencia en DL debiera ser definido. Dada la complejidad del fenotipo de esta enfermedad es posible que el pródromo de ésta sea heterogéneo¹³. Pacientes con deterioro cognitivo leve del subtipo no amnésico, alucinaciones visuales, parkinsonismo o fluctuaciones, enlentecimiento en EEG, dificultad en dibujo de pentágono, TCSR, disfunción autonómica (constipación, salivación, etc.) y delirio frecuente, están en mayor riesgo de desarrollar una DL¹.

Neuropsicología en DACL

Los pacientes con DACL presentan un perfil cognitivo caracterizado por fallas prominentes en funciones visuo-espacial o construccional y ejecutiva, con importantes fluctuaciones en la atención y cognición, y con una relativa preservación en memoria episódica y pruebas de nominación⁵. La presencia de fallas en memoria no descarta un diagnóstico con DL. Los pacientes con DL “puro” tienen similar recuerdo libre, pero mejor reconocimiento diferido que aquellos con EA o casos mixtos (EA-DL)¹⁴.

Neuroimágenes

- RNM o TAC cerebro: Pacientes con DL pueden presentar una relativa preservación del lóbulo temporal mesial (en comparación con pacientes con EA), atrofia putaminal y lesiones en sustancia blanca (aunque menor cantidad que en demencia vascular)⁸.
- SPECT dopamina: Captación reducida de dopamina en caudado y putamen en DACL comparado con controles y EA¹.
- SPECT perfusión: Hipoperfusión occipital en DACL comparado con EA¹.
- PET metabolismo glucosa: Hipometabolismo occipital en DACL comparado con EA¹.
- PET amiloide: Los pacientes con DEP presentan mayor depósito de amiloide que controles, pero menor que DL. Pacientes con DL presentan mayor depósito que DEP, pero menor que EA (control<DEP<DL<EA)¹.
- SPECT PET colinérgico: Reducida actividad cortical acetilcolinesterasa comparado con controles y EA¹.

Tratamiento

El tratamiento de estos pacientes es un desafío. No existe aún ninguna terapia que modifique el curso de la enfermedad, por lo que el tratamiento se basa en el manejo sintomático¹. Los inhibidores de la colinesterasa moderadamente benefician los síntomas cognitivos, neuropsiquiátricos y la funcionalidad¹⁵. La memantina ha mostrado resultados más controversiales, pero un metaanálisis reciente sugiere una mejoría global de los síntomas con memantina en DACL¹⁷.

Los antipsicóticos típicos (y atípicos) deben evitarse, ya que inducen graves reacciones de sensibilidad en aproximadamente 50% de los pacientes, aumentando considerablemente la morbimortalidad⁹. En el caso de alucinación, delirio o agitación se recomienda en primera instancia descartar factores tratables (deshidratación, infección, desorden de electrolitos, etc.). En segundo lugar, se debe revisar la medicación de cada paciente como posible descompensante, eliminar

anticolinérgicos, tricíclicos, reducir o evitar polifarmacia, reducir dosis de dopaminérgicos, etc. De persistir aún los síntomas psicóticos o la agitación, se sugiere utilizar inhibidores de la acetilcolinesterasa, y en última instancia se podría usar quetiapina o clozapina en dosis bajas y con precaución. Recientemente, primavanserina, un agonista inverso serotoninérgico (5-HT_{2A}) demostró ser efectivo y bien tolerado para el manejo de las alucinaciones en pacientes con EP sin demencia¹⁷. Aún no hay estudios que avalen su uso en DACL.

El tratamiento de elección para la depresión en estos pacientes son los inhibidores de la recaptura de la serotonina. Debe evitarse el uso de los antidepresivos tricíclicos debido a que su efecto anticolinérgico empeora los síntomas cognitivos. La respuesta a levodopa en pacientes con DL es menor que en pacientes con EP no complicada. Por otro lado, la levodopa puede contribuir a la confusión y a las alucinaciones, por lo que debe reducirse a la dosis más baja efectiva. Para el manejo de TCSR primero se debe mejorar la seguridad (evitar muebles peligrosos cerca de la cabecera, poner colchón en el suelo para minimizar daños al caer o saltar de la cama, etc.). De ser necesario se puede usar dosis bajas de clonazepam y/o melatonina. En algunos casos se ha visto que los inhibidores de acetilcolinesterasa y memantina pueden mejorar también estos síntomas¹.

Referencias

1. Walker Z, Possin K, Boeve B, Aarsland D. Lewy body dementias. *Lancet* 2015;386:1683-9.
2. García-Ptacek S, Kramberger M. Parkinson Disease and Dementia. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology* 2016;29(5):261-71.
3. Hogan D, Fiest K, Roberts J, Maxwell CJ, Dykeman J, Pringsheim T et al. The prevalence and Incidence of Dementia with Lewy Bodies: a Systematic Review. *Can J Neurol Sci.* 2016; 43:S83-S95.
4. Williams MM, Xiong C, Morris JC, Galvin JE. Survival and mortality differences between dementia with Lewy bodies vs. Alzheimer disease. *Neurology.* 2006;67(11):1935-41.
5. McKeith IG, Rowan E, Askew K, Naidu A, Allan L, Barnett N, et al. More severe functional impairment in dementia with Lewy bodies than Alzheimer disease is related to extrapyramidal motor dysfunction. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2006; 14(7): 582-8.
6. Bostrom F, Jonsson L, Minthon L, Londos E. Patients with dementia with Lewy bodies have more impaired quality of life than patients with Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2007; 21(2): 150-4.
7. Bostrom F, Jonsson L, Minthon L, Londos E. Patients with Lewy body dementia use more resources than those with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2007; 22(8): 713-9.
8. Demey R and Allegri R. Demencia en la Enfermedad de Parkinson y demencia por cuerpos de Lewy. *Revista Neurológica Argentina* 2008; 33:3-21.

9. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 2005;65(12):1863-72.
10. Nervi A, Reitz C, Tang M, Santana V, Piriz A, Reyes D, et al. Familial aggregation of dementia with Lewy bodies. *Arch Neurol* 2011; 68(1):90-3.
11. Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22: 1689-707.
12. Litvan I, Goldman J, Troster A, Schmand BA, Weintraub D, Petersen RC, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord*. 2012; 27(3): 349-56.
13. Fujishiro H, Nakamura S, Sato K, Iseki E. Prodromal Dementia with Lewy bodies. *Geriatr Gerontol Int* 2015; 15: 817-26.
14. Nervi A, Reitz C, Tang MX, Santana V, Piriz A, Reyes-Dumeyer D, et al. Comparison of clinical manifestations in Alzheimer disease and dementia with Lewy bodies. *Arch Neurol*. 2008 Dec; 65(12):1634-9.
15. Rolinski M, Fox C, Maidment I, McShane R. Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 3: CD006504.
16. Matsunaga S, Kishi T, Iwata N. Memantine for Lewy body disorders: systematic review and meta-analysis. *Am J Geriatr Psychiatry* 2015; 23: 373-83.
17. Cummings J, Isaacson S, Mills R, Williams H, Chi-Burris K, Corbett A, et al. Pimavanserin for patients with Parkinson's disease psychosis: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2014; 383: 533-40.
18. McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, Halliday G, Taylor JP, Weintraub D et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology* 2017;89(1):88-100.

Definición

La demencia frontotemporal comprende un grupo heterogéneo de enfermedades neurodegenerativas, que tienen en común la atrofia de regiones frontales y temporales, y cuyas manifestaciones clínicas son las alteraciones conductuales y del lenguaje.

Epidemiología

La DFT es la segunda causa más frecuente en demencia de inicio precoz, es decir, en menores de 65 años. Su prevalencia alcanza 15-22 casos/100.000 habitantes en Estados Unidos y 3-26/100.000 habitantes en Reino Unido, siendo la edad de presentación más frecuente entre los 45-64 años. La supervivencia en general alcanza entre los 6-11 años^{1,2}. Puede afectar a ambos sexos, sin embargo, la variante conductual suele presentarse más en hombres.

Clasificación

Clásicamente se presenta en dos variantes: conductual y de lenguaje. Y a su vez la variante de lenguaje se subdivide en dos tipos de afasias progresivas primarias (APP) como se muestra en la Figura 1.

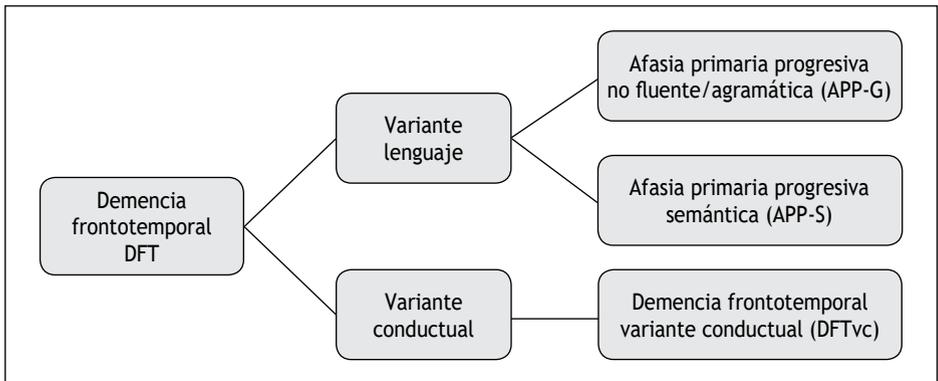


Figura 1.

En este capítulo se hará referencia a la forma conductual, ya que las afasias progresivas serán tratadas en otra sección (ver capítulo 13).

Neuropatología

La nomenclatura actual la denomina como degeneración frontotemporal lobar (frontotemporal lobar degeneration FTLT). En la macroscopía es posible observar atrofia de los lóbulos frontotemporales y en etapas avanzadas los giros pueden adquirir un aspecto de “filo de navaja o de cuchillo”.

En la microscopía clásicamente se describe gliosis cortical y subcortical, pérdida neuronal y microvacuolación. Kril et al., describieron 5 estadios en la neuropatología específica de la DFTvc³.

La inmunohistoquímica revela dos tipos principales de inclusiones proteicas:

- 1) Tau: con depósito difuso en neuronas y células gliales y también formando cuerpos de Pick (en células balonadas, llamadas células de Pick). Corresponde a un 45-50% de los casos y se denomina FTLT-tau.
- 2) Ubiquitina: que corresponde casi al 50% y se subdivide en varios tipos, siendo los dos principales:
 - a) TDP43 (transactive response binding DNA protein 43Kd), denominada FTLT-TDP.
 - b) FUS (*Fused in sarcoma/ translated into liposarcoma*), denominada FTLT-FUS.

La patología FTLT-tau también está presente en la degeneración corticobasal (DCB) y parálisis supranuclear progresiva (PSP), por lo tanto, estas enfermedades también podrían sobreponerse clínicamente con DFT. En el caso de las ubiquitopatías, específicamente FTLT-TDP, el cuadro clínico puede sobreponerse con esclerosis lateral amiotrófica (ELA)⁴.

Genética

Aproximadamente un 40-50% de los pacientes puede tener historia familiar, pero sólo un 10-15% de los casos se asocian a un defecto genético de herencia autosómica dominante.

Los defectos genéticos más frecuentes se describen en la Tabla 2.

Presentación clínica

Demencia frontotemporal variante conductual (DFTvc)

El inicio de la DFTvc suele ser insidioso y lo más frecuente es que el paciente presente escasa conciencia de enfermedad. La apatía y la desinhibición son sínto-

Tabla 1

Estadio 0	Estadio 1	Estadio 2	Estadio 3	Estadio 4
Sin atrofia	Leve atrofia en corteza frontal e hipocampo	Mayor atrofia orbitofrontal e hipocampal y leve atrofia de núcleos de la base y temporal posterior	Atrofia marcada en polo temporal, frontal, orbitofrontal y compromiso de sustancia blanca subcortical	Severa atrofia frontotemporal lobar y atrofia hipocampal, de núcleos de la base, tálamo y sustancia blanca

Tabla 2. Genes involucrados en DFT

Gen	Prevalencia casos familiares	Presentación clínica	Patrón neuropatológico
C9orf72 (9p21.2) (chromosome 9 open reading frame 72) Repetición hexanucleótido GGGGCC	13-50%	DFTvc DFT-ELA ELA Parkinsonismo atípico Psicosis tardía	FTLD-TDP
MAPT (17q21.1) (microtubule associated protein tau)	5-10%	DFTvc Parkinsonismo	FTLD-Tau, DCB o PSP
GRN (17q21.32) (progranulin) Haploinsuficiencia	5-10%	DFTvc APP-G Parkinsonismo SCB	FTLD-TDP
TARDBP (1p36.32) (TAR DNA binding protein)	Infrecuente	ELA DFT-ELA	FTLD-TDP
FUS (16p11.2) (Fused sarcoma/translated into liposarcoma)	Infrecuente	ELA DFT-ELA	FTLD-FUS
VCP (9p13.3) (Valosin containing protein)	Infrecuente	DFTvc DFT-ELA Miopatía con cuerpos de inclusión y enfermedad de Paget	FTLD-TDP
CHMP2B (3p11.2) (Charged multivesicular body protein 2b)	Infrecuente	DFTvc DFT-ELA	Ubitiquitina (+)

(Modificado de Bang, et al. Lancet 2015)². FTLD: frontotemporal lobar degeneration//DFTvc: demencia frontotemporal variante conductual//DFT-ELA: demencia frontotemporal-esclerosis lateral amiotrófica. SCB: síndrome corticobasal//DCB: degeneración corticobasal//PSP: parálisis supranuclear progresiva//TDP: patología TDP43//FUS: Fused in sarcoma/translated into liposarcoma //

mas sobresalientes y aunque a veces puede predominar uno u otro, generalmente ambos están presentes.

La apatía se manifiesta por falta de motivación e inercia. Se pierde interés en el trabajo, preocupaciones familiares, pasatiempos y el sujeto puede volverse socialmente retraído.

La desinhibición e impulsividad pueden tener variadas manifestaciones como: realizar comentarios inadecuados, acciones indecorosas, presentar hipersexualidad, hacer mal uso del patrimonio familiar o gastos excesivos, presentar ludopatía e incluso abuso de alcohol y drogas.

Muy evidente es también la pérdida de empatía, ya que el paciente se muestra indiferente a los sentimientos de los demás, se torna poco simpático y presenta aplanamiento emocional; lo que en conjunto con las otras manifestaciones, suele tener un impacto altamente negativo en las relaciones interpersonales.

Otras manifestaciones frecuentes son la rigidez mental, conductas perseverativas y estereotipadas (incluso rituales), tendencia acumular cosas y alteraciones de los hábitos alimentarios caracterizados por preferencia marcada por los carbohidratos o un tipo de comida en especial⁵.

También se ha descrito un subgrupo de pacientes llamados ‘fenocopia’, porque presentan las características conductuales propias de la enfermedad, pero con escaso componente cognitivo y el estudio por imágenes no demuestra alteraciones. Ellos habitualmente tiene una progresión muy lenta o casi no progresan en el transcurso de los años⁵.

Con respecto a las manifestaciones psicóticas, se han descrito en una frecuencia menor que en enfermedad de Alzheimer (EA), alcanzando un 10-15%⁶. Sin embargo, se ha encontrado que el defecto genético ligado al gen C9orf72 se asocia a un fenotipo que inicia con psicosis tardía, para posteriormente manifestar las características clínicas propias de DFT y también de esclerosis lateral amiotrófica (ELA)^{7,8}. Esta asociación de DFT y ELA alcanza hasta un 15% de los casos. Cuando ambas están presentes, las formas clínicas son variables, apareciendo tanto síntomas conductuales como problemas de lenguaje, acompañados de compromiso de motoneurona. La sobrevida es significativamente más corta⁹.

Perfil neuropsicológico

Generalmente en pruebas neuropsicológicas convencionales, los pacientes con DFTvc suelen tener rendimientos normales o escasamente presentar algún déficit, al menos en etapas tempranas de la enfermedad. En test de tamizaje, como el clásico Mini Mental State Examination MMSE de Folstein, su rendimiento puede ser normal. Dentro de los instrumentos de tamizaje más útiles para orientar

diagnóstico inicial está el Addenbroke's Cognitive Examination Revised (ACE-R) que ha demostrado detectar déficits en casi el 90% de los casos con DFTvc¹⁰. Actualmente, se encuentra en uso la versión ACE-III, recientemente validada¹¹. Dentro de las baterías de función ejecutiva, frecuentemente usados, están el Frontal Assessment Battery (FAB)¹² y el Instituto de Neurología Cognitiva (INECO) Frontal *Screening* (IFS)¹³. Existen numerosos instrumentos de función ejecutiva que han sido utilizados para el diagnóstico de esta enfermedad, sin embargo, recientemente se ha logrado una mejor diferenciación de DFT y casos controles con la combinación de los siguientes test ejecutivos: Control inhibitorio del Hayling Test, Serie inversa de dígitos, fluencia lexical y Trail Making Test parte B (TMT-B)¹⁴. Todos ellos, a excepción del TMT-B, también permitirían distinguir en un 89,5% los casos de DFTvc y EA¹⁵.

Varios estudios han demostrado que los pacientes con DFTvc presentan alteraciones en pruebas de teoría de la mente como el 'Faux Pas' y 'Mind in the Eyes Test' y también tienen dificultad para entender el sarcasmo¹⁶⁻¹⁸. Por otro lado, también tienen problemas para reconocimiento de emociones expresadas en rostros, especialmente aquellas negativas como miedo, tristeza, ira y asco¹⁹.

Se ha descrito un test denominado Mini-SEA (social cognition and emotional assessment), que incluye una versión abreviada del Faux Pas (teoría de la mente) y Ekman Test (reconocimiento de emociones), ha demostrado ser específico para disfunción del córtex prefrontal ventromedial y permitiría diferenciar en un 82% casos de DFT y EA²⁰.

Pacientes con DFTvc también han demostrado tener una reducción en la empatía al observar dolor en otras personas, los que se asocia a atrofia cortical y subcortical en la corteza orbitofrontal y también se ha demostrado que pueden tener juicios morales errados²¹.

Neuroimagen

En etapas tempranas puede encontrarse un examen de resonancia magnética (RM) cerebral normal o tomografía cerebral normales, lo que no excluye necesariamente el diagnóstico.

Se recomienda revisar cortes coronales de la neuroimagen estructural dado que facilita la observación del grado y localización de la atrofia. Habitualmente se encuentra atrofia frontal mesial, orbitofrontal y de corteza insular anterior. También puede observarse atrofia temporal anterior bilateral y de núcleos basales y sustancia blanca subcortical.

Técnicas como el SPECT permite evidenciar hipoperfusión frontal. Así también el FDG-PET pone en evidencia hipometabolismo en regiones frontales⁵.

Criterios diagnósticos

Los criterios diagnósticos para la DFTvc han sido recientemente actualizados. El objetivo de esta revisión fue identificar los síntomas conductuales más característicos de la enfermedad con el fin de facilitar un diagnóstico temprano²². Una versión abreviada se aprecia en la figura 3.

Tratamiento y manejo

En el manejo no farmacológico, es esencial informar a la familia de que los cambios conductuales, incluyendo la falta de empatía, son parte del cuadro clínico. Esto permite a los cuidadores estar más alerta y evitar, dentro de lo posible, problemas dentro del núcleo familiar.

Son muy importantes las medidas generales, como proveer de un ambiente seguro, evitar accidentes, tomar decisiones familiares importantes en conjunto (como administración de bienes, jubilación anticipada, necesidad de institucionalización, evitar manejo de vehículos).

Es importantísimo, además, tener en cuenta la sobrecarga del cuidador y tratar el estrés o depresión en los familiares que están al cuidado del paciente.

En el manejo farmacológico el uso de antidepresivos, neurolépticos y otros fármacos han tenido resultados disímiles.

Dentro de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), se ha utilizado sertralina, paroxetina y fluvoxamina con resultados controversiales. Sin embargo, estudios observacionales pequeños han reportado mejoría en síntomas tales como desinhibición, ansiedad, impulsividad, trastorno alimentario y conductas repetitivas. Trazodona podría ser útil en reducción de la agitación y las conductas agresivas. Para el manejo de la agitación y delirio, se recomienda usar neurolépticos atípicos en dosis bajas, como la olanzapina y quetiapina. Otros medicamentos que se han utilizado como estabilizadores del ánimo son valproato, lamotrigina y carbamazepina, con resultados controversiales y considerables efectos adversos²³.

A diferencia de la EA, los anticolinesterásicos no han demostrado tener clara utilidad, incluso donepecilo empeoraría los síntomas conductuales²⁴. En el caso de memantina, dos estudios randomizados no pudieron demostrar mayor eficacia que placebo²⁵.

Resumen

La demencia frontotemporal comprende un grupo de enfermedades heterogéneas que tienen en común atrofia de las regiones frontotemporales. Avances tanto en el campo neuropatológico como genético han permitido diferenciar las distintas entidades incluidas en este grupo, pero al mismo tiempo han puesto en

evidencia la sobreposición que existe entre ellas, incluyendo parkinsonismos atípicos, enfermedad de motoneurona y trastornos psiquiátricos.

Es importante considerar este diagnóstico, ya que afecta generalmente a personas menores de 65 años, con un componente conductual de muy difícil manejo que tiene gran impacto en las relaciones sociales, la sobrecarga del cuidador y la toma de decisiones a nivel personal y familiar.

Consenso internacional de criterios para demencia fronto-temporal variante conductual DFTvc

- I. ENFERMEDAD NEURODEGENERATIVA
El siguiente síntoma debe estar presente para cumplir criterios de DFTvc.
 - A. Muestra deterioro progresivo de conducta y/o cognición por la observación o por la historia clínica aportada por un informante confiable.

 - II. DFTvc posible
Tres de los siguientes síntomas cognitivo/conductuales (A-F) deben estar presentes para cumplir criterios.
 - A. Desinhibición temprana* del comportamiento
 - B. Apatía o inercia temprana*
 - C. Pérdida temprana* de la simpatía o empatía
 - D. Conductas perseverativas tempranas, conductas estereotipadas compulsivas/ritualistas
 - E. Hiperoralidad y cambios dietarios
 - F. Perfil neuropsicológico: déficits ejecutivos con relativa preservación de funciones de memoria y visuoespaciales

*Dentro de los tres primeros años de inicio.

 - III. DFTvc probable
Todos los siguientes síntomas (A-C) deben estar presentes para cumplir criterios.
 - A. Cumple criterios para posible DFTvc
 - B. Presenta declinación funcional significativa
 - C. Los estudios de imágenes deben ser consistentes con el diagnóstico de DFTvc

 - IV. DFTvc definitiva
Con patología de degeneración frontotemporal lobar (DFTL). Criterio A y criterio B o C deben estar presentes.
 - A. Cumple criterios de DFTvc posible o probable
 - B. Existe evidencia histopatológica de DFTL
 - C. Presencia de mutación genética conocida

 - V. Criterios de exclusión
Criterios A y B deben estar contestados negativamente para diagnóstico de DFTvc. Criterio C puede ser positivo para posible DFTvc, pero debe ser negativo para probable.
 - A. El patrón de déficits es mejor explicado por otras enfermedades no neurodegenerativas o condiciones médicas.
 - B. La alteración conductual es mejor explicada por un diagnóstico psiquiátrico.
 - C. Los biomarcadores indican fuertemente el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer u otra enfermedad neurodegenerativa
-

Referencias

1. Ratnavalli E, Brayne C, Dawson K, Hodges JR. The prevalence of frontotemporal dementia. *Neurology*. 2002;58(11):1615-21.
2. Bang J, Spina S, Miller BL. Frontotemporal dementia. *Lancet*. 2015;386(10004):1672-82.
3. Kril JJ, Halliday GM. Pathological staging of frontotemporal lobar degeneration. *J Mol Neurosci*. 2011;45(3):379-83.
4. Mackenzie IR, Neumann M, Baborie A, Sampathu DM, Du Plessis D, Jaros E, et al. A harmonized classification system for FTLTD-TDP pathology. *Acta Neuropathol*. 2011;122(1):111-3.
5. Piguet O, Hornberger M, Mioshi E, Hodges JR. Behavioural-variant frontotemporal dementia: diagnosis, clinical staging, and management. *Lancet neurology*. 2011;10(2):162-72.
6. Hall D, Finger EC. Psychotic symptoms in frontotemporal dementia. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2015;15(7):46.
7. Lillo P, Garcin B, Hornberger M, Bak TH, Hodges JR. Neurobehavioral features in frontotemporal dementia with amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol*. 2010;67(7):826-30.
8. Snowden JS, Rollinson S, Thompson JC, Harris JM, Stopford CL, Richardson AM, et al. Distinct clinical and pathological characteristics of frontotemporal dementia associated with C9ORF72 mutations. *Brain*. 2012;135(Pt 3):693-708.
9. Lillo P, Matamala JM, Valenzuela D, Verdugo R, Castillo JL, Ibáñez A, et al. [Overlapping features of frontotemporal dementia and amyotrophic lateral sclerosis]. *Rev Med Chile* 2014;142(7):867-79.
10. Mioshi E, Dawson K, Mitchell J, Arnold R, Hodges JR. The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2006;21(11):1078-85.
11. Hsieh S, Schubert S, Hoon C, Mioshi E, Hodges JR. Validation of the Addenbrooke's Cognitive Examination III in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2013;36(3-4):242-50.
12. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology*. 2000;55(11):1621-6.
13. Torralva T, Roca M, Gleichgerricht E, López P, Manes F. INECO Frontal Screening (IFS): a brief, sensitive, and specific tool to assess executive functions in dementia. *J Int Neuropsychol Soc*. 2009;15(5):777-86.
14. Hornberger M, Piguet O, Kipps C, Hodges JR. Executive function in progressive and nonprogressive behavioral variant frontotemporal dementia. *Neurology*. 2008;71(19):1481-8.
15. Hornberger M, Savage S, Hsieh S, Mioshi E, Piguet O, Hodges JR. Orbitofrontal dysfunction discriminates behavioral variant frontotemporal dementia from Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2010;30(6):547-52.
16. Kipps CM, Nestor PJ, Acosta-Cabronero J, Arnold R, Hodges JR. Understanding social dysfunction in the behavioural variant of frontotemporal dementia: the role of emotion and sarcasm processing. *Brain*. 2009;132(Pt 3):592-603.

17. Gregory C, Lough S, Stone V, Erzinclioglu S, Martin L, Baron-Cohen S, et al. Theory of mind in patients with frontal variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: theoretical and practical implications. *Brain*. 2002;125(Pt 4):752-64.
18. Torralva T, Kipps CM, Hodges JR, Clark L, Bekinschtein T, Roca M, et al. The relationship between affective decision-making and theory of mind in the frontal variant of frontotemporal dementia. *Neuropsychologia*. 2007;45(2):342-9.
19. Fernández-Duque D, Black SE. Impaired recognition of negative facial emotions in patients with frontotemporal dementia. *Neuropsychologia*. 2005;43(11):1673-87.
20. Bertoux M, de Souza LC, O'Callaghan C, Greve A, Sarazin M, Dubois B, et al. Social Cognition Deficits: The Key to Discriminate Behavioral Variant Frontotemporal Dementia from Alzheimer's Disease Regardless of Amnesia? *Journal of Alzheimer's disease: JAD*. 2015;49(4):1065-74.
21. Báez S, Morales JP, Slachevsky A, Torralva T, Matus C, Manes F, et al. Orbitofrontal and limbic signatures of empathic concern and intentional harm in the behavioral variant frontotemporal dementia. *Cortex*. 2016;75:20-32.
22. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Méndez MF, Kramer JH, Neuhaus J, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*. 2011;134(Pt 9):2456-77.
23. Tsai RM, Boxer AL. Therapy and clinical trials in frontotemporal dementia: past, present, and future. *J Neurochem*. 2016;138 Suppl 1:211-21.
24. Méndez MF, Shapira JS, McMurtray A, Licht E. Preliminary findings: behavioral worsening on donepezil in patients with frontotemporal dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2007;15(1):84-7.
25. Hodges JR. Hope abandoned: memantine therapy in frontotemporal dementia. *Lancet neurology*. 2013;12(2):121-3.

Degeneración corticobasal y parálisis supranuclear progresiva

Andrea Slachevsky
Marcelo Miranda

La degeneración corticobasal (DCB) y la parálisis supranuclear progresiva (PSP) corresponden neuropatológicamente a taupatías, definidas por depósito anormal de proteína de tau en el cerebro. Ambas se caracterizan por un trastorno del movimiento y un síndrome frontal, asociado a una disfunción parietal en la DCB. Son patologías de baja prevalencia (1/100.000 para la DCB y 5-10/100.000 para PSP). Tienen la misma distribución entre sexos y se presentan entre la 6ª y 7ª década¹. La sobrevida promedio desde el inicio de síntomas es de 5,9-9,7 años en la PSP y 8 en la DCB².

Parálisis supranuclear progresiva

Manifestaciones clínicas

La PSP se presenta, en el 90% de los casos, con caídas frecuentes e inestabilidad postural, asociado a un síndrome parkinsoniano no respondedor a L-dopa de predominio axial, sobre todo en el cuello, por lo que los pacientes adoptan una postura muy erguida. La parálisis supranuclear de la mirada vertical, que le da el nombre a la enfermedad, es excepcionalmente el síntoma de presentación; suele aparecer en las etapas moderadas a severas de la enfermedad³. Otros síntomas son la parálisis pseudobulbar, disartria y disfagia, y blefaroespasmos y apraxia ocular (mejor llamada una inhibición del elevador del párpado)⁴.

El trastorno cognitivo es característicamente un síndrome fronto-subcortical, asociado frecuentemente a síntomas neuropsiquiátricos, predominando la apatía, desinhibición, ansiedad y agitación⁵. La PSP dio origen al concepto de demencia subcortical⁶. Entre los síntomas clínicos destaca el enlentecimiento cognitivo, una disminución de la fluencia verbal, trastorno de la flexibilidad mental, con perseveraciones, pensamiento concreto, déficit en la resolución de problemas y un trastorno de evocación en memoria episódica con una mejoría significativa de los rendimientos con claves semánticas⁷. Se describen muy frecuentemente la presencia de comportamientos frontales de Lhermitte (prehensión, comportamiento de utilización e imitación), el signo del aplauso⁸ y un trastorno del habla, con presencia de palilalia y ecolalia⁹. No hay elementos de una demencia “cortical”; el lenguaje, las praxis gestuales y las capacidades visoconstructivas están conservadas¹⁰.

Criterios diagnósticos

En el 2017, la Sociedad de Movimiento Anormal propuso nuevos criterios diagnósticos de PSP, con el objetivo de mejorar la sensibilidad de los criterios NINDS-SPSP Internacional Workshop⁴.

El diagnóstico se establece frente a: i) presencia de síntomas clínicos de curso progresivo sugerentes de una PSP; ii) presentación esporádica y iii) edad de inicio mayor a 40 años y ausencia de síntomas clínicos y en exámenes complementarios sugerentes de otra patología.

Estos nuevos criterios operacionalizan los síntomas clínicos en cuatro dominios: trastornos oculomotores, inestabilidad postural, akinesia y disfunción cognitiva, proponiendo para cada dominio tres elementos cardinales estratificados por grado de certeza para establecer el diagnóstico de PSP (1: Alta, 2: Moderada, 3: Baja).

1. Trastornos oculomotores: O1: parálisis supranuclear de la mirada; O2: enlentecimiento de las sacadas voluntarias; O3: apraxia de la apertura ocular o presencia de movimientos sacádicos involuntarios de alta frecuencia durante la fijación ocular (“macro square wave jerks”).
2. Inestabilidad postural: P1: Caídas frecuentes no provocadas en los 3 años previos al diagnóstico; P2: tendencia a caerse en la prueba del empujón; P3: más de dos pasos hacia atrás en la prueba del empujón.
3. Akinesia A1: Congelamiento (“freezing”) progresivo de la marcha en los tres años previos al diagnóstico; A2: Parkinsonismo akinético-rígido de predominio axial y resistente a L-Dopa; A3: Parkinsonismo asimétrico, con temblor que no responde a L-dopa.
4. Trastorno cognitivo: C1: trastorno del habla y/o del lenguaje oral, con al menos una de las siguientes características: i) variante no fluente/agramatical de la Afasia Progresiva Primaria (APP) o ii) apraxia del habla; o C2: trastorno disejecutivo y de la conducta, definido por la presencia de al menos tres de los siguientes síntomas: i) apatía, ii) bradifrenia, iii) síndrome disejecutivo, iv) baja fluencia fonológica, o v) impulsividad, desinhibición o perseveración, o C3: DCB, caracterizada por la presencia de al menos un síntoma (simétrico o asimétrico) de cada uno de los siguientes dos dominios i) signos corticales: a) apraxia orobucal o de extremidades, b) déficit sensitivo cortical, o c) síndrome de la mano extraña (no limitado a una simple levitación), ii) trastorno motor: a) rigidez de extremidad, b) akinesia de extremidad, o c) mioclonos de extremidades.

Adicionalmente, se propusieron claves de apoyo diagnósticos de tipo clínico: (CC1: resistencia a la Levodopa; CC2: disartria hipokinética, espática; CC3: disfagia; CC4: fotofobia) y de neuroimagen: IF1: atrofia o hipometabolismo que predomina en el mesencéfalo (en RNM o PET); IF2: degeneración estriatal dopaminérgica postsináptica en [123I]IBZM-SPECT o [18F]-DMFP-PET). Los criterios establecieron cuatro categorías (Tabla 1).

Tabla 1. Criterios diagnósticos de la PSP			
Certeza diagnóstica	Definición	Combinaciones	Tipo predominante
PSP definitiva	<i>Gold standard</i> Define la enfermedad	Diagnóstico neuropatológico	Cualquier presentación clínica
PSP probable	Presencia de síntomas clínicos altamente sugerentes de PSP	(O1 o O2) + (P1 o P2) (O1 o O2) + A1	PSP con Síndrome Richardson PSP con congelamiento progresivo de la marcha
	Altamente específico, pero baja sensibilidad. Adecuado para ensayos terapéuticos y estudio de biomarcadores biológicos	O1 o O2) + (A2 o A3)	PSP con predominio Parkinsonismo
		(O1 o O2) + C2	PSP con predominio presentación frontal
PSP posible	Presencia de síntomas clínicos muy sensibles para la PSP Significativamente más sensible, pero menos específico para PSP Adecuado para estudios epidemiológicos y para la práctica clínica	O1	PSP con predominio de disfunción oculomotora
		O2+ P3	PSP con Síndrome Richardson
		A1	PSP con congelamiento progresivo de la marcha
		(O1 o O2) +C1	PSP con congelamiento progresivo del lenguaje
		O1 o O2) +C3	PSP con predominio de DCB
Sugerente PSP	Síntomas clínicos que solo o en combinación pueden constituir evidencia sutil y precoz de una PSP, con un valor predictivo positivo modesto, pero útil Sugerente de PSP, pero no cumple los criterios de PSP, posible o probable PSP Útil para estudios de identificación precoz	O2 o O3	PSP con predominio de disfunción oculomotora
		P1 o P2	PSP con predominio inestabilidad postural
		(A2 o A3) + (O3, P1, P2, C1, C2, CC1, CC2, CC3, o CC4)	PSP con predominio de Parkinsonismo
		C1	PSP con predominio de trastorno del habla/lenguaje
		C2 + (O3 o P3)	PSP con predominio presentación frontal
		C3	PSP con predominio DCB

Degeneración corticobasal

Concepto de DCB

La principal dificultad diagnóstica de la DCB es la baja superposición entre la DCB neuropatológica y el síndrome clínico de DCB. Un número significativo de DCB neuropatológicas no se presentan con el síndrome clínico de DCB, y a su vez, un porcentaje significativo de DCB clínica se asocian a entidades neuropatológicas diferentes a la DCB, explicando por qué la DCB constituye el síndrome parkinsoniano con mayor error diagnóstico en vida¹¹.

La DCB neuropatológica es una taupatía esporádica con acúmulo de proteína tau con 4 repeticiones. Puede presentarse clínicamente como un síndrome de DCB, una PSP, una demencia frontotemporal (DFT) o una apraxia progresiva primaria (APP). El síndrome clínico de DCB, descrito a continuación, se ha asociado a diferentes entidades neuropatológicas como: i) la DCB neuropatológica; ii) PSP; iii) Alzheimer; iv) Creutzfeldt-Jakob y iv) DFT¹².

Características clínicas

La DCB se caracteriza por una combinación de síntomas neurocognitivos y motores, destacando un síndrome akineto-rígido, muy asimétrico, no respondedor a L-dopa, con mioclonos de acción y/o sensibles al estímulo, una postura distónica de la extremidad superior con temblor irregular, dispraxia y pérdida de sensibilidad cortical (astereognosia).

Los principales trastornos cognitivos son:

1. Una apraxia de tipo ideomotora, generalmente asimétrica, con una dificultad muy marcada en la imitación de gestos sin significado y la realización de movimientos alternos con ambas manos. La severidad de la apraxia es tal que la apraxia puede constituir una queja clínica.
2. Un síndrome de la mano extraña.
3. Trastornos atencionales.
4. Una afasia no fluente, con anomia y disminución de la fluencia verbal, frecuentemente asociada a una apraxia del habla. Puede constituir el síntoma de presentación de la DCB.
5. Una apraxia visoconstructiva.
6. Trastornos cognitivos focales (una negligencia visual o sensitiva).
7. Trastornos de evocación en la memoria episódica, con una mejoría significativa de los rendimientos con claves.
8. Un síndrome disejecutivo.

Estos síntomas suelen asociarse a síntomas neuropsiquiátricos [depresión (73% de los pacientes), apatía (40%), irritabilidad (20%) y agitación (20%)]¹³.

En las primeras etapas de la enfermedad puede existir indemnidad cognitiva¹⁴.

Criterios diagnósticos de la DCB

El objetivo de los nuevos criterios para la DCB es identificar casos con una probable patología tau para su posible inclusión en ensayos clínicos con agentes anti-tau. Armstrong y colaboradores¹⁵ agrupan las presentaciones clínicas más frecuentes de la DCB en cinco fenotipos clínicos:

Síndrome de DCB probable: Presentación asimétrica de al menos dos de los siguientes signos (a) akinesia o rigidez de extremidades; (b) distonía de extremidades; (c) mioclonos de extremidades, junto con al menos dos de los siguientes elementos: (d) apraxia bucofacial o de extremidades; (e) trastorno sensitivo de tipo cortical; (f) fenómeno de la mano extraña (que no se limita solo a la levitación de la extremidad).

Síndrome de DCB posible: A diferencia de la DCB probable, los síntomas pueden tener una presentación simétrica.

Síndrome frontal-conductual-espacial (Síndrome FCE): caracterizado por al menos dos de los siguientes síntomas: a) disfunción disejcutiva; b) cambio de la personalidad o trastornos de la conducta y/o trastornos visuoespaciales.

Afasia progresiva primaria no fluente/agramatical (APP-nofluente): habla agramatical, esforzada, con al menos uno de los siguientes elementos: a) trastornos gramaticales y/o de comprensión de frases, con preservación de la comprensión de palabras aisladas o b) apraxia del habla.

Parálisis supranuclear progresiva: presencia de tres de los siguientes elementos: a) rigidez axial o simétrica de ambas extremidades; b) inestabilidad postural o caídas; c) incontinencia urinaria; d) trastornos conductuales; e) parálisis supranuclear de la mirada o disminución de la velocidad de las sacadas verticales.

Estos fenotipos son una presentación clínica frecuente de la DCB neuropatológica, pero la sintomatología clínica no permite predecir con certeza la neuropatología. Por esto los criterios establecieron dos categorías diagnósticas (Tabla 2).

Dificultades diagnósticas de la DCB y PSP

Los errores diagnósticos son muy frecuentes para ambas enfermedades y el diagnóstico se suele establecer recién en las etapas moderadas.

Los principales obstáculos para el diagnóstico de esas enfermedades son:

1. Sobreposición clínica entre la DCB y PSP y otros síndromes akineto-rígidos. Los mioclonos, la distonía, un trastorno motor asimétrico y cognitivo lateralizado (apraxia y/o afasia) sugieren una DCB y los trastornos de la oculomotilidad una PSP (Tabla 3).
2. Baja sospecha de los síntomas clínicos y/o escaso conocimiento sobre los síndromes parkinsonianos atípicos.

Tabla 2. Criterios diagnósticos para la DCB

	DCB-probable	DCB-posible
Presentación clínica	Inicio insidioso y evolución lentamente progresiva	Inicio insidioso y evolución lentamente progresiva
Duración mínima de los síntomas	1 año	1 año
Edad de inicio	> 50 años	No hay edad mínima
Historia familiar (2 o más familiares)	Criterio de exclusión	Permitido
Fenotipo clínico	Síndrome DCB probable o síndrome FCE o APP-nofluyente, con al menos una de las características clínicas de la DCB probable (a-f) ¹	Síndrome DCB posible o síndrome FCE o APP-no fluyente, con al menos uno de los elementos de DCB probable (b-f) ¹
Mutación genética afectando tau (ej. MAPT)	Criterios	Permitido
Objetivo	Maximizar la posibilidad de diagnosticar una DCB neuropatológica y excluir la presencia de otras patologías	Menos restrictivos Identificación cuadros consistentes con una taupatía disminuiría el número de falsos negativos, pero aumentan el número de falsos positivos e incluirían pacientes que cumplen criterios de otras patologías neurodegenerativas
¹ Ver arriba en fenotipo clínico (síndrome de degeneración corticobasal probable)		

3. Ausencia de marcadores biológicos.
4. Limitación de los criterios diagnósticos. Los criterios diagnósticos de la DCB han sido criticados por su baja especificad para detectar neuropatología tau¹⁶.

Exámenes complementarios

Existe poca evidencia del aporte de los exámenes complementarios en el diagnóstico de la DCB y PSP.

1. Neuroimagen estructural (scanner cerebral y RNM) contribuyen al diagnóstico y a descartar otras causas del origen de los síntomas. La RNM en la PSP muestra atrofia frontal y del mesencéfalo (adelgazamiento del diámetro antero-posterior con atrofia de los colículos y ensanchamiento del III ventrículo)¹⁷. En las

Tabla 3. Diagnóstico diferencial entre la DCB, PSP y otros síndromes akinético-rígidos				
	PSP	Enfermedad de Parkinson	Atrofia multisistémica	DCB
Simetría de los déficits	+++	+	+++	-
Rigidez axial	+++	++	++	++
Distonía de las extremidades	+	+	+	+++
Inestabilidad postural	+++	++	++	+
Parálisis de la mirada supranuclear	+++	+	++	++
Comportamientos frontales	+++	+	+	++
Disautonomía	-	+	++	-
Repuesta precoz a la L-Dopa	+	+++	+	-
Repuesta tardía a la L-Dopa	-	++	+	-
Atrofia asimétrica en la RNM	-	-	-	++

primeras etapas de la DCB, el scanner y la RNM son generalmente normales, pero a medida que la enfermedad progresa, puede presentarse una atrofia frontoparietal asimétrica, mayor en el hemisferio contralateral a la extremidad con mayor compromiso.

2. Neuroimagen funcional puede contribuir al diagnóstico diferencial en casos dudosos. En la PSP se observa un hipometabolismo frontal, mesencefálico y parietal asimétrico en la DCB, una denervación simétrica dopaminérgica pre-sináptica (FP-CIT-SPECT) y degeneración estriatal postsináptica (IBZM-SPECT) en la PSP, y una degeneración nigroestriatal pre y postsináptica en la DCB¹.
3. Neuropsicología. La PSP se caracteriza por un síndrome disejecutivo desde las primeras etapas de la enfermedad, pesquisable con escalas breves como la FAB. Las otras funciones cognitivas (lenguaje, praxias gestuales y visoconstructivas y memoria) están preservadas¹⁸. En la DCB, la neuropsicología revela una disfunción disejecutiva, generalmente de menor cuantía que la PSP, asociada a una apraxia gestual y visoconstructiva y una anomia.
4. Test del olfato. El olfato tiende a conservarse en ambos cuadros, no existe la marcada hiposmia propia del Parkinson idiopático.

Tratamiento

No se ha demostrado la eficacia de fármacos anti-tau. El tratamiento de ambas enfermedades es sintomático y se divide en medidas de apoyo no-farmacológico y tratamiento farmacológico¹⁹:

Tratamiento PSP

- Medidas de apoyo no farmacológico:
 - Alimentación (evitar aspiración con adecuación de las comidas y uso eventual de gastrostomía percutánea).
 - Tratamiento de las caídas: Uso de andador.
- Tratamiento farmacológico (adaptado de Levin et al., 2016¹):
 - Levodopa para rigidez y bradicinesia (100-200 mg x 3-4 veces/día), con respuesta leve a moderada en 35% de los pacientes. No se recomienda su uso en pacientes cuya actividad no está interferida por esos síntomas (evidencia nivel 2 - recomendación grado B¹).
 - Amantadina (3x 100-200 mg/día). Efectos leves en síntomas akinético-rígidos en 20% de los pacientes. Si no se observa mejoría sintomática, se debe retirar gradualmente (evidencia nivel 3 - recomendación grado 0).
 - Amitriptilina (1 x 75-150 mg). Mejoría leve a moderada de los trastornos oculomotores en 35% de los pacientes. Efecto adverso: aumento de la inestabilidad postural y del trastorno cognitivo (evidencia nivel 3 - recomendación grado 0).
 - Toxina botulínica: Mejoría significativa de la distonía focal en 80% de los casos (disminución de blefaroespasmos/apraxia ocular en 35% de casos) (evidencia nivel 3 - recomendación grado 0).
 - Zolpidem (1 x 5-10 mg): en trastornos del sueño (evidencia nivel 4 - recomendación grado 4), mejoría leve de trastornos motores/oculomotores en 20% a 40% de los casos (evidencia nivel 1 - recomendación grado 0).
 - Coenzima Q10 (2 x día, concentración sérica $\geq 2,5$ $\mu\text{g/mL}$): leve mejoría de los trastornos motores y cognitivos (evidencia nivel 1 + - recomendación grado A).

Tratamiento DCB

- Medidas de apoyo no farmacológico:
 - Alimentación (evitar aspiración con adecuación de las comidas y uso eventual de gastrostomía percutánea).
 - Kinesiología: Es muy útil para mantener la movilidad y evitar las contracturas. El dolor asociado a la distonía puede ser disminuido manteniendo un buen rango de movilidad.
 - Terapia ocupacional es útil para ayudar a mantener cierto grado de independencia, por ejemplo, adecuando los cubiertos de manera que el paciente pueda seguir utilizándolos y comiendo solo.

¹ Evidencia nivel 1 = ensayo clínico randomizado; 2 = estudio caso control; 3 = reporte de casos; 4 = opinión de experto. Recomendación grado A = recomendación importante [debe]; B = recomendación; 0 = recomendación abierta [puede].

- Fonoaudiología es útil para ayudar a remediar los problemas de lenguaje e indicar medidas para prevenir la aspiración.
- Tratamiento farmacológico (adaptado de Levin et al., 2016¹):
 - Levodopa (3-4 x 100-200 mg): mejoría leve a moderada de síntomas akinético-rígidos en 35% de los casos (evidencia nivel 3 - recomendación grado B).
 - Toxina Botúlica A: mejoría significativa de la distonía focal en 70% de los casos (evidencia nivel 3 - recomendación grado B).
 - Baclofeno (hasta 40 mg/día): mejoría moderada de distonía en 7% de los casos (evidencia nivel 3 - recomendación grado 0).
 - Clonazepam (2-6 mg/día): mejoría moderada de mioclonos en 25% de los casos (evidencia nivel 3 - recomendación grado B).
 - Propranolol (80-120 mg/día, dosis máxima 320 mg/día): mejoría moderada de temblor de acción/postural en 20% de los casos (evidencia nivel 3 - recomendación grado B).

Referencias

1. Levin J, Kurz A, Arzberger T, Giese A, Hoglinger GU. The Differential Diagnosis and Treatment of Atypical Parkinsonism. *Dtsch Arztebl Int.* 2016;113(5):61-9.
2. Wenning G, Litvan IJJ. Natural history and survival of 14 patients with corticobasal degeneration confirmed at postmortem examination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:184-9.
3. Birdi S, Rajput AH, Fenton M, Donat JR, Rozdilsky B, Robinson C, et al. Progressive supranuclear palsy diagnosis and confounding features: report on 16 autopsied cases. *Mov Disord.* 2002;17(6):1255-64.
4. Hoglinger GU, Respondek G, Stamelou M, Kurz C, Josephs KA, Lang AE, et al. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria. *Mov Disord.* 2017;32(6):853-64.
5. Litvan I, Paulsen JS, Mega MS, Cummings JL. Neuropsychiatric assessment of patients with hyperkinetic and hypokinetic movement disorders. *Arch Neurol.* 1998;55(10):1313-9.
6. Albert ML, Feldman RG, Willis AL. The 'subcortical dementia' of progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1974;37(2):121-30.
7. Dubois B, Deweer B, Pillon B. The cognitive syndrome of progressive supranuclear palsy. *Adv Neurol.* 1996;69:399-403.
8. Dubois B, Slachevsky A, Pillon B, Beato R, Villalponda JM, Litvan I. "Applause sign" helps to discriminate PSP from FTD and PD. *Neurology.* 2005;64(12):2132-3.
9. Podoll K, Schwarz M, Noth J. Language functions in progressive supranuclear palsy. *Brain.* 1991;114 (Pt 3):1457-72.

10. Maher ER, Lees AJ. The clinical features and natural history of the Steele-Richardson-Olszewski syndrome (progressive supranuclear palsy). *Neurology*. 1986;36(7):1005-8.
11. Stover NP, Wainer BH, Watts RL. Corticobasal degeneration In: Watts R, Koller W, editors. *Movement Disorders Neurologic Principles Practice*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill. Medical Publishing; 2004. p. 763-812.
12. Dickson DW, Bergeron C, Chin SS, Duyckaerts C, Horoupian D, Ikeda K, et al. Office of Rare Diseases neuropathologic criteria for corticobasal degeneration. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2002;61(11):935-46.
13. Litvan I, Cummings JL, Mega M. Neuropsychiatric features of corticobasal degeneration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;65(5):717-21.
14. Wenning GK, Litvan I, Jankovic J, Granata R, Mangone CA, McKee A, et al. Natural history and survival of 14 patients with corticobasal degeneration confirmed at postmortem examination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;64(2):184-9.
15. Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, Bak TH, Bhatia KP, Borroni B, et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology*. 2013;80(5):496-503.
16. Alexander SK, Rittman T, Xuereb JH, Bak TH, Hodges JR, Rowe JB. Validation of the new consensus criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(8):925-9.
17. Stamelou M, Knake S, Oertel WH, Hoglinger GU. Magnetic resonance imaging in progressive supranuclear palsy. *J Neurol*. 2011;258(4):549-58.
18. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology*. 2000;55(11):1621-6.
19. Stamelou M, de Silva R, Arias-Carrión O, Boura E, Hollerhage M, Oertel WH, et al. Rational therapeutic approaches to progressive supranuclear palsy. *Brain*. 2010;133(Pt 6):1578-90.

Agradecimientos:

Conicyt / Fondap / 15150012 & Centro Basal para Centros de Excelencia, Proyecto FB 0003 de Programa Investigación Asociativa CONICYT.

Afasia progresiva primaria y apraxia del habla progresiva primaria

Rafael González
Andrea Hornauer-Hughes

Introducción

El lenguaje y/o la programación motora del habla se pueden afectar por una enfermedad neurodegenerativa. El primero se designa “afasia progresiva primaria” y el segundo “apraxia del habla progresiva primaria”.

Afasia progresiva primaria

Definición

La afasia progresiva primaria (APP) es un síndrome clínico de inicio insidioso que se caracteriza por un deterioro progresivo del lenguaje. Durante los dos primeros años se afecta principalmente el lenguaje, quedando las funciones no verbales relativamente conservadas. La causa es neurodegenerativa, afectando la región perisilviana del hemisferio izquierdo o dominante^{1,2}.

Epidemiología

La degeneración lobar frontotemporal (DLFT) se puede manifestar como un trastorno progresivo de la conducta y/o del lenguaje y/o motor. La incidencia de este síndrome es de 2,2 a 3,5 por 100.000 por año y la prevalencia es de 2,7 a 15 por 100.000. El 45% de estos casos presentan APP³.

Factor de riesgo

Se ha demostrado mayor prevalencia de APP en sujetos con trastornos de aprendizaje (dislexia). Las redes neuronales que sustentan el lenguaje podrían ser más vulnerables y sufrir algún proceso neurodegenerativo⁴.

Evolución

La APP se manifiesta inicialmente con anomia discreta. En la etapa intermedia aparecen dificultades verbales. Las funciones no verbales se encuentran relativamente preservadas. La última etapa se manifiesta con un importante compromiso de lenguaje, deterioro cognitivo, conductual y motor. Esta fase se conoce como “demencia afásica”. Desde la etapa inicial hasta el fallecimiento, los pacientes viven entre 7 y 10 años⁵.

Diagnóstico

El diagnóstico clínico de la APP está basado en los siguientes criterios^{2,6}.

Criterios de inclusión

La alteración del lenguaje debe ser prominente desde el inicio. Hay un deterioro lento y gradual para encontrar palabras, procesar estructuras gramaticales, y/o comprender. Esto se manifiesta en el examen de lenguaje. Las actividades de la vida diaria en general están preservadas, excepto aquellas relacionadas con el lenguaje. En etapas avanzadas pueden afectarse otras funciones cognitivas, pero el lenguaje seguirá siendo la más comprometida².

Criterios de exclusión

Las dificultades del lenguaje son por una etiología no neurodegenerativa. Las alteraciones de conducta o psiquiátricas son las más prominentes. Sin embargo, algunos problemas conductuales pueden estar presentes en las APP, sin ser lo más destacable. Las alteraciones de memoria episódica, visual y/o visuoespacial no deberían estar al inicio, aunque pueden aparecer en etapas posteriores. Pueden presentar durante los 2 primeros años: acalculia, apraxias ideomotora y constructiva. Estas no limitan las actividades cotidianas².

Clasificación

Se reconocen tres variantes de APP: no fluente agramatical (APPvNF), semántica (APPvS) y logopélica (APPvL). Recientemente, se ha propuesto la existencia de una cuarta variante “léxica” (APPvLex). En algunos casos pueden presentarse de forma mixta^{2,7,8}.

1. Características clínicas de la APP variante no fluente/agramatical^{2,7}

Discurso oral: El lenguaje es no fluente, moderadamente informativo. Alteración gramatical, caracterizado por la omisión de palabras funcionales (artículos y preposiciones). Sin embargo, lo más relevante es la falta de verbos que afecta la formulación de oraciones. En algunos pacientes, esto puede ser leve. Pueden manifestar quiebres articulatorios (cambiar un sonido por otro). Pueden presentar lentitud, esfuerzo y dificultad para iniciar el habla. La prosodia podría estar afectada³.

Denominación: Presentan más dificultad en la producción de verbos que sustantivos. La ayuda fonémica (dar la sílaba inicial) facilita la evocación de la palabra.

Repetición: Muestran dificultad para repetir palabras y oraciones.

Comprensión auditiva: La comprensión de palabras y oraciones simples está

conservada. Las dificultades aparecen en el procesamiento sintáctico complejo^{2,9,10}.

Lectura: Manifiestan dificultad para comprender por el agramatismo. Además, presentan alexia fonológica, dificultad para leer palabras de baja frecuencia y pseudopalabras (palabras inventadas)¹⁰.

Escritura: El discurso escrito, presenta errores gramaticales afectando la coherencia. Cometten paragrafias gráficas (omisión y sustitución de grafemas)¹⁰.

Trastornos asociados: Muestran déficits en la memoria de trabajo y la función ejecutiva, especialmente en tareas verbales. Puede existir apraxia oral, dificultad para realizar movimientos orales¹¹. Además, algunos pacientes pueden manifestar disartria leve. La degeneración cortico basal (DCB), parálisis supranuclear progresiva (PSP) o esclerosis lateral amiotrófica (ELA) pueden aparecer durante la evolución. La memoria episódica y semántica están preservadas³.

Imagenología: La zona que se atrofia es el área de Broca. La degeneración se extiende al opérculo frontal, corteza premotora e ínsula anterior³.

Neuropatología: La variante no fluente está frecuentemente ligada a la degeneración lobar frontotemporal (DLFT-taupatías), como la PSP o DCB³.

2. Características clínicas de la APP variante semántica^{2,3}

Discurso oral: El lenguaje expresivo es fluente, con falta de contenido. Presentan parafasias semánticas. Producen más verbos que sustantivos. Utilizan términos de orden superior (“animal”) o inespecíficos (“cosa”). En algunos casos usan circunloquios basados en la acción del objeto^{2,12}.

Denominación: La anomia es el déficit más relevante, presentando mayor dificultad en los objetos de baja frecuencia, baja familiaridad y adquisición más tardía. En cambio, los verbos están más conservados. La anomia es por la pérdida del conocimiento semántico. Presentan parafasias semánticas. La ayuda fonémica no facilita la denominación^{2,9}.

Repetición: Estos pacientes conservan la habilidad para repetir palabras y oraciones.

Comprensión auditiva: Un rasgo prominente es la dificultad para comprender palabras más que oraciones. Se hace evidente en tareas en donde tienen que identificar un objeto entre varios distractores de una misma categoría^{2,10}.

Lectura: Presentan alexia superficial, leen palabras irregulares haciendo una conversión grafema fonema. Por ejemplo, leen “güinda” por “guinda”^{2,10}.

Escritura: Presentan agrafia superficial, escriben palabras haciendo una con-

versión fonema-grafema, sin considerar la ortografía de la palabra. Por ejemplo, escriben “huevo” sin “h” y con “b”, “uebo”^{2,10}.

Semántica: Presenta dificultad en el conocimiento de los objetos alterando la capacidad para establecer asociaciones entre objetos y entre palabras. La pérdida del conocimiento conceptual de los objetos y palabras está fuertemente influenciada por la familiaridad del objeto o concepto. Inicialmente los objetos menos familiares y los conceptos más atípicos son los que primero se comprometen^{2,3}.

Trastornos asociados: Algunos pacientes pueden presentar agnosia asociativa y dificultad para reconocer objetos. Es frecuente que desarrollen alteraciones en la cognición social y regulación emocional; manifestando desinhibición, tendencias obsesivas compulsivas, hipersexualidad, apatía, entre otras. Por otra parte, conservan la memoria episódica, la memoria de trabajo y la habilidad para copiar^{3,12}.

Imagenología: Muestran atrofia del polo temporal bilateral mayor a izquierda. También presentan compromiso de la región parahipocámpica media y regiones temporales inferiores, incluyendo la circunvolución fusiforme anterior².

Neuropatología: El TDP-43 es la causa más común de esta afasia, se encuentra en el 90% de los casos. Se ha planteado que un proceso autoinmune sea la explicación de este cuadro. Por lo tanto, se abre la posibilidad de una inmunoterapia en el futuro³.

3. Características clínicas de la APP variante logopénica^{2,3}

Discurso oral: El lenguaje es semi-fluente, poco informativo, con dificultad para evocar palabras. No presentan problemas gramaticales, los errores más frecuentes son parafasias fonémicas. El habla está preservada².

Denominación: Presentan dificultad para acceder a las palabras y cometen errores fonológicos. La evocación de las palabras, es facilitada con ayuda fonémica (por ejemplo: “la”, para ayudar a evocar “lápiz”).

Repetición: Uno de los criterios clínicos para el diagnóstico de esta variante es la dificultad para repetir oraciones y pseudopalabras. Cometen errores fonológicos. La repetición de oraciones está alterada especialmente en aquellas de mayor longitud y de baja probabilidad².

Comprensión auditiva: La dificultad para comprender palabras es inicialmente sutil, pero posteriormente se hace más evidente. Pueden tener afectada la comprensión de oraciones, por una deficiencia en la memoria de corto plazo, más que un problema de tipo gramatical³.

Lectura: Producto de la alteración en el procesamiento fonológico presentan una alexia fonológica. Dificultad para leer pseudopalabras y palabras de baja frecuencia. Cometen paralexias fonológicas¹⁰.

Escritura: Presentan una agrafia fonológica, dificultad para escribir pseudo-palabras y palabras de baja frecuencia. Cometen paragrafias grafémicas. Algunos pacientes pueden manifestar una agrafia apráxica por un defecto grafomotor de nivel superior¹⁰.

Trastornos asociados: Estos pacientes presentan acalculia, apraxia ideomotora y constructiva. Algunos pacientes manifiestan ansiedad, agitación e irritabilidad. Pueden tener dificultad de memoria episódica³.

Imagenología: Los estudios muestran atrofia, en la región temporal posterior y parietal inferior. La degeneración involucra las circunvoluciones: angular, supramarginal posterior, temporal superior y media posterior. Además, existe compromiso en hipocampo posterior izquierdo y precunios³.

Neuropatología: Se ha encontrado un 60% de frecuencia de APOE4, comúnmente asociado a la patología de Alzheimer. Por lo tanto, esta variante es una manifestación atípica de la enfermedad de Alzheimer y no una variante del espectro de las DFT³.

4. Características clínicas de la APP variante léxica^{8,13}

Discurso oral: El lenguaje es fluente, medianamente informativo. La gramática, el habla y la prosodia están conservadas. La dificultad para encontrar palabras es evidente. La organización de las ideas está afectada¹³.

Repetición y comprensión: Están preservadas a nivel de la palabra, pero a nivel de la oración pueden presentar alteraciones^{9,10}.

Denominación: Está más afectada a nivel de objetos que acciones, estas dificultades se incrementan en objetos menos familiares. Pueden utilizar circunloquios para compensar la anomia. El acceso al léxico mejora con la ayuda fonémica¹³.

Trastornos asociados: Está preservada la asociación de objetos, la habilidad visuoespacial, la memoria episódica y semántica. El cálculo puede estar afectado.

Imagenología: Estos pacientes generalmente muestran una atrofia fronto-temporal izquierda¹³. La resonancia magnética de cerebro, a veces no muestra alteración en etapas iniciales.

5. APP mixtas

Algunas afasias pueden ser mixtas, combinando características clínicas. La más

frecuente, presenta alteraciones de comprensión de palabras y agramatismo, estableciendo un cuadro con características de las variantes semántica y no fluente. Se pueden dar otras combinaciones^{8,14}.

Apraxia del habla progresiva primaria

Definición

La apraxia del habla progresiva primaria (ADHPP) es un síndrome clínico de inicio insidioso, progresión gradual y evolución prolongada. Algunas veces no manifiestan alteraciones cognitivas no verbales y afasia por 2 años o más. La causa es neurodegenerativa afectando las regiones cerebrales encargadas de la programación motora del habla¹⁵.

Terminología

Cuando la ADH ocurre en ausencia de afasia se denomina ADHPP, pero cuando se presenta coexistiendo con APP se denomina ADHP. Lo habitual es que se presente con APPvNF¹⁶.

Evolución

La ADHPP puede comenzar sólo con alteración de la prosodia, sin compromiso articulatorio. Posteriormente, aparecen las dificultades articulatorias. Finalmente, los pacientes presentan: mutismo apráxico, dificultades cognitivas, alteraciones motoras de la región orofacial y disfagia. Desde el inicio hasta el fallecimiento, los pacientes pueden vivir entre 8 y 9 años.

Características clínicas de la ADHPP^{15,16}

Los pacientes con este trastorno no manifiestan compromiso motor de la musculatura del habla, como en la disartria: debilidad, movimientos involuntarios e incoordinación. No presentan disfagia en la etapa inicial.

La prosodia está afectada desde el inicio, mostrando una acentuación similar a la de un hablante foráneo, dando lugar al síndrome del acento extranjero.

Los pacientes presentan disociación automática voluntaria, pueden contar del 1 al 10 con mínimas dificultades. En cambio, en tareas voluntarias como hablar de un tema, repetir enunciados o leer en voz alta presentan dificultades articulatorias. En cambio, los pacientes con disartria progresiva no presentan esta disociación.

Estas alteraciones están siempre presentes en los pacientes con ADHPP¹⁷:

- Velocidad del habla lenta.
- Latencias entre los segmentos (sonidos, sílabas, palabras y/o frases).
- Distorsión articulatoria (quebres articulatorios).
- Segmentación silábica.
- Búsqueda del punto articulatorio al iniciar el habla, produciendo falsos comienzos y reinicios.

Algunos pacientes pueden manifestar prolongación de vocales y/o consonantes; repetición; enunciados de corta metría por apoyo respiratorio; alteraciones en los movimientos secuenciales /pa-ta-ka/ y los alternantes /pa-pa-pa/ y adición de vocales y/o consonantes¹⁷.

Trastornos asociados: Puede observarse apraxia oral (AO), dificultad para realizar movimientos bucolinguofaciales¹¹. El 50% de los pacientes desarrollan una APPvNF y una disartria. Pueden aparecer signos parkinsonianos, apraxia ideomotora y agrafia apráxica. Estas alteraciones son por DCB o PSP. En algunos pacientes la ADHPP puede asociarse a ELA^{18,19}.

Imagenología: Estos pacientes muestran atrofia bilateral de la región premotora y área motora suplementaria. Además, presentan degeneración frontal inferior, opérculo frontal e insula anterior del lado izquierdo¹⁷.

Neuropatología: Los procesos patológicos asociados con ADHPP son las taupatías que incluyen: DCB y PSP^{18,20}.

Conclusión

La APP es un síndrome clínico que compromete el lenguaje. Existen 4 variantes: no-fluente, semántica, logopénica y léxica. Cada una de estas variantes presenta un grupo de alteraciones de lenguaje bien característico y una atrofia cerebral distintiva. Las principales dificultades para cada variante son: La APPvNF, el procesamiento gramatical, la APPvS, el procesamiento léxico-semántico, la APPvL, el procesamiento fonológico y la APPvLex, el procesamiento léxico. En los primeros años, el paciente presenta sólo alteraciones verbales. Posteriormente, aparecen alteraciones cognitivas, motoras y conductuales, llegando con el tiempo a una demencia afásica.

La ADHPP es un síndrome en el que se deteriora la programación motora del habla en ausencia de otras alteraciones. Finalmente, aparecen alteraciones del lenguaje, cognitivas y motoras.

Referencias

1. Nickels L, Croot K. Understanding and living with primary progressive aphasia: Current progress and challenges for the future. *Aphasiology* 2014;28:885-99.
2. Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Méndez M, Cappa SF, et al. Clasificación de primary progressive aphasia and its variants. *Neurology* 2011;76:1006-14.
3. Gorno-Tempini ML, Pressman P. Introduction to primary progressive aphasia. In: Hickok G, Small SL, editors. *Neurobiology of Language*. London: Elsevier; 2016. p. 935-52.
4. Rogalski E, Johnson N, Weintraub S, Mesulam M. Increased frequency of learning disability in patients with primary progressive aphasia and their first-degree relatives. *Arch Neurol* 2008;65:244-8.
5. Sapolsky D, Domoto-Reilly K, Negreira, A, Brickhouse M, McGinnis, S, Dickerson BC. Monitoring progression of primary progressive aphasia: current approaches and future directions. *Neurodegen. Dis. Manage* 2011;1:43-55.
6. Mesulam MM. Primary progressive aphasia: A language-based dementia. *N Engl J Med* 2003; 349:1535-42.
7. Leyton CE, Hodges JR. Differential diagnosis of primary progressive aphasia variants using the international criteria. *Aphasiology* 2014;28:909-21.
8. Vandenberghe R. Classification of the primary progressive aphasia: principles and review of progress since 2011. *Alzheimers Res Ther* 2016;8:1-9.
9. González R, Hornauer-Hughes A, Leyton C, Neumann S, Vera R. Clinical characterization of primary progressive aphasia cases using western aphasia battery (WAB-R). *Rev Journal of Neurological Sciences* 2015;357:e432-56.
10. Hornauer-Hughes A, González R. Application of progressive aphasia severity scale (pass) in patients with primary progressive aphasia. *Rev Journal of Neurological Sciences* 2015; 357:e432-56.
11. Botha H, Duffy JR, Strand EA, Machulda MM, Whitwell JL, Josephs KA. Nonverbal oral apraxia in primary progressive aphasia and apraxia of speech. *Neurology* 2014;82:1729-35.
12. Donoso A, González R, González P, Pugin A. Demencia semántica. Presentación de dos casos y revisión de la literatura. *Rev Chil Neuro-Psiquiat* 2008;46:280-7.
13. González R, Vásquez C, Venegas P, Behrens MI, Donoso A, Massardo T. Afasia Progresiva fluente: ¿una forma de presentación inicial de la demencia semántica? *Rev Chil Neuro-Psiquiat* 2007;45:43-50.
14. Mesulam MM, Wieneke C, Thompson C, Rogalski E, Weintraub S. Quantitative classification of primary progressive aphasia at early and mild impairment stages. *Brain* 2012;135:1537-53.
15. Duffy JR. *Motor speech disorders: substrates, differential diagnosis, and management*. 3rd ed. St Louis: Elsevier Mosby; 2013.
16. Duffy JR, McNeil MR. Primary progressive aphasia and apraxia of speech. In: Chapey R, editors. *Language intervention strategies in aphasia and related neurogenic communication disorders*. 5th Edition. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins. 2008. p. 543-64.

17. Josephs KA, Duffy JR, Strand EA, Machulda MM, Senjem ML, Master AV, et al. Characterizing a neurodegenerative syndrome: primary progressive apraxia of speech. *Brain* 2012;135:1522-36.
18. Duffy JR, Strand EA, Josephs KA. Motor speech disorders associated with primary progressive aphasia. *Aphasiology* 2014;28:1004-17.
19. González R, Díaz V, Hornauer-Hughes A, Núñez JC. A case of progressive apraxia of speech and progressive agraphia apraxic. *Rev Journal of Neurological Sciences* 2015;357:e432-56.
20. Josephs KA, Whitwell JL. Progressive apraxia of speech and primary progressive aphasia. In: Merello M, Starkstein SE. Editors *Movement disorders in dementias*. London: Springer-Verlag.

Introducción

La hidrocefalia normotensiva (HNT) fue descrita originalmente por Hakim y Adams en 1965 como un síndrome caracterizado por la tríada de trastorno de la marcha, deterioro cognitivo e incontinencia urinaria asociada a ventriculomegalia y en ausencia de aumento de la presión de líquido cefalorraquídeo¹.

Puede presentarse de forma secundaria a hemorragia subaracnoidea, TEC, infarto cerebral o meningitis. Cuando no se indentifican estos precipitantes se considera una hidrocefalia normotensiva idiopática (HNTi), entidad que constituye la principal causa de hidrocefalia en adultos y es considerada una causa de demencia potencialmente reversible que explica hasta el 1,6% de todos los casos de demencia².

La edad de inicio promedio es 70 años y afecta en igual proporción a hombres y mujeres. Aunque los datos epidemiológicos son limitados, en estudios poblacionales se ha estimado una prevalencia de hasta 5,9% en mayores de 80 años³.

Cuadro clínico

No es necesario que se presenten todos los componentes de la tríada clásica para establecer el diagnóstico de HNT⁴. El perfil de instalación suele ser insidioso y progresivo en al menos 3 a 6 meses antes de consultar, y el primer síntoma suele ser el trastorno de la marcha que se presenta en 94-100% de los casos^{4,5}.

Trastorno de la marcha

Aunque clásicamente se describe una marcha “magnética”, a pasos cortos y con aumento de la base de sustentación, el trastorno de la marcha puede ser muy variado y distintivamente sin debilidad asociada⁶. Destacan las dificultades en el inicio de la marcha, en los movimientos de transición para sentarse o ponerse de pie y en los giros que tienden a ser descompuestos e inestables. En algunos casos se puede manifestar como una marcha atáxica, apráxica o parkinsoniana⁵.

Por este motivo puede ser difícil de distinguir del trastorno de la marcha asociado a patologías neurodegenerativas. Además, se ha descrito asociada a bradicinecia, temblor o a un parkinsonismo franco en hasta un 11% de los casos⁴. Una diferencia semiológica con la marcha parkinsoniana es que hay poco efecto de claves externas como comandos verbales o visuales⁷.

Deterioro cognitivo

El deterioro cognitivo se presenta en 69-98% de los pacientes y habitualmente no es la primera manifestación de la enfermedad⁵. Los síntomas se superponen con los propios de otras demencias y cuando se presentan asociados a un trastorno de la marcha el diagnóstico diferencial con la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson o a parkinsonismos atípicos es difícil. El déficit cognitivo es típicamente de tipo “subcortical”, con deterioro de funciones ejecutivas y atencionales, de la velocidad psicomotora y la resolución de problemas. Cuando existe deterioro de la memoria, el reconocimiento está relativamente preservado respecto del recuerdo libre⁸. La presencia de afasia, agnosia y olvidos que no mejoran con claves, deben hacer sospechar otras formas de demencia. A diferencia de las alucinaciones y delirios, los síntomas depresivos son comunes en la HNTi⁹.

Trastornos urinarios

Se presentan en 54-83% de los pacientes⁵. Si bien el síntoma típicamente descrito es la incontinencia urinaria, lo más común en las etapas tempranas es la urgencia y el aumento de la frecuencia urinaria debido a hiperactividad del detrusor. Estos síntomas pueden preceder a la incontinencia que se hace manifiesta con la progresión de la enfermedad⁶. Deben explorarse otras causas de síntomas urinarios en este grupo etario y considerar patologías de médula espinal cuando se presentan asociados a trastornos de la marcha.

Estudio diagnóstico

Dado que los síntomas descritos son inespecíficos y comunes en adultos mayores, deben considerarse otros diagnósticos y comorbilidades capaces de explicar el cuadro clínico antes de iniciar pruebas o tratamientos específicos para HNTi. Es importante señalar que el hallazgo incidental de ventriculomegalia en pacientes asintomáticos u hospitalizados por delirium, no permite establecer la sospecha de HNTi y no debe avanzarse en su estudio antes de identificar y tratar la causa del delirium¹⁰. Una vez establecida la sospecha es importante explorar en forma dirigida antecedentes de hemorragia intracraneal, infecciones o neurocirugías que puedan dar cuenta de una hidrocefalia secundaria.

Exámenes complementarios

Aunque no hay signos radiológicos inequívocos para establecer el diagnóstico de HNTi, tanto el TAC como la RNM de cerebro permiten documentar la ventri-

culomegalia no comunicante necesaria para el diagnóstico^{4,5}. Un índice de Evans (definido como el máximo ancho de los cuernos frontales dividido por el mayor diámetro interno del cráneo en el mismo corte axial) mayor a 0,3 es indicador de ventriculomegalia, pero no es específico de HNTi⁴.

La presencia de atrofia cortical concomitante no descarta necesariamente el diagnóstico, pero debe evaluarse la posibilidad de una hidrocefalia “ex vacuo”. En la HNTi es frecuente observar dilatación de las cisternas silvianas y de las cisternas basales, adelgazamiento y elevación del cuerpo caloso, mientras que los surcos de la convexidad alta y de las superficies mediales lobares se estrechan⁵. La resonancia permite una mejor visualización de estos hallazgos y de posibles sitios de obstrucción del flujo del LCR (ej. pequeños tumores intraventriculares). También ofrece una mejor visualización de signos de reabsorción transependimaria (hiperseñal periventricular en T2) y cambios isquémicos de la sustancia blanca. Sin embargo, estos cambios no son específicos para el diagnóstico de HNTi ni determinan la respuesta al tratamiento¹¹.

La composición del líquido cefalorraquídeo debe ser normal y la presión de apertura medida por punción lumbar en decúbito lateral es útil para confirmar que la presión está en el rango esperado para la HNTi (60-240 mm H₂O). El concepto de “normotensiva” ha sido cuestionado porque este rango excede el promedio de presión de apertura en sujetos normales (122 ± 34 mm H₂O)⁴.

En aquellos pacientes que se presentan con deterioro cognitivo como síntoma inicial o predominante se recomienda el estudio de otras causas tratables de demencia, incluyendo TSH, nivel plasmático de vitamina B12 y serología para lúes.

Criterios diagnósticos

El diagnóstico de la HNTi se basa en la historia clínica, el examen neurológico y la imagenología. Aunque la guía de consenso japonesa ha definido el diagnóstico definitivo como la mejoría de los síntomas luego de la instalación de una válvula derivativa⁵, la guía de consenso internacional de 2005 ha recomendado evitar la respuesta al tratamiento como base para el diagnóstico⁴.

En forma simplificada, el diagnóstico posible o probable de la HNTi requiere fundamentalmente de 1 o más de los síntomas de la tríada clásica (típicamente incluyendo la marcha); inicio insidioso (3 meses o más); ventriculomegalia en TAC o RNM de cerebro (con o sin atrofia cerebral asociada) y ausencia de otro diagnóstico neurológico o sistémico que explique el cuadro. Para la categoría probable se requiere, además, de evidencia fisiológica de la dinámica del LCR que respalde el diagnóstico y prediga con mayor certeza la respuesta a la derivativa ventricular^{4,5}.

Test pronósticos específicos

El Tap test (TT) o punción lumbar del alto volumen busca evaluar el efecto fisiológico de un shunt temporal como predictor de respuesta a la derivación de LCR. Para el procedimiento de TT se recomienda seguir los siguientes principios:

- Extraer un volumen de LCR suficiente para obtener un cambio en la hidrodinámica del LCR y una eventual respuesta clínica. Se recomienda extraer 30-50 ml de LCR con un trocar 18-20 G.
- Medir el efecto de la intervención de forma estandarizada justo antes y 2 a 4 horas después del procedimiento. El síntoma que con mayor probabilidad mejora es la marcha y puede evaluarse contando el número de pasos y el tiempo empleado en levantarse de la silla, recorrer una cierta distancia y volver a sentarse¹². Si existe consentimiento es ideal poder filmar la marcha del paciente antes y después del procedimiento. Los síntomas cognitivo y urinarios rara vez mejoran en forma aguda y no se consideran útiles para estos fines.

Este examen tiene un valor predictivo positivo de 92% (73-100%) y un valor predictivo negativo de 37% (18-50%) con una sensibilidad de 58% (26-87%)¹³. Por lo tanto, pacientes que mejoran después del TT pueden responder con mayor probabilidad a la derivativa, pero un TT negativo no descarta una buena respuesta. Si el TT es negativo y la sospecha clínica persiste, la mayoría de las guías clínicas recomiendan continuar el estudio con pruebas más sensibles^{4,5,11}. Sin embargo, existe evidencia contradictoria respecto al poder predictivo de estos métodos que, además, asocian potenciales complicaciones y cuyo uso no está ampliamente disponible en la práctica clínica¹¹.

En el test de infusión de LCR se inyecta una solución salina al espacio subaracnoideo para determinar la resistencia de salida del LCR (R_o) mediante un segundo trocar espinal. El drenaje lumbar externo consiste en la extracción continua de LCR mediante un catéter espinal fijo a 10 ml/h, habitualmente por 72 horas, evaluando diariamente la respuesta clínica. El monitoreo continuo de la presión intracraneana busca identificar la aparición de ondas B. De estos métodos, sólo el aumento de la R_o en el test de infusión ha mostrado ser un predictor consistente de respuesta a la derivativa en revisiones sistemáticas¹¹.

Tratamiento

El tratamiento recomendado por las guías internacionales es la instalación de un sistema derivativo ventricular^{4,5,11}. El sistema habitualmente utilizado es la derivación ventrículo peritoneal (DVP) cuya presión de apertura valvular puede

ser fija o ajustable mediante un dispositivo externo. Mientras esta indicación es el estándar de tratamiento en el caso de la HNT secundaria, el beneficio de la derivativa en HNT idiopática ha mostrado ser variable y su uso se basa principalmente en estudios observacionales no controlados de respuesta clínica¹¹.

Aunque el poder de la evidencia es bajo, la guía de la Academia Americana de Neurología recomienda este tratamiento como posiblemente efectivo en pacientes con HNTi en base a 3 estudios Clase III que han mostrado una probabilidad de mejoría subjetiva y del tiempo de caminata de 96% y 83% respectivamente a los 6 meses de seguimiento¹¹. Si bien la marcha es el parámetro de respuesta más consistente, hay evidencia de mejoría cognitiva global en hasta un 52% de los pacientes, siendo esta significativa en pruebas de memoria verbal y en la velocidad psicomotora⁸.

Posterior al procedimiento deben explorarse síntomas sugerentes de obstrucción, complicación que se presenta en hasta el 30% de los pacientes. La reaparición de los síntomas es gradual y rara vez constituye una urgencia¹⁰. La tasa de eventos adversos serios se ha estimado en un 11%, incluyendo hematomas subdurales e infecciones¹¹. La evidencia actual es insuficiente para recomendar el uso de la tercer ventriculostomía endoscópica en HNTi¹⁴. A la fecha no hay tratamiento médico aprobado para la HNTi, y en particular no hay evidencia que sustente el uso de Acetazolamida¹⁰.

Referencias

1. Adams RD, Fisher CM, Hakim S, Ojemann RG, Sweet WH. Symptomatic occult hydrocephalus with "normal" cerebrospinal fluid pressure. A treatable syndrome. *N Engl J Med*. 1965;273:117-26.
2. Clarfield A. The decreasing prevalence of reversible dementias: an updated meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2003;163.
3. Jaraj D, Rabiei K, Marlow T, Jensen C, Skoog I, Wikkelsø C. Prevalence of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurology*. 2014;82(16):1449-54.
4. Relktn N, Marmarou A, Klinge P, Bergsneider M, Black PM. INPH guidelines, part II: Diagnosing idio-pathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*. 2005;57(3 suppl.):4-16.
5. The Japanese Society of Normal Pressure Hydrocephalus. Guidelines for Management of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus Guidelines From the Guidelines Committee of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Neurol Med Chir Suppl (Tokyo)* 2008;48:1-23.
6. Gallia GL, Rigamonti D, Williams MA. The diagnosis and treatment of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Nat Clin Pract Neurol*. 2006;2(7):375-81.
7. Stolze H, Drücke H, Jöhnk K, Illert M, Deuschl G, Kiel U, et al. Comparative analysis of the gait disorder of normal pressure hydrocephalus and Parkinson's disease. 2001;289-97.

8. Thomas G, McGirt MJ, Woodworth GF, Heidler J, Rigamonti D, Hillis AE, et al. Baseline neuropsychological profile and cognitive response to cerebrospinal fluid shunting for idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2005;20(2-3):163-8.
9. Israelsson H, Allard P, Eklund A, Malm J. Symptoms of depression are common in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus: The INPH-CRaSH study. *Neurosurgery*. 2016;78(2):161-8.
10. Williams, Michael A, Malm J. Diagnosis and treatment of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Continuum (Minneapolis Minn)*. 2016;22(2):579-99.
11. Halperin JJ, Kurlan R, Schwalb JM, Cusimano MD, Gronseth G. Practice guideline: Idiopathic normal pressure hydrocephalus : Response to shunting and predictors of response. *Neurology*. 2015;85:2063-71.
12. Osuafor CN, Kyne L. Assessment of response to cerebrospinal fluid tap test for normal pressure hydrocephalus: how we do it. *BMJ Case Rep*. 2016;bcr2016217138. Available from: <http://casereports.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bcr-2016-217138>.
13. Mihalj M, Dolić K, Kolić K, Ledenko V. CSF tap test - Obsolete or appropriate test for predicting shunt responsiveness? A systemic review. *J Neurol Sci*. 2016;362:78-84.
14. Tudor KI, Tudor M, McCleery J, Car J. Endoscopic third ventriculostomy (ETV) for idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH). *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(7). Art. No.: CD010033.

La demencia de inicio precoz (DIP) se define como demencia con una edad de inicio de síntomas antes de los 65 años. La DIP está siendo cada vez más reconocida como un importante problema clínico y social, con consecuencias devastadoras para los pacientes y para las personas que cuidan de ellos. El reconocimiento de una demencia de comienzo en edades tempranas de la vida significa un desafío, su diagnóstico es más difícil y sus consecuencias más devastadoras. Por otra parte, muchas de estas causas de demencia de inicio temprano son tratables⁴.

Desde el punto de vista epidemiológico las DIP son menos frecuentes que las demencias en los adultos mayores. En un estudio realizado en Inglaterra se observó una prevalencia de 54/100.000 en el grupo de edad 30-64 años y de 98/100.000 en el de 45-64¹. Otro estudio realizado en Cambridgeshire, la prevalencia fue de 11,5/100.000/año (45-64 años) y en Catalunya, de 13,4/100.000/año (30-64 años)². Otro estudio reciente en Argentina mostró que la tasa de incidencia anual de DIP fue de 11 por 100.000 habitantes/año³.

Causas

Las causas más comunes de DIP corresponden a las mismas enfermedades de carácter progresivo que causan demencias en pacientes mayores, sin embargo, la forma de presentación y sintomatología generalmente son diferentes o inusuales y la progresión habitualmente es más rápida^{6,7,8,12}. Las DIP tienden a diagnosticarse más tarde que las demencias de inicio tardío. Este retraso podría llegar a ser de hasta 1,6 años de media¹³.

Enfermedad de Alzheimer (EA)

La EA es la causa más frecuente de demencia neurodegenerativa de inicio precoz (43-58%). Al contrario de lo que ocurre en la EA de inicio tardío, la EA de inicio precoz tiene una causa familiar (genética) en un 5-10% de los casos, con un patrón de herencia autosómico dominante. La EA esporádica en menores de 50 años es muy infrecuente, por lo que las personas afectadas antes de esa edad suelen sufrir formas hereditarias dominante. El factor de riesgo genético más

importante en la EA de inicio precoz esporádica es el ser homocigoto para el gen que codifica para la apoproteína E4 (ApoE4) en el cromosoma 19.

Desde el punto de vista clínico, la EA de inicio precoz tiene dos formas principales de presentación. Una forma clásica o amnésica (la más frecuente en adultos ancianos), y la forma atípica o no-amnésica^{8,9}. Las formas de presentación atípica podrían ocurrir con una frecuencia de entre el 22 y el 64% de los pacientes. Clínicamente estas formas pueden debutar al inicio con otros síntomas como alteración visuoperceptiva y apraxia (atrofia cortical posterior), trastornos del lenguaje (afasia logopénica), disfunción ejecutiva o trastornos de conducta (variante frontal de EA⁵). También se pueden presentar como síndrome de Balint (simultagnosia, ataxia y apraxia óptica), un síndrome de Gerstmann (desorientación derecha-izquierda, alexia, agrafia y agnosia digital) o prosopagnosia. Los pacientes con síndrome de Down pueden desarrollar demencia tipo Alzheimer a edades tempranas, siendo ésta la forma más común en este tipo de pacientes^{5,7}.

Demencia frontotemporal

La demencia frontotemporal (DFT) tiene una prevalencia de 15-22/100.000 (45-65 años) y es la segunda DIP más frecuente y la tercera demencia degenerativa más común en todos los grupos de edad⁸. Se presenta habitualmente en la sexta década (3a-9a), pero un 25% tienen un inicio después de los 65 años. Alrededor de un 50% de los casos presentan un cuadro de cambio de conducta en fases iniciales (variante conductual o vc-DFT), y la otra mitad con un trastorno progresivo del lenguaje (variante temporal o vt-DFT). Ambas formas clínicas pueden asociarse a enfermedad de neurona motora (ENM).

El diagnóstico diferencial en fases iniciales es difícil ya que la vc-DFT comparte síntomas con varios trastornos psiquiátricos primarios (depresión, esquizofrenia, hipomanía, trastorno obsesivo-compulsivo, etc.), trastornos de la personalidad (disocial) y otros trastornos neurodegenerativos (EA, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal, enfermedades por prion, demencia vascular, y otras demencias subcorticales degenerativas)⁸.

La neuroimagen estructural puede ser normal en estas fases iniciales, pero cuando se observa atrofia, ésta suele ser frontal y temporal anterior y hemisféricamente asimétrica con conservación de cortezas posteriores. La neuroimagen funcional suele demostrar hipoperfusión o hipometabolismo en las mencionadas zonas anatómicas¹⁵.

Entre un 20 y un 40% de casos de DFT son genéticos, con un patrón de herencia autosómico dominante, siendo la vc-DFT la más heredable con un 35% de los casos. Hasta un 22% son casos de DFT-ENM. En casos de DFT con historia familiar

existiría un riesgo de gen defectuoso en el 50% de los casos. En estos pacientes debiera considerarse un consejo y estudio genético⁸.

Demencia vascular

La demencia vascular como DIP al igual que en los adultos mayores, se asocia a la presencia de factores de riesgo cardiovascular y accidente cerebrovascular, enfermedades cardíacas, dislipidemia y diabetes. Clínicamente se presenta de las formas clásicas como demencia multiinfarto, demencia vascular subcortical y demencia vascular por infarto en zona estratégica.

En pacientes jóvenes deben considerarse y descartarse otras causas que no ocurren con la misma frecuencia en personas mayores como la enfermedad mitocondrial, las vasculitis sistémicas y cerebrales, angiopatía amiloidea y causas de origen genético de demencia vascular como CADASIL (secundaria a la mutación en el gen NOTCH 3 en el cromosoma 19, con un patrón de herencia autosómico dominante).

Demencia por cuerpos de Lewy

Alrededor de un 16% de pacientes con DIP presentan Demencia por cuerpos de Lewy, enfermedad neurodegenerativa progresiva del cerebro^{5,7}. Clínicamente se caracteriza por una alteración cognitiva progresiva que produce una incapacidad para planificar o realizar pensamientos abstractos o analíticos. Cursan con una cognición fluctuante (el estado de alerta y la atención fluctúan en forma permanente), presentan síntomas de parkinsonismo: (rigidez, temblor y lentitud en los movimientos, que ocurren al mismo tiempo o luego de la aparición de demencia, a diferencia de la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson donde los síntomas motores aparecen antes que la demencia. Otra característica es la presencia de alucinaciones visuales recurrentes, las cuales se caracterizan por ser detalladas y bien formadas. Aparecen en las fases iniciales de la enfermedad.

Demencia relacionada al consumo de alcohol

El consumo excesivo de alcohol puede provocar o precipitar trastornos cognitivos en algunos pacientes. Clínicamente se puede presentar con un cuadro de amnesia (episódica o persistente como en el síndrome de Korsakoff), deterioro cognitivo y demencia (tóxica alcohólica o por déficit vitamínico).

Existe una clara relación entre el consumo de alcohol y el deterioro cognitivo, las personas que consumen cantidades iguales o superiores a 140 gramos de alcohol por día durante un periodo prolongado de tiempo implican alteraciones cognitivas moderadas¹⁰. El consumo abusivo de alcohol produce una atrofia cerebral, más intensa en los lóbulos frontales, detectable a través de pruebas de neuroimagen. Esta atrofia se asocia a las alteraciones cognitivas y es parcial o totalmente reversible si la persona mantiene la abstinencia de alcohol durante un periodo prolongado de tiempo. El consumo de alcohol durante la adolescencia puede alterar el desarrollo cerebral y en especial afectar al hipocampo, estructura fundamental en los procesos de memorización y aprendizaje^{5,11}.

Encefalopatías y demencias autoinmunes

En los últimos se han descrito trastornos neuropsiquiátricos y cognitivos causados por anticuerpos contra antígenos de superficie neuronal tales como los anti-NMDAr (contra el receptor NMDA) y los anti-VGKC (canales de potasio)¹⁴. Estos anticuerpos actúan contra antígenos situados en la membrana neuronal, responden a terapias inmunomoduladoras y presentan manifestaciones psiquiátricas y trastornos cognitivos.

La encefalitis debida a anti-NMDAr son más frecuentes en niños y gente joven con una preponderancia masculina (4:1). En hasta un 50% de mujeres jóvenes (18-40 años) afectadas existe un mayor riesgo de tumores asociados, siendo el teratoma ovárico el más descrito. Existen también formas tardías (con debut en mayores de 45 años) con predominio masculino, menos asociación a tumores y pronóstico más benigno.

El diagnóstico diferencial de las encefalitis autoinmunes incluye a las encefalitis infecciosas y a las causadas por anticuerpos onconeuronales, y también demencias como la DFT y la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob¹⁵. Los indicadores de demencia autoinmune son: un debut subagudo, síntomas fluctuantes, progresión relativamente rápida, evidencia radiológica, detección de anticuerpos antineuronales en plasma o LCR y respuesta a inmunoterapia.

Otras causas de demencia de inicio precoz

Existen otras causas que pueden ocasionar cuadros demenciales, generalmente asociados a otros síntomas (trastornos del sueño, visceromegalia, trastornos motores, por ejemplo). Entre estos trastornos se incluyen las enfermedades por errores innatos del metabolismo, como la enfermedad de Guacher, Nieman PicK tipo C,

enfermedad de Tay Sachs. Estas enfermedades, habitualmente, se presentan en la infancia o adolescencia, más raramente después de los 30 o 40 años de edad.

Algunas de estas DIP presentan un curso rápidamente progresivo, y algunas son potencialmente tratable (status epiléptico no-convulsivo, vasculitis cerebrales, hematomas subdurales, encefalitis límbicas autoinmunes y paraneoplásicas, enfermedad de Addison; trastornos por déficit de vitamina B12, encefalopatía de Hashimoto, enfermedades inflamatorias (esclerosis múltiple), infecciones (VIH).

Otros trastornos, como la apnea del sueño pueden causar un trastorno cognitivo lentamente progresivo debido a hipoxia cerebral nocturna sostenida. La apnea del sueño ha sido reportada hasta en un 8% de pacientes con DIP⁴.

Diagnóstico

Los pacientes con demencia de inicio precoz, en nuestro medio, sufren un mayor retraso diagnóstico (media 37 meses) que los pacientes con demencia de inicio senil (29 meses), atribuido tanto al retraso en la consulta médica inicial como al retraso en la derivación a unidades especializadas y a la dificultad para realizar un diagnóstico certero en este grupo de edad.

No existen protocolos específicos evaluados y publicados de diagnóstico etiológico en DIP. Se sugiere considerar dentro del estudio de pacientes DIP, un estudio cognitivo completo, neuroimagen estructural, analítica sanguínea completa con niveles de vitamina B12, ácido fólico, hormonas tiroideas, serología luética e inmunología básica, estudio electroencefalográfico y electrocardiográfico y un listado de pruebas específicas en función de características clínicas y edad de inicio de la sintomatología. Estos estudios específicos pueden incluir en algunos casos estudios genéticos.

Tratamiento

En la DIP, aunque no existe evidencia científica, es recomendable seguir las mismas pautas terapéuticas utilizadas para personas de más edad.

Referencias

1. Harvey RJ, Skelton-Robinson M, Rossor MN. The prevalence and causes of dementia in people under the age of 65 years. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1206-9.
2. Vieira RT, Caixeta L, Machado S, Silva AC, Nardi AE, Arias-Carrión O, et al. Epidemiology of

- early-onset dementia: a review of the literature. *Clinical Practice & Epidemiology in Mental Health*. 2013;9:88-95.
3. Sánchez Abraham M, Scharovsky D, Romano LM, Ayala M, Aleman A, Sottano E, et al. Incidence of early-onset dementia in Mar del Plata. *Neurología (English Edition)*, Volume 30, Issue 2, March 2015, Pages 77-82 Access.
 4. Rossor MN, Fox NC, Mummery CJ, Schott JM, Warren JD. The diagnosis of young-onset dementia. *Lancet Neurol*. 2010; 9(8): 793-806. doi:10.1016/S1474-4422(10)70159-9.
 5. Sampson EL, Warren JD, Rossor MN. Review: Young onset dementia. *Postgrad Med J* 2004;80:125-39.
 6. Alzheimer's Society UK. *Dementia UK*, 2nd edition 2014.
 7. Alzheimer's Society UK. What is young-onset dementia? *Alzheimer.org.uk*. 2015;1-11.
 8. Serra_Merstres J. Demencia en el Adulto Joven. Central & North West London NHS Foundation Trust, Londres, RU. *Informaciones Psiquiátricas*. 2015;220:13-22.
 9. Van der Flier WM, Pijnenburg YA, Fox NC, Scheltens P. Early-onset *versus* late-onset Alzheimer's disease: the case of the missing APOE e4 allele. *Lancet Neurol* 2011;10:280-8.
 10. Parsons OA, Nixon SJ. Cognitive functioning in sober social drinkers: a review of the research since 1986. *J Stud Alcohol* 1998;59:180-90.
 11. Guardia Serecigni, J. *Alcoholismo Guías clínicas Basadas en Evidencia Científica. Soicidrogalcohol*. España 2005.
 12. van Vliet D, de Vugt ME, Bakker C, Pijnenburg YA, Vernooij-Dassen MJ, Koopmans RT, et al. Time to diagnosis in young-onset dementia as compared with late-onset dementia. *Psychol Med* 2013;423-32.
 13. Papageorgiou SG, Kontaxis T, Bonakis A, Kalka SN, Vassilopoulos D. Frequency and causes of early-onset dementia in a tertiary referral center in Athens. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2009;23:347-51.
 14. Rickards H, Jacob S, Lennox B, Nicholson T. Autoimmune encephalitis: a potentially treatable cause of mental disorder. *Adv Psychiatric Treatment* 2014;20:92-100.
 15. Pressman PS, Miller BL. Diagnosis and management of behavioural variant frontotemporal dementia. *Biol Psychiatry* 2014;75:574-81.

El término pseudodemencia (pseudo=falsa) popular en jerga neurológica, no se encuentra incorporado en clasificaciones de enfermedades tales como el DSM 5 o CIE 10.

Ha sido un término controversial y poco preciso, pero ampliamente usado y que está en la frontera entre lo cognitivo y lo afectivo; entre Neurología y Psiquiatría.

Se refiere a un síndrome en el cual existen severos defectos cognitivos (adquiridos) sin lesión cerebral que lo explique y cuyo origen es un trastorno psiquiátrico.

Historia

El término pseudodemencia parece provenir de más de 100 años atrás^{1,2,3,5}. En varias publicaciones se ha atribuido el término a Wernicke, pero no se ha encontrado en sus escritos⁹. Se cuenta que después de presentar a una paciente a sus colegas y concluir que debido a su trastorno de personalidad simulaba estar demente, lo describió como “estado histérico crónico que se asemeja a la debilidad mental”. Antes, se había descrito el síndrome de Ganser, a fines del siglo XIX en prisioneros de guerra que entraban en un estado crepuscular histérico y que respondían “sin sentido alguno”; el cuadro era transitorio con recuperación completa y amnesia posterior⁶. En 1961, Kihlo comenzó a utilizar el término pseudodemencia en pacientes con importantes trastornos cognitivos cursando depresiones y éste se fue acuñando cada vez más¹⁵.

Definición

Aquel síndrome caracterizado por síntomas cognitivos de suficiente magnitud para encajar como demencia, pero sin que exista una patología cerebral orgánica y cuyo origen sería un trastorno psiquiátrico. Se reconoce como síndrome debido a las muchas causas posibles: trastornos del ánimo, de personalidad, disociativos, conversivos, simulación, síndrome de Ganser, etc.

Pseudodemencia depresiva

La gran mayoría de las publicaciones son acerca de pseudodemencia depresiva y se refieren a aquel trastorno anímico que cursa con severas alteraciones cognitivas^{4,7,8}. Se subraya que la cognición se vea muy afectada porque las depresiones

“corrientes” también se presentan con trastornos cognitivos, pero habitualmente leves. Algunos proponen llamarla demencia potencialmente reversible de causa depresiva.

Frente a esta asociación de síntomas, el clínico suele preguntarse:

¿Será ésta una pseudodemencia depresiva o será una demencia que alberga síntomas depresivos al inicio?

La frecuencia de pseudodemencia está entre 3 y 10% en centros especializados y la coexistencia se calcula en 30%. En algunos casos las quejas subjetivas de memoria en la depresión tienen una evolución no tan benigna y se acaba desarrollando una demencia, lo que ha rebajado el nivel optimista del término porque se ha demostrado que es un factor de riesgo para demencia^{11,14}.

No está demás poner en contexto que los adultos mayores frecuentemente se enfrentan a fenómenos psicosociales que les afectan emocionalmente. Por ejemplo: enfrentan duelos (su generación comienza a desaparecer), soledad, disminuyen sus ingresos económicos, presentan enfermedades físicas que les invalidan, etc. Estos fenómenos biográficos les generan sensaciones de que la vida ya no presenta muchas motivaciones y las satisfacciones se reducen significativamente.

Hipótesis diagnóstica

En el camino hacia el diagnóstico, se recomienda siempre frente a quejas cognitivas preguntar al paciente y/o al acompañante sobre síntomas depresivos, ansiosos, cambios conductuales, etc. Para ello existen escalas de depresión o inventarios neuropsiquiátricos abreviados. Frente a la sospecha de pseudodemencia depresiva se pueden chequear los criterios de Rabins¹⁰ en los que no hay punto de corte sino cuanto mayor sea el número de criterios que reúna el paciente, mayor es la probabilidad que se trate de una pseudodemencia. Estos son:

1. Frecuentes quejas de pérdida de memoria: los pacientes enfatizan su discapacidad y la pérdida de memoria es parecida tanto para eventos recientes como remotos. En cambio, los pacientes con demencias tienen anosognosia, y la amnesia es claramente de eventos recientes.
2. Pérdida de memoria para períodos de tiempo o eventos específicos.
3. Antecedentes previos de patología psiquiátrica.
4. Ideas delirantes de culpa y sentimientos de inutilidad.
5. Inicio subagudo (inferior a 6 meses).
6. Pérdida del apetito.
7. Sentimientos de tristeza.
8. Ausencias de signos de enfermedad vascular, extrapiramidal o espinocerebelosa.

9. Puntuación en escala de Hachinski menor a 4.
10. Puntuación en Mini Mental mayor a 21. (Test ampliamente usado y validado para personas escolarizadas pero es difícil de interpretar en casos de baja escolaridad o ruralidad. No debe considerarse como único parámetro, debido a que en pacientes añosos y con baja escolaridad, la puntuación NORMAL puede ser incluso inferior a 21).
11. Puntuación en la Escala de Depresión de Hamilton mayor a 21.
12. Insomnio superior al 25% del tiempo de sueño.

También es recomendable no subestimar las apreciaciones personales y el “olfato” del clínico especialmente cuando hay discordancia en los rendimientos cognitivo, actitud anormal frente al examinador o prueba solicitada, asociación “muy” temporal de los síntomas con sucesos biográficos.

Típicamente en los test de pseudodemencia depresiva hay alteración de memoria de tipo “subcortical”, es decir, mala memoria de evocación que mejora con pistas semánticas. Se observa, además, lentitud en velocidad del procesamiento, pero con buenos rendimientos finales; frecuentemente, el paciente contesta “no sé” y hay que presionarlos para obtener la respuesta normal.

Frente a la sospecha, bien vale iniciar tratamiento con un antidepresivo por 6-12 meses que además puede disminuir la ansiedad asociada y eventualmente ayudar en trastornos conductuales leves, como impulsividad e irritabilidad. No dejar de controlar al paciente con el fin de descartar posible progresión del cuadro. Si el paciente se ha sometido a evaluación neurocognitiva precoz, repetir 9-12 meses después para comparar su propio perfil de evolución porque el diagnóstico puede ser provisorio e incierto lo que obliga a un seguimiento cuidadoso.

Pseudo-pseudodemencia

Existen casos clínicos que a la evaluación clínica de neurólogos expertos, pueden parecer pseudodemencias pero que en el transcurso de la evolución se van convirtiendo en “genuinas” demencias. Lishman las denominó pseudo-pseudodemencias y en nuestro medio el Dr. Archibaldo Donoso (Q.E.P.D.) también hizo publicaciones, reconociendo errores cometidos en el diagnóstico. La hipótesis de Lishman es que una lesión cerebral asociada a ciertas circunstancias biográficas adversas y/o personalidad previa anormal, podría presentarse con síntomas sugerentes de pseudodemencia al inicio.

Simulación/Malignering

La “simulación” es definida como la producción intencionada y voluntaria de síntomas, tanto físicos como psicológicos, falsos o exagerados con el fin de alcanzar u obtener incentivos de tipo externo (American Psychiatric Association, 2000).

La prevalencia se estima entre 13-66%, dependiendo del contexto de evaluación y el tipo de población estudiada, siendo los déficits cognitivos –especialmente la memoria– los más frecuentemente simulados debido a la creencia generalizada que es fácil fingir amnesia. Tal vez es más fácil fingir un déficit que un síntoma positivo; es decir, el sujeto no tiene que crear alteraciones no existentes, sino tiene que ‘dejar de hacer’ algo que ya conoce, como recordar. También puede relacionarse con incremento de incentivos externos que puede y con la dificultad diagnóstica de validar dichos síntomas.

Estos hechos han conducido a la creación de metodologías y técnicas que permitan de manera específica y sensible aumentar la precisión con la que se detecta la simulación y el bajo esfuerzo cognitivo por ej. los test Rey-fifteen, TOMM y VSVT. El Rey-fifteen es breve y fácil. El sujeto requiere recordar 3 ó 4 ideas para recordar la mayoría de los ítems (letras mayúsculas y minúsculas ABC; números 1, 2 y 3 cardinales y romanos y tres figuras geométricas). Se intenta hacer énfasis al paciente que son 15 (muchas). Es sospechoso que no se recuerden al menos 9.

Los test TOMM (Test of Memory Malingering) y VSVT (Victoria Symptom Validity Test) son bastante usados en simulación^{12,13}. Son poco interferidos por variables como edad, sexo, educación, etnia, ansiedad, depresión, dolor, etc., pero existe información a través de internet respecto a cómo responderlos, por ende, el engaño no es imposible. Otra consideración es que la posición que ocupan en una batería de evaluación puede influir en los resultados y muchos errores aparecen cuando el test está al final de la evaluación, después que los pacientes han tenido experiencia con pruebas de memoria más exigentes (esto suele suceder, ya que el clínico no arranca pensando en simulación sino lo sospecha una vez ya hecha la evaluación neuropsicológica habitual).

Varios autores han propuesto considerar algunos factores en caso de sospechar simulación:

- Incompatibilidad entre resultados de pruebas y perfil de síntomas propios de las lesiones neurológicas subyacentes.
- Muy pobre rendimiento en tareas motoras/sensoriales y actuación normal en tareas de capacidades cognitivas específicas, como memoria.
- Inconsistencia en respuestas de forma que falla en tareas fáciles y contesta bien otras preguntas que implican los mismos procesos cognitivos/habilidades.
- El paciente suele encontrarse libre de síntomas cuando sale del hospital; aparecen las quejas después de un intervalo de tiempo.
- El paciente refiere continuamente su incapacidad para volver a su vida laboral anterior.
- Base el diagnóstico en varias fuentes de información: presentación de historia, evaluación clínica, análisis cualitativo/cuantitativo de test.

- Desechar otras posibles explicaciones a la existencia de las puntuaciones obtenidas en los test: daño cognitivo, efectos de la medicación, factores motivacionales, existencia de alguna complicación médica, presencia de algún otro trastorno psiquiátrico previo concomitante, etc.
- Recordar que cuando los síntomas son auténticos, éstos no permanecen estables, sino que se da una evolución del cuadro clínico así es que hay que mantener el control.
- Tener en cuenta la relación entre el tipo e intensidad de las quejas del paciente y las actividades de la vida diaria que realiza y los ambientes en las que se realizan.
- Comprobar el grado de consistencia interna de la ejecución en las pruebas neuropsicológicas.

Podemos sospechar de falta de consistencia interna en las pruebas cuando aparezca alguna anomalía de este tipo:

1. Memoria de reconocimiento exageradamente alterada.
2. Mejor recuerdo de los elementos difíciles que de los fáciles.
3. Discrepancia entre los resultados de test que evalúan un mismo dominio neuropsicológico.
4. Muy bajo rendimiento en pruebas neuropsicológicas que la mayor parte de las personas con lesiones cerebrales graves o moderadas realizan bien.
5. Rendimiento final por debajo del esperable por azar.
6. No se pueden duplicar las ejecuciones en la misma prueba en sesiones separadas.
7. Presencia de respuestas absurdas o ilógicas.

Finalmente, frente al diagnóstico de pseudodemencia de cualquier origen se recomienda:

- Realizar los exámenes complementarios habituales en el diagnóstico de demencia.
- Hacer controles periódicos y replantearse el diagnóstico en reiteradas ocasiones.
- Considerar en algunos casos la utilidad de una evaluación de rasgos de personalidad.
- En algunos casos realizar SPECT, PET, pruebas de LCR, etc.

La pseudodemencia es un desafío clínico.

Referencias

1. Slater E, Roth E. *Clinical Psychiatry*. 3th ed. Bailliere, Tindall y Cassell. Londres 1969.
2. Lishman WA. *Organic Psychiatry: the psychological consequences of cerebral disorder*. Blackwell Scientific Publ. Londres 1987.
3. Wells CE: Pseudodemencia. *Am J Psychiat* 1979;136:895-900.
4. Donoso A, Vitriol V, Fenieux CG, Quiroz M. *Revista de Psicología de Chile* 1992;2(1).
5. Roa A. *Psiquiatría*. Ed Andrés Bello. Santiago de Chile 1959.
6. Heron E, Kritchevsky M, Delis D. Neuropsychological presentation of Ganser symptoms. *J Clin Exp Neuropsychol* 1991;13:654-66.
7. Rosiers G. Pseudodemencia depresiva. In: Berríos GE, Hodges JR, editors. *Trastornos de memoria en la práctica psiquiátrica*. Barcelona: Masson; 2003. p. 268-91.
8. Reiffer BU, Teri L, Raskind M, et al. Double-blind trial of imipramine in Alzheimer's disease patients with and without depression. *Am J Psychiatry* 1989;146:45.
9. Pseudodementia, what are we talking about? Part I: In search of Wernicke's pseudodementia] *Encephale* 2015;41(2):130-6. doi: 10.1016/j.encep.2013.10.005. Epub 2014 Feb 7.
10. Rabins P. Criterios para el Diagnóstico de Pseudodemencia. www.hipocampo.org/rabins.asp. 2010.
11. Rodríguez A, García de la Rocha M, Losantos R, Moreno JM, Sierra I, Fernández A, et al. Pseudodemencia depresiva: ¿Depresión o demencia? *Psiquis*, Madrid 2002;23(4):155-63.
12. Nelson NW, Sweet JJ, Berry DT, Bryant FB, Granacher RP. Response validity in forensic neuropsychology: exploratory factor analytic evidence of distinct cognitive and psychological constructs. *J Int Neuropsychol Soc* 2007;13(3):440-9.
13. Tan JE, Slick DJ, Strauss E, Hultsch DF. How'd they do it? Malingnering strategies on symptom validity test. *Clin Neuropsychol* 2002;16(4):495-505.
14. Richly P, Abdulhamid P, Bustin J. Depressive pseudodementia. Differential diagnosis or meeting point? *Vertex* 2012;23(106):421-7.
15. Snowdon J. Pseudodementia, a term for its time: the impact of Leslie Kiloh's 1961 paper.

Demencia asociada a enfermedad de Huntington

*Gladys E. Maestre
Carmen González-Rojas*

Introducción

La enfermedad de Huntington tiene una base genética definida y se caracteriza clínicamente por presentar movimientos coreicos involuntarios, y alteraciones psiquiátricas y cognitivas que inexorablemente conducen a la demencia, total dependencia y finalmente la muerte. La edad de aparición de la enfermedad de Huntington es variable, generalmente en la edad adulta y depende de la severidad de la mutación en el gen productor de la Huntingtina. No existe un tratamiento capaz de cambiar el curso de la enfermedad, por lo tanto, el enfoque terapéutico se dirige al tratamiento sintomático, prevención de complicaciones y al apoyo al paciente y su familia.

Etiopatogenia

La enfermedad de Huntington es una condición de herencia dominante, causada por la repetición excesiva de los trinucleótidos CAG, lo que causa una expansión (alargamiento) del gen IT15 que produce la proteína Huntingtina. La proteína resultante de esta expansión tiene exceso de glutaminas y forma inclusiones intranucleares que interfieren con el funcionamiento normal de las células. La severidad de la enfermedad, incluyendo la edad de aparición y la rapidez en la progresión clínica de los síntomas depende del número de repeticiones; así, las manifestaciones clínicas típicas se observan cuando existen más de 40 repeticiones. Los casos de presentación juvenil constituyen el 10% de todos los casos y usualmente se presentan cuando hay más de 55 repeticiones. En aquellas personas que tienen de 27 a 35 repeticiones, aun cuando la enfermedad no se manifieste, puede resultar en enfermedad en la próxima generación sobre todo si es pasada por un hombre, por un fenómeno conocido como anticipación. Mientras que las personas que tienen de 36 a 39 repeticiones, pueden o no desarrollar la enfermedad durante el curso de su vida¹.

La pérdida de neuronas ocasionada por la Huntingtina distorsionada por el exceso de repeticiones, ocurre principalmente en el cuerpo estriado (núcleo lenticular y caudado), tálamo, putamen y áreas de la corteza temporal y frontal. Como

resultado de este proceso, los síntomas y signos de la enfermedad de Huntington son complejos, y se van instalando progresivamente como una triada en las esferas motora, cognitiva y psiquiátrica. La sobrevivencia de los pacientes usualmente supera los 10 años luego de que se realiza el diagnóstico, pero esto depende mucho de las condiciones de cuidado y de la concurrencia de otras comorbilidades. No es inusual que los pacientes vivan 30 años luego de que se les ha instalado la enfermedad de manera franca.

En general, la enfermedad de Huntington no es muy común en la población general. La prevalencia general es de 5-10 por 100.000 para poblaciones caucásicas, pero en Latinoamérica existen islotes genéticos donde la enfermedad llega a tener 700 casos por 100.000 habitantes, se encuentra distribuida en poblaciones a lo largo del Lago de Maracaibo, en Venezuela. Se han descrito otros islotes también en Perú, Colombia y Brasil².

Diagnóstico

El motivo de la consulta inicial puede variar, dependiendo de si se conoce qué familiares cercanos padecen o han padecido la enfermedad de Huntington. Si existe el antecedente familiar de la enfermedad, muchas veces la consulta se realiza aún en estado asintomático cuando el consultante está interesado en consejería genética, o con mucha ansiedad ante la percepción de movimientos involuntarios que suelen ser imperceptibles para otras personas. Si no existe el antecedente familiar, usualmente el motivo de consulta está relacionado con la presencia de movimientos involuntarios, tipo corea. Sin embargo, también es posible que se consulte por alteraciones psiquiátricas y cognitivas.

Aspectos clínicos^{3,4}

Ante la sospecha clínica, el objetivo es lograr la confirmación del diagnóstico clínico con el diagnóstico genético. Es importante descartar otras posibilidades diagnósticas antes de sugerir que se trata de la enfermedad de Huntington, por el alto costo emocional que esto puede traer a la persona que consulta.

Síntomas y signos motores

Los trastornos motores se caracterizan por la aparición de movimientos involuntarios o corea, y por las alteraciones en los movimientos voluntarios. Típicamente, los cambios motores empiezan en las extremidades distales y los músculos faciales, seguidos por trastornos de la marcha con caídas frecuentes que imitan un

estado de ebriedad, gradualmente se esparcen al resto de los músculos desde los distales hasta los más proximales y axiales, y están presentes siempre en estado de vigilia. Aun cuando, los movimientos coreicos son los más llamativos del cuadro, es el entorpecimiento de los movimientos voluntarios lo que causa la mayor discapacidad del individuo, porque se altera la capacidad para tragar, mantener el balance, la precisión para alcanzar objetos o ejecutar movimientos necesarios para la higiene personal y la ejecución de actividades laborales. El corea tiende a ser sustituido por rigidez en etapas avanzadas de la enfermedad junto a espasticidad y distonía, a excepción de los casos infanto-juveniles, donde la rigidez tiende a expresarse tempranamente. Movimientos mioclónicos o estereotipados, repetitivos que pueden ser clasificados como tics, pueden presentarse en forma de ruidos, chupeteo, tos, posturas anormales, que muchas veces inquietan más a los familiares que al propio paciente quien muchas veces ni se percata de ellos.

Síntomas y signos cognitivos

Clínicamente, es posible detectar enlentecimiento del curso de pensamiento y que su flexibilidad mental va disminuyendo con el tiempo. Las pruebas neuropsicológicas son útiles en las primeras etapas de la enfermedad para definir los cambios cognitivos, que se van acumulando, hasta que se hacen globales y el paciente exhibe una demencia tipo “subcortical”, en oposición a la “cortical” o del tipo Alzheimer. En las etapas tempranas no hay afasia, amnesia o agnosia, pero las funciones ejecutivas están alteradas, por ejemplo, deterioro en la capacidad de organización, regulación y percepción. Con el tiempo se acentúa la dificultad para organizar las tareas complejas y disminución de la capacidad para resolver problemas. El pensamiento se hace más rígido y concreto por lo que las confusiones y malinterpretaciones son frecuentes, y las reacciones desproporcionadas ocurren con frecuencia.

Síntomas y signos psiquiátricos⁵

La depresión es muy común en las personas con la enfermedad de Huntington, aún antes de que se les realice el diagnóstico formal de la enfermedad. Son frecuentes los periodos sostenidos de tristeza, falta de entusiasmo en actividades que le generaban alegría o placer, sentimientos de culpa, negativismo, insomnio. Con frecuencia los pacientes con la enfermedad de Huntington cumplen criterios de depresión mayor, enfermedad obsesiva compulsiva y enfermedad bipolar. La dificultad está en que muchas veces estas manifestaciones se atribuyen a los cambios propios de la enfermedad y no se tratan adecuadamente. Por otra parte, también se presentan cambios inespecíficos como ansiedad, agitación, impulsividad y a medida que la enfermedad avanza, la persona puede manifestar un apetito voraz, a pesar de las dificultades para tragar, y una sensación permanente

de hambre. Todo esto puede reforzar el tono emocional negativo. Finalmente, la apatía, aislamiento y conductas sexuales inadecuadas, pueden ser causas a su vez de rechazo en el círculo social y familiar.

Etapas de la enfermedad de Huntington⁶

La historia natural puede dividirse en dos fases, antes y después de la aparición de los síntomas. La etapa presintomática a su vez puede dividirse en un periodo verdaderamente asintomático, en la cual la persona portadora de la mutación expandida no presenta ninguna diferencia que permita distinguirlo de aquellos que no poseen la mutación. Cuando aparecen cambios motores cognitivos, de estado de ánimo y/o conductuales, ya se está en el periodo prodrómico. En esta etapa, es posible que los cambios no sean notables para el sujeto y sólo sea a través de pruebas neuropsicológicas o de neuroimágenes que se detecten. A veces la persona puede reportar que en casos de estrés presenta alguna manifestación motora sutil, o cefalea.

Una vez que la etapa sintomática se ha establecido, el curso clínico de la enfermedad se puede dividir en tres etapas: temprana, intermedia y avanzada. No existe un biomarcador por excelencia, otro que la clínica, para ubicar la etapa en la que se encuentra el paciente. La causa más frecuente de muerte es la neumonía por aspiración y la segunda es el suicidio.

Diagnóstico de demencia

En el DSM-5, las demencias fueron incorporadas al diagnóstico de “Trastorno Neurocognitivo”, caracterizado por declive en las habilidades cognitivas capaz de interferir con el funcionamiento cotidiano. En el caso de la enfermedad de Huntington, se trata de un trastorno neurocognitivo mayor, en el que idealmente debe hacerse en el contexto de confirmación de la prueba genética, y excluyendo otras potenciales causas del deterioro cognitivo. Para poder determinar que hay un deterioro de los dominios cognitivos, deben realizarse pruebas neuropsicológicas formales, o a falta de estas, una valoración clínica especializada.

Herramientas diagnósticas

Clínicas

La Escala Unificada de Valoración de la enfermedad de Huntington (UHDRS, del inglés Unified HD Rating Scale) es la escala más utilizada para la valoración de

la sintomatología de un paciente en quien se sospecha la enfermedad de Huntington⁷. Consta de subescalas específicamente para valoración motora, conductual, cognitiva y funcional.

El clínico puede elegir el uso de una escala de valoración cognitiva global como el Mini Mental o el MOCA, por su amplio uso y fácil aplicación. También se pueden utilizar otras pruebas para evaluar áreas específicas como el Test de Interferencia de Stroop para atención y concentración en las etapas preclínicas y clínicas, o el Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin que demuestra alteración del eje frontal-subcortical característico de la enfermedad^{8,9}.

Neuroimágenes¹⁰

Los cambios estructurales y funcionales en el cerebro han sido estudiados con las herramientas de neuroimágenes existentes, con el interés de identificar biomarcadores que sirvan para monitorear el desarrollo de la enfermedad y para evaluar la eficacia de intervenciones farmacológicas. Tanto la resonancia magnética estructural y funcional como la tomografía por emisión de positrones han probado ser poderosos para evaluar el progreso de la enfermedad, sin embargo, ninguna de esas técnicas ha sido validadas como un biomarcador óptimo.

Pruebas genéticas

El test diagnóstico está disponible en Chile y debe ser solicitado por el médico tratante¹¹. La prueba puede confirmar el defecto genético en asintomáticos y casos sospechosos. Se realiza a partir de una muestra de sangre desde donde se hace la amplificación del fragmento de ADN que contiene las repeticiones de CAG. El diagnóstico genético implica la consejería genética, antes y después del test. El clínico, usualmente se apoya en el consejero para decidir cuándo es el mejor momento para realizar la prueba.

Diagnóstico diferencial⁴

La demencia asociada a la enfermedad de Huntington, además de cursar con signos motores muy particulares, tiene también un perfil diferente a las demencias corticales como la enfermedad de Alzheimer, que se presentan tempranamente con afectación de la memoria y alteraciones del lenguaje. Las demencias subcorticales como la asociada a la enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson y demencia subcortical vascular tienen signos motores que las acompañan, y el clínico debe pensar en estas alternativas cuando los signos motores son sutiles. Por otra parte, en los últimos años, se han descrito casos que son fenocopias, que clínicamente concuerdan con la enfermedad de Huntington, pero en los que las pruebas genéticas no muestran la alteración en el gen IT15, sino otra mutación.

Terapéutica y manejo

La enfermedad de Huntington es una enfermedad progresiva, los síntomas evolucionan con el tiempo por lo que los medicamentos que son efectivos en una etapa, no necesariamente lo serán en la próxima. Los pacientes son altamente vulnerables a los efectos adversos de los medicamentos, especialmente los cognitivos, por lo que siempre se debe iniciar con dosis bajas e ir aumentando progresivamente.

Tratamiento farmacológico

- **Corea:** El único fármaco aprobado para el tratamiento del corea en la enfermedad de Huntington es la tetrabenazina dosis inicial 12,5 mg/día (hasta 100-mg/día), con beneficio anticolinérgico importante (Nivel B).
- **Alteraciones cognitivas:** No hay suficiente evidencia para recomendar los inhibidores de la acetilcolinesterasa, que se usan en la enfermedad de Alzheimer. En la práctica los signos cognitivos tienden a no ser tratados, sin embargo, es importante asegurarse que el déficit cognitivo no es consecuencia de alguna otra medicación, o secundario a depresión, en cuyo caso es posible tratarlos.
- **Manifestaciones psiquiátricas:** La depresión es un síntoma común que responde a los antidepresivos, en dosis convencionales¹². Para la irritabilidad, agresividad y conductas obsesivo compulsivas, el clínico debe ser experimentado tanto en el uso de antipsicóticos como de los antidepresivos del tipo inhibidores de la recaptación de serotonina. En relación con los antipsicóticos, a pesar de que no existen suficientes estudios que documenten su utilidad, en la práctica rutinaria se indican, sobre todo los de las nuevas generaciones. Ciertamente, a pesar de que los antipsicóticos pueden aumentar las manifestaciones motoras, a veces estas últimas tienen menos repercusiones en la vida diaria del paciente, y el clínico debe considerar su uso.

Neuroprotectores

No existe suficiente evidencia para recomendar la indicación estándar de fármacos modificadores del glutamato (Amantadina, Riluzole), pero tampoco para excluir que puedan ofrecer un beneficio en el tratamiento del corea. Así mismo los ethyl-epa, creatina, coenzima Q10, mynociclina, nabilone y el uso de endocannabinoides, no han demostrado su utilidad, pero tampoco hay estudios suficientemente sólidos para excluirlos¹³.

Cuidados generales

Desde el inicio de la enfermedad, se debe prestar especial atención a los aspectos de alimentación y nutrición. Los movimientos continuos ocasionan un alto

gasto calórico que requiere ser compensado para evitar la pérdida de peso acelerada. Así mismo, la afectación de la deglución dificulta la ingesta de alimentos que, si bien de inicio puede mejorar con ejercicios guiados por fisioterapeutas, en etapas muy avanzadas es necesaria la colocación de una sonda por gastrostomía para evitar la neumonía por aspiración.

Apoyo familiar

El clínico debe estar atento a la presencia de depresión, ansiedad o irritabilidad que, si bien pueden ser manifestación de agotamiento por el cuidado del paciente y el impacto de ver al familiar enfermo, también pueden ser signo de la presencia de la enfermedad en el individuo. Siempre debe ofrecerse la posibilidad de obtener apoyo psicológico.

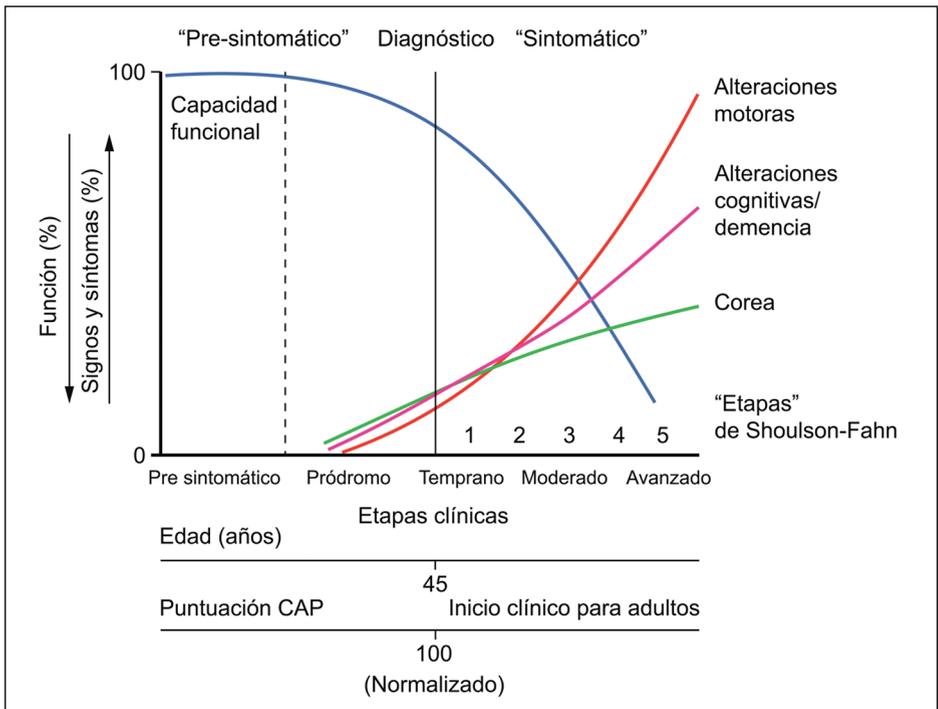


Figura 1. Imagen tomada de Reviews Neurology 2014;10(4):204-16. Se utiliza con autorización de Nature Publishing group.

Consejería genética

Una vez establecido el diagnóstico en un individuo, se presenta la posibilidad a los descendientes de someterse a la prueba genética diagnóstica¹⁴. Sin embargo, la decisión de someterse al test es extremadamente personal y debe estar guiada por el consejero del servicio de genética, donde se evaluará la genealogía de la familia y se realizarán las sesiones de consejería y apoyo psicológico¹⁵.

Recomendaciones

- Proveer al paciente la oportunidad de ser evaluado y tratado por un equipo multidisciplinario donde se consideren aspectos de bienestar general, aspectos motores, cognitivos y psiquiátricos, nutricionales y genéticos.
- Si el corea va a ser tratado, debe considerarse como primera opción la Tetra-benazina (hasta 100 mg/día) y en segunda línea la Amantadina (300-400 mg/día) y el Riluzole (200 mg/día). Los efectos adversos a monitorear con estos fármacos son parkinsonismo, depresión y aumento de pensamientos suicidas, y alteraciones hepáticas (Riluzole).
- El uso de los antidepresivos y antipsicóticos es justificado de acuerdo al criterio clínico. No existen directrices específicas en cuanto al tipo y dosis.
- El uso de los inhibidores de acetilcolinesterasa, no está contraindicado ni sugerido, al igual que los modificadores de glutamato, y neuroprotectores.

Referencias

1. Cubo E, Ramos-Arroyo MA, Martínez-Horta S, Martínez-Descalls A, Calvo S, Gil-Polo C, et al. Clinical manifestations of intermediate allele carriers in Huntington disease. *Neurology*. 2016;87(6):571-8.
2. Castilhos RM, Augustin MC, Santos JA, Perandones C, Saraiva-Pereira ML, Jardim LB, et al. Genetic aspects of Huntington's disease in Latin America. A systematic review. *Clin Genet*. 2016;89(3):295-303.
3. Julien CL, Thompson JC, Wild S, Yardumian P, Snowden JS, Turner G, et al. Psychiatric disorders in preclinical Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(9):939-43.
4. Roos RA. Huntington's disease: a clinical review. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5:40.
5. Eddy CM, Parkinson EG, Rickards HE. Changes in mental state and behaviour in Huntington's disease. *The Lancet Psychiatry*. 2016.
6. Ross CA, Aylward EH, Wild EJ, Langbehn DR, Long JD, Warner JH, et al. Huntington disease: natural history, biomarkers and prospects for therapeutics. *Nature reviews Neurology*. 2014;10(4):204-16.

7. Unified Huntington's Disease Rating Scale: reliability and consistency. Huntington Study Group. *Mov Disord.* 1996;11(2):136-42.
8. Peavy GM, Jacobson MW, Goldstein JL, Hamilton JM, Kane A, Gamst AC, et al. Cognitive and functional decline in Huntington's disease: dementia criteria revisited. *Mov Disord.* 2010;25(9):1163-9.
9. Paulsen JS. Cognitive impairment in Huntington disease: diagnosis and treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2011;11(5):474-83.
10. Niccolini F, Politis M. Neuroimaging in Huntington's disease. *World J Radiol.* 2014;6(6):301-12.
11. Pérez P MC, Segura-Aguilar. [Availability of genetic diagnosis of Huntington disease in Chile]. *Rev Med Chile* 2009;137(8):1128-9.
12. Mason SL, Barker RA. Advancing pharmacotherapy for treating Huntington's disease: a review of the existing literature. *Expert Opin Pharmacother.* 2016;17(1):41-52.
13. Fernández-Ruiz J, Romero J, Ramos JA. Endocannabinoids and Neurodegenerative Disorders: Parkinson's Disease, Huntington's Chorea, Alzheimer's Disease, and Others. *Handb Exp Pharmacol.* 2015;231:233-59.
14. Ministerio de Sanidad PSEL. Guía de Práctica Clínica sobre la Atención Integral a las Personas con Enfermedad de Alzheimer y otras Demencias. 2010.
15. Guidelines for the molecular genetics predictive test in Huntington's disease. International Huntington Association (IHA) and the World Federation of Neurology (WFN) Research Group on Huntington's Chorea.

La demencia asociada a esta patología es la principal causa de demencia bajo los 50 años^{1,2}. Se conoce desde los inicios de esta pandemia, inicialmente llamada encefalitis VIH, luego complejo cognitivo motor mayor y últimamente demencia asociada al SIDA. Si bien en los últimos años con la introducción de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) han disminuido los casos de demencia propiamente tal, han aumentado los casos “menores”, por acumulación de pacientes que ahora sobreviven.

El virus HIV-1, causante del VIH/SIDA una vez adquirido penetra rápidamente al sistema nervioso central en la etapa de seroconversión. Se ha establecido su paso a horas de adquirida la infección³ por paso de monocitos por la BHE, mecanismo que se le ha dado en llamar “caballo de troya”. Igualmente se postula que el virus podría pasar directamente por un proceso de endocitosis. Allí se establece una infección de astrocitos y microglia que permanece latente en este sistema años e incluso décadas, y finalmente inducirán alteraciones cognitivas, motoras y conductuales, que constituyen la base de la demencia asociada al VIH.

La declinación cognitiva está directamente asociada con la carga viral e inversamente con el recuento de CD4+. Una vez instalada su progresión puede ser independiente del tratamiento antirretroviral y también progresar debido a la adquisición de resistencia. Por otra parte, existen pacientes infectados que mantienen sus capacidades cognitivas pese a la baja de los CD4+ e independiente de la carga viral. En este caso hablaríamos de cerebros resistentes al VIH o bien de cepas menos dañinas al encéfalo⁴.

Clasificación

La clasificación actual del trastorno cognitivo asociado al VIH establece tres grupos⁵:

- Déficit neurocognitivo asintomático.
- Déficit neurocognitivo leve asociado a VIH.
- Demencia asociada a VIH.

El primero, carece de síntomas y signos clínicos que hagan presuponerla y es detectable sólo por pruebas neuropsicológicas. Este trastorno corresponde a aquellos pacientes que están más allá de una desviación standard en al menos 2 dominios cognitivos de estos exámenes.

El segundo, corresponde a los pacientes que presentan un compromiso menor cognitivo-motor y a veces alteraciones conductuales, pero que preservan capacidad de realizar autónomamente actividades básicas e instrumentales de vida diaria, que muchas veces permite mantener alguna actividad laboral y social básica. Se diagnostica por presencia de déficit en la capacidad de atención, memoria, bradipsiquía, bradicinesia, incoordinación motora y a menudo temblor. Su prevalencia alcanza al 20-30% de los pacientes con un estado avanzado (CD4+ menor a 200) y el tratamiento no garantiza la regresión del cuadro, pero muchas veces detiene el avance a una demencia.

La demencia asociada al HIV se define por una combinación de limitaciones adquiridas en capacidades cognitivas (atención, concentración, velocidad de procesamiento, memoria, habla, lenguaje y capacidades visuoespaciales), además de anormalidades motoras y/o cambios en aspectos emocionales y/o conductuales. Estas pérdidas causan alteración en las actividades básicas de vida diaria, que no permiten mantener actividades sociales y laborales. Si bien su incidencia ha disminuido con el uso de la TARGA –desde un 20-30% previo al tratamiento a un 10-15% actualmente en pacientes con inmunodepresión avanzada– la prevalencia es más o menos estable a pesar del tratamiento antirretroviral, lo que se trata de explicar por envejecimiento de la cohorte de pacientes con SIDA⁶ (Figura 1).

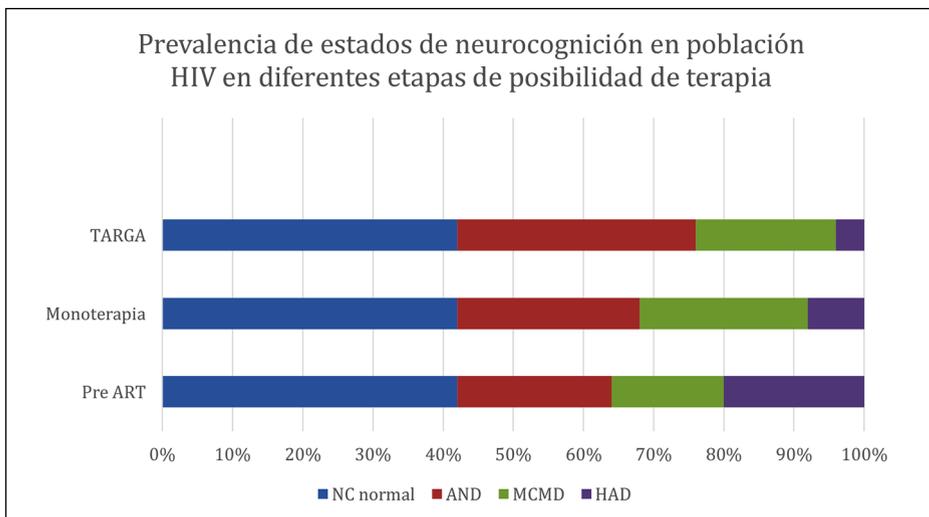


Figura 1. Prevalencia de desorden neurocognitivo y subtipo de deterioro en distintos estados de la terapia antirretroviral (ART); NC: neurocognición normal; AND: desorden neurocognitivo asintomático; MCMD: déficit cognitivo-motor leve; HAD: demencia asociada a HIV (Modificado de: Ances B, Ellis R. Semin Neurol 2007; 27:86-92).

Neuropatología

Hay cambios a nivel subcortical y cortical. Los primeros son infiltración por macrófagos, formación de células gigantes multinucleadas y formación de nódulos microgliales, en la sustancia blanca y gris profunda, activación astrocítica y daño consecuente con pérdida neuronal, especialmente de hipocampo, núcleo caudado y estriado. En sustancia blanca se observa una importante afección de mielina variando desde una palidez macroscópica, a un importante daño con pérdida de ella y acumulación lipídica en los macrófagos en casos más extremos^{7,8}, con daño de axones y dendritas y por tanto de sinapsis.

A su vez, a nivel cortical por resonancia magnética (RM), se ha observado atrofia cortical progresiva, al igual que de sustancia blanca⁹, lo que se ha asociado con el deterioro progresivo, encontrándose una asociación entre el volumen cerebral, particularmente la atrofia de caudado y del estriado con la demencia.

Patogénesis

El HIV es un retrovirus ARN que debe ser transcrito por medio de una enzima viral, la transcriptasa reversa para completar su ciclo vital. Como lentivirus, ejerce efectos patogénicos por quimioquinas. La infección está mediada por el receptor CD4 expresado en linfocitos T y por los correceptores CCR5 y CXCR4; el correceptor CCR5 es el principal receptor para la interacción entre macrófago y VIH-1, mientras que el correceptor CXCR4 para la interacción con células T. Las células microgliales y los macrófagos apoyan la entrada continua a través de la BHE, neuronas y oligodendrocitos son escasamente comprometidos. Estos receptores ayudan a la fusión de virus con la membrana de las células que expresan estos, lo que ha sido detectado ya a las 4 a 6 semanas después de la inoculación del HIV^{10,11}.

Se han postulado dos formas posibles del aumento de virus en el SNC. Una de ellas es la exposición a nuevas oleadas a través de los monocitos, y la otra es que el SNC también actúe como un depósito autónomo de la infección, produciendo virus localmente¹². Macrófagos y microglia constituyen el soporte inmunocompetente del SNC, su rol es responder a diferentes ataques, los macrófagos migran desde la periferia como monocitos para diferenciarse en el SNC. Paradójicamente son la principal fuente de infección a través de la BHE y estos virus llevados al cerebro infectan a la microglia; de ambas estirpes celulares se forman células gigantes multinucleadas por fusiones y son los principales productores de nuevos virus y a su vez de citoquinas proinflamatorias.

Los astrocitos por su parte no expresan receptores CD4, pero sí correceptores CXCR4 y CCR5. Su participación en la infección no está establecida. Los oligoden-

drocitos carecen de receptores CD4, pero si restringidamente expresan CXCR4 y CCR5, el mecanismo de su potencial infección permanece no aclarado.

Las neuronas a menudo no están infectadas, aunque en algunas de ellas se detecta expresión de CXCR4 y CCR5. La ausencia de infección de neuronas al menos significativa, en conjunto con los extensos daños neuropatológicos observados en el HAD plantean diferentes mecanismos, involucrando la infección de macrófagos perivasculares, microglia y posiblemente astrocitos, quienes jugarían un rol en el daño neuronal y en su funcionamiento. El daño neuronal puede ser por mecanismo directo: interacción con proteínas virales tales como la gp120, proteína Tat (transactivador neuronal) y Vpr (proteína viral R), producidas por células infectadas; o bien por efecto indirecto: mediante cascada inflamatoria, involucrando monocitos activados, macrófagos, microglia y astrocitos.

La proteína Tat activa se encuentra principalmente en los núcleos, causa daño neuronal directo o indirecto, contribuyendo así a la patogénesis de la demencia. Su acción lleva a un incremento del calcio intracelular, seguido por activación de radicales de oxígeno y activación de caspasas en una vía apoptótica. Además, alteraría uniones estrechas en células endoteliales cerebrales, facilitando la disrupción de la BHE y llevando a entrada de células inflamatorias. También facilita la expresión de la cascada inflamatoria promoviendo producción de factor de necrosis tumoral alfa (FNT) e interleuquina (IL)1 por monocitos y macrófagos. A su vez estimularía la producción de citoquinas y quimioquinas como IL8, MCP1 y factor de necrosis tumoral alfa (FNT) en astrocitos causando neurotoxicidad.

La proteína Vpr, encontrada en líquido cefalorraquídeo de pacientes con demencia por HIV, puede también jugar un rol en el daño neuronal ya que induce la detención de la mitosis en la fase G2 llevando así a la muerte celular¹³.

La gp120, una glicoproteína de envoltura del HIV tiene efecto neurotóxico. Es liberada por las células infectadas. Su efecto es importante en neuronas dopamínicas, podría mediar el daño a través de receptores NMDA, o bien indirectamente por la interacción de quimioquinas.

Tanto gp120 como Tat alteran la homeostasis del calcio intracelular actuando sobre el retículo endoplásmico y membrana plasmática, lo que lleva a la muerte neuronal. Además, de este efecto neurotóxico directo la gp120 tiene un rol en los mecanismos indirectos de neurodegeneración por medio de macrófagos, microglia y astrocitos, estimulando la óxido-nítrico-sintetasa y también incrementando los niveles de ácido araquidónico de los astrocitos, llevando a una inhibición de la recaptación de glutamato por astrocitos y neuronas. Como resultado del incremento extracelular de este neurotransmisor causan neurotoxicidad por activación de receptores excitatorios en las neuronas.

La cascada inflamatoria se activa siguiendo a la entrada de monocitos, linfocitos, macrófagos activados y por la propia activación de células del SNC como

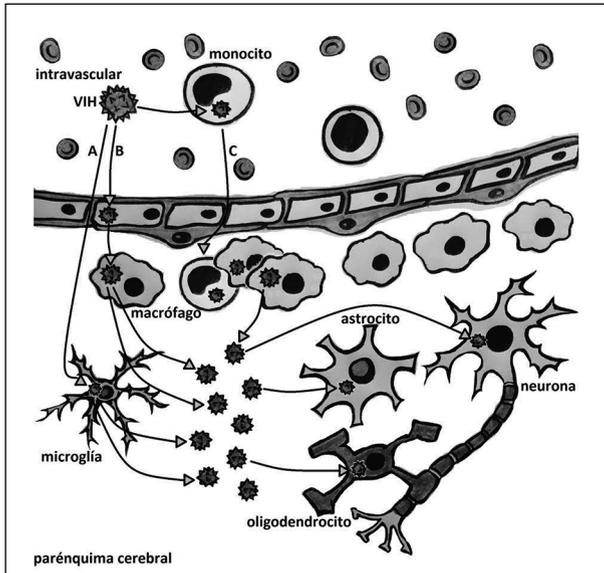


Figura 2. Mecanismos de paso de los virus a través de la BHE: uniones estrechas, endocitosis y “caballo de Troya”, infección y multiplicación de virus en microglia y macrófagos y su acción sobre otras células del parénquima cerebral. No se señala efecto indirecto. Modificado de Ghafouri M, et al. Esquema realizado por Dr. Rodrigo Vega.

microglia y astrocitos, los cuales liberan citoquinas, radicales de oxígeno y otras neurotoxinas que alteran el normal funcionamiento neuronal y la acción de neurotransmisores, traduciéndose finalmente en una leucoencefalopatía y apoptosis neuronal. Entre estas neurotoxinas están el FNT, ácido araquidónico, factor de activación plaquetario, óxido nítrico, ácido quinolínico, interferón gamma, los cuales tienen una correlación con el daño neuropatológico y su nivel en el LCR¹⁴.

Por conclusión, podemos decir que existe daño directo producto de la acción de proteínas virales en neuronas y otras células del SNC y un daño indirecto mediado por la liberación de citoquinas por varias células en el SNC (Figura 2).

Diagnóstico

Las características clínicas y la evolución en las capacidades cognitivas, motoras y emocionales/conductuales de un paciente con demencia por HIV, ocurren en un periodo de semanas a meses, a diferencia de la encefalitis por citomegalovirus en que este deterioro progresivo es rápido en término de días a un par de semanas. En las primeras fases los pacientes suelen referir dificultad de realización de tareas cotidianas debido a que se distraen con gran facilidad, perdiendo así la capacidad de mantener un diálogo correcto y demorándose mucho más tiempo en las

mismas labores. El examen neurológico motor a menudo es normal con la salvedad de que puede existir un ligero temblor más bien de tipo intencional y/o postural. Emocionalmente se muestran cambiantes de estado anímico y con tendencia a la depresión, por lo que muchos son diagnosticados como depresivos, pero que no mejora al usar tratamiento específico para depresión. En la medida del progreso, el deterioro aumenta en lo cognitivo con aparición de olvidos, dificultad para aprender nueva información, que finalizan en una demencia propiamente tal con la imposibilidad de mantener la atención, pérdida de la espontaneidad, logopenia y emocionalmente planos. En lo motor se aprecian alteraciones de la marcha, espasticidad, hiperreflexia, facie parkinsoniana y pobreza de movimientos asociados; es común ya observar también temblor de reposo. Lo motor también puede acompañarse de otros elementos piramidales que, sin embargo, deben hacer sospechar la existencia de una comorbilidad, como ser una mielopatía asociada a SIDA, o lesiones centrales como toxoplasmosis, leucoencefalopatía multifocal progresiva e incluso criptococosis. Debemos entender que el SIDA en sí no es una entidad que podamos catalogar como hipocrática (varios síntomas por una sola causa), incluso en pacientes que pueden estar mejorando en su recuento de CD4 y bajando en la carga viral debemos también tener presente al síndrome de reconstitución inmune en un paciente que se deteriora. Tampoco resulta raro encontrar en ellos alteraciones periféricas (SNP) como neuropatías de tipo multi o mononeuropatías e incluso alteraciones musculares del tipo de la polimiositis que afecten la marcha de un paciente con esta enfermedad.

Test neuropsicológicos

El Mini Mental (MMSE) es en general inadecuado para evaluar a un paciente con sospecha de demencia por HIV, resultará útil sólo en etapas tardías en que realmente una prueba de este tipo sobra. Con la escala de demencia de HIV (HDS) es también lo mismo, pero en pacientes con deterioro leve o sólo con alteración de escalas neuropsicológicas resulta de poca utilidad por su baja sensibilidad y especificidad. La Escala Internacional de demencia en HIV (IHDS) resulta útil sólo en poblaciones con bajo nivel cultural, y en casos avanzados, si bien su aplicación en algunas poblaciones ha permitido discriminar en algún grado a pacientes con al menos desorden neurocognitivo leve y pacientes con demencia asociada al HIV. La escala de Montreal (Moca test) ha tenido algún grado de utilidad en pacientes con compromiso menor de tipo neurocognitivo y posiblemente sea la de mayor utilidad como *screening* abreviado¹⁵⁻¹⁸.

La realización e interpretación de otras pruebas neuropsicológicas exigen la participación de evaluadores experimentados. Algunas pruebas de utilidad como *screening* para evaluar la velocidad sicomotora son el *Trailmaking Test*, *Grooved Pegboard* y *Digit_symbol*. De utilidad en test de aprendizaje verbal y no verbal son

la Hopkins Verbal Learning Test y de atención sostenida la Paced Auditory Serial Addition Test¹⁹. Finalmente, la escala ACE (Addenbrooke's cognitive examination: ACEIII) puede resultar larga y engorrosa, pero de utilidad.

Neuroimagenología

La realización de estudios neuroimagenológicos ha llegado a ocupar un lugar importante en la evaluación de un paciente con HIV/SIDA, especialmente importante ante la sospecha de alteración cognitiva. La tomografía computada si bien limitada, nos orientará al descarte de otras patologías. Además, en pacientes demenciales muestra una importante atrofia disociada con la edad del paciente, atrofia de ambos núcleos caudados y ventriculomegalia. No obstante, el estudio de rigor debiese ser con resonancia magnética (RM), en que se observa también atrofia, crecimiento ventricular y especialmente en secuencias ponderadas T2 como el FLAIR se observa áreas confluentes de alta señal en la sustancia blanca con respecto en general de las fibras en U. Aquí es importante diferenciar estas alteraciones con una leucoencefalopatía multifocal progresiva, que muestra asimetría de las lesiones en cambio, áreas más o menos simétricas en el caso de la demencia por SIDA. El respeto de las fibras en U nos permite diferenciarlo de la posibilidad de un CADASIL que es otra causa potencial de demencia.

Líquido cefalorraquídeo

El análisis del líquido cefalorraquídeo es importante en el descarte de otras patologías como ser meningitis criptocócica, infección por citomegalovirus y otros procesos infecciosos. La presencia del virus HIV en el LCR no es elemento diagnóstico de demencia; sólo existe una asociación entre carga viral y estado del deterioro en los pacientes con demencia, pero desde que se introdujo la TARGA es un elemento de escasa utilidad.

Tratamiento

Los antirretrovirales penetran pobremente la BHE, más aún los inhibidores de proteasas. Estos medicamentos tienen un efecto limitado sobre la demencia asociada al HIV. Para un adecuado tratamiento además de buscar medicamentos antirretrovirales con buena penetración al SNC, el tratamiento debiese comenzar precozmente, sugiriéndose que se utilice con CD4 no inferiores a 350 mm³. Sin embargo, en estas etapas ya muchos pacientes presentan deterioro al menos en pruebas neuropsicológicas. Los medicamentos de mayor utilidad dentro de los catalogados como nóveles han resultado ser principalmente, el Vicriviroc y algo menos el Ritonavir, darunavir, maraviroc y de menor paso el Etravirine. De utili-

dad también resultan el raltegravir, darunavir, por lo cual la inclusión de alguno de ellos en la terapia asociada es recomendable²⁰. De los más antiguos, tienen una penetración aceptable la zidovudina, stavudina, lamivudina, nevirapina, indinavir, lopinavir y ritonavir.

Se han estudiado una multiplicidad de otros medicamentos, entre los cuales se cuentan los psicotrópicos anfetamínicos que sólo sirven para tratar la apatía, en cambio han resultado del todo inútiles la selegilina, memantina, anticolinesterásicos y bloqueadores de canales de calcio como el nimodipino.

Referencias

1. McArthur JC, Sacktor N, Selnes O. Human immunodeficiency virus-associated dementia. *Semin Neurol* 1999;19:129-50.
2. Informe Nacional de Progreso Sobre SIDA en Chile GARPR 2014. ONUSIDA (consultado *online* el 30 de agosto de 2016).
3. Kramer-Hammerle S, Rothenaigner I, Wolff H, Bell JE, Brack-Werner R. Cells of the central nervous system as targets and reservoirs of the human immunodeficiency virus. *Virus Res* 2005;111:194-213.
4. Power C, McArthur JC, Nath A, Wehrly K, Mayne M, Nishio J, Langelier T, Johnson RT, Chesbro B. Neuronal death induced by brain-derived human immunodeficiency virus type 1 envelopes differs between demented and nondemented AIDS patients. *J Virol* 1998;72:9045-53.
5. Antinori A, Arendt G, Becker J, Brew B, Bird D, Cherner M, et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology* 2007 69:1789-99.
6. Reger M, Welsh R, Razani J, Martin DJ, Boone KB. A meta-analysis of the neuropsychological sequelae of HIV infection. *J Int Neuropsychol Soc* 2002;8:410-24.
7. Lawrence DM, Major EO. HIV-1 and the brain: connections between HIV-1-associated dementia, neuropathology and neuroimmunology. *Microbes Infect* 2002;4:301-8.
8. González-Scarano F, Martín-García J. The neuropathogenesis of AIDS. *Nat Rev Immunol* 2005, 5:69-81.
9. Stout JC, Ellis RJ, Jernigan TL, Archibald SL, Abramson I, Wolfson T, et al. Progressive cerebral volume loss in human immunodeficiency virus infection: a longitudinal volumetric magnetic resonance imaging study. *Arch Neurol* 1998;55:161-8.
10. Lichtenfeld M, Yu XG, Le Gall S, Altfeld M. Immunodominance of HIV-1-specific CD8(+) T-cell responses in acute HIV-1 infection: at the crossroads of viral and host genetics. *Trends Immunol* 2005;26:166-71.
11. Moore JP, Kitchen SG, Pugach P, Zack JA. The CCR5 and CXCR4 coreceptors-central to understanding the transmission and pathogenesis of human immunodeficiency virus type 1 infection. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2004;20:111-26.

12. Price R. Two faces of HIV infection of cerebrospinal fluid. *Trend Microbiol* 2000;8:387-91.
13. Stewart SA, Poon B, Song JY, Chen IS. Human immunodeficiencyvirus type 1 vpr induces apoptosis through caspase activation. *J Virol* 2000;74:3105-11.
14. Griffin DE. Cytokines in the brain during viral infection: cluesto HIV-associated dementia. *J Clin Invest* 1997;100:2948-51.
15. Zipursky A, Gogolishvili D, Rueda S, Brunetta J, Carvalhal A, McCombe J, et al. Evaluation of brief screening tolos for neurocognitive impairment in HIV/AIDS: a systematic review of the literatura. *AIDS* 2013;27:2385-401.
16. Janssen M, Bosch M, Koopmans P, Kessels R. Validiti of the Montreal Cognitive Assessment and the HIV Dementia Scale in the assessment of cognitive impairment in HIV-1 infected patients. *J Neurovirol* 2015;21:383-90.
17. Dang C, Wei B, Long J, Zhou M, Han X, Zhao T. Validity of the International HIV Dementia Scale as Assessed in a Socioeconomically Underdeveloped Region of Southern China: Assessing the influence of Educational Attainment. *International Journal of Infectious Diseases* 2015;33:56-61.
18. Trentin F, de Oliveira L. Prevalence of neurocognitive disorders and depression in a Brazilian HIV population. *Rev da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2015;48:390-8.
19. Ances B, Ellis R. Dementia and neurocognitive disorders due to HIV-1 infection. *Seminars Neurol* 2007;27 86-92.
20. Liner K, Ro M, Robertson K. HIV, antiretroviral therapies, and the Brain. *Curr HIV/AIDS Rep* 2010;7:85-91.

Demencias rápidamente progresivas: demencias priónicas y autoinmunes

Manuel Lavados

Introducción

La demencia rápidamente progresiva (DRP) se define como un deterioro en más de un dominio cognitivo con impacto significativo en la funcionalidad, en que desde el inicio de los síntomas al momento de la demencia transcurren 1 a 2 años, y con frecuencia semanas o meses¹.

Las etiologías de la DRP son múltiples:

1. Vasculares (infartos cerebrales múltiples, angiopatía amiloidea, fístulas durales, encefalopatía posterior reversible (PRES), trombosis venosa cerebral, vasculitis).
2. Infecciosas virales (encefalitis viral, demencia por virus de inmunodeficiencia humana, micóticas, infecciones por espiroqueta, enfermedad de Lyme).
3. Tóxico-metabólico (encefalopatía hepática, encefalopatía urémica, deficiencia de vitamina B12, alteraciones hidroelectrolíticas o endocrinos).
4. Autoinmunes (encefalopatía autoinmune, encefalopatía respondedora a esteroides asociada a tiroiditis autoinmune).
5. Cáncer (encefalitis paraneoplásica, metástasis cerebral, linfomas cerebral, gliomatosis cerebral, meningitis carcinomatosa).
6. Neurodegenerativas (enfermedad de Alzheimer, demencia con cuerpos de Lewy, demencia frontotemporal, degeneración cortico basal).
7. Priónicas.
8. Sistémicas/epilépticas/estructurales (sarcoidosis, estatus epiléptico no convulsivo, hematoma subdural, enfermedad mitocondrial (MELAS)).
9. Drogas (drogas ilícitas, intoxicación con litio, metotrexato, quimioterapias) (Geschwind 2016).

El prototipo de las DRP son las enfermedades por priones (EP), siendo la enfermedad de Jakob-Creutzfeldt esporádica (EJCs) la más frecuente. Diagnosticada una DRP, el paciente debe ser hospitalizado buscando patologías tratables antes de focalizarse en el diagnóstico de la EJC. Los estudios complementarios requieren: electroencefalograma (EEG), estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR), resonancia magnética (RNM) de cerebro, anticuerpos antitiroideos, panel de anticuerpos antineuronales, búsqueda de neoplasia, entre varios otros.

Las EP son causadas por la conversión de la proteína priónica normal PrP^c (en

donde c significa celular) en una isoforma anormal PrP^{sc} (en donde sc significa scrapie) que tiene capacidad autopropagativa e infectiva. La PrP^c se codifica en un gen del brazo corto del cromosoma 20. La conversión de PrP^c a PrP^{sc} implica un cambio conformacional con el desplegamiento de hélices- α y su replegamiento en láminas- β . Se han caracterizado 5 tipos de PrP^{sc}².

Las EP ocurren en el ser humano ya sea en forma esporádica como la EJs, genética (enfermedad de Jakob-Creutzfeldt genética, síndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker, insomnio familiar fatal), adquirida (Kuru, variante de la enfermedad de Jakob-Creutzfeldt), o iatrogénica (enfermedad de Jakob-Creutzfeldt iatrogénica). Neuropatológicamente incluyen pérdida de neuronas, gliosis y vacuolación. El diagnóstico definitivo requiere la demostración de la PrP^{sc} con inmunohistoquímica o Western blot¹.

Enfermedad de Jakob-Creutzfeldt esporádica (EJs)

Se han descrito dos formas esporádicas de la EP en humanos: 1) Enfermedad de Jakob-Creutzfeldt esporádica (EJs), y 2) Proteinopatía sensible a proteasa³. La prevalencia de las EP es de aproximadamente 1,5 por millón. La incidencia de la EJs en nuestro país parece mayor que en otras regiones, especialmente en formas familiares vinculadas a heterogeneidad del codón 200². La EJs tiene una supervivencia media de 6 meses. La edad media de inicio es de 64 años.

El diagnóstico de la EJs está basado en la clínica y especialmente la RNM cerebral. El fenotipo clásico corresponde a una DRP con anomalías conductuales, ataxia de la marcha, extrapiramidalismo y mioclonías. Su forma de presentación es muy variable. Los primeros síntomas más comunes son: cognitivos (40%); cerebelosos (22%); constitucionales (21%) y conductuales (20%); sensoriales (9%); motores (9%) y visuales (7%)⁴. Esta variabilidad clínica explica que en 2/3 de los casos de EJs un diagnóstico diferente se plantea antes de su diagnóstico correcto⁵.

Clasificación de la EJs

La clasificación actual de EJs está basada en la combinación del polimorfismo en el gen de la proteína prion (PRNP) en el codón 129 para metionina (M) o valina (V) y el peso molecular de la PrP^{sc}. Se produce así un prion tipo 1 de 21 kilodalton y un prion 2 de 19 kilodalton. Estos factores combinados producen varios subtipos “moleculares” (MM1, MV1, VV1, MM2, MV2, VV2). De lo anterior resultan 6 subtipos: MM1/MV1, VV1, VV2, MV2, MM2 cortical y MM2 talámico. MM1/MV1 es el más frecuente (40%). Le sigue el VV2 (15%). El MV2 (8%) progresa más lentamente que las anteriores. El subtipo MM2 talámico, es conocido como “insomnio esporádico fatal”. Esta clasificación aunque de interés, es compleja ya que requiere de tejido cerebral para demostrar el prion³.

Diagnóstico de EJC

Los primeros criterios de la EJC (Tabla 1A) fueron los de la OMS en 1998⁶. Posteriormente, con la inclusión de la RNM de cerebro, se propuso como un criterio diagnóstico la hiperintensidad, ya sea en FLAIR (fluid-attenuated inversión recovery) o en DWI (diffusion-weighted imaging), en putamen o caudado, o en al menos dos regiones corticales cerebrales (ya sea temporal, occipital o parietal), no incluyendo regiones frontales o límbicas⁷ (Tabla 1B). Los criterios propuestos por la Universidad de California San Francisco⁸ plantean que DWI es más sensible para detectar anomalías en EJC, ya que varias formas de demencias rápidamente progresivas no priónicas (DRPnP) presentan también anomalías en T2/FLAIR.

Los hallazgos más recientes en RNM en EJC son:

1. En EJC la hiperintensidad en DWI es mayor que en FLAIR, pero en las DRPnP la hiperintensidad en FLAIR es mayor que en DWI.
2. En sujetos con EJC con hiperintensidades subcorticales el mapa ADC es siempre hipointenso.
3. El compromiso aislado de regiones límbicas no se encuentra en EJC, pero es frecuente en DRPnP; la EJC tiene un patrón característico de compromiso de la sustancia gris⁹.

Tabla 1. Criterios comúnmente usados para el diagnóstico de EJC

<p>A) Criterios de la Organización Mundial de la Salud (WHO 1998)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Demencia progresiva. 2. Dos de los siguientes cuatro síntomas o signos: mioclonías, síntomas o signos piramidales o extrapiramidales, disfunción visual o cerebelosa, mutismo akinético 3. EEG típico o proteína 14-3-3 elevada el LCR con una duración total de la enfermedad < 2 años 4. Investigaciones de rutina no deben sugerir un diagnóstico alternativo
<p>B) Criterios de RNM-EJC del Consorcio Europeo (Zerr et al., 2009)</p> <ol style="list-style-type: none"> I. Signos clínicos <ol style="list-style-type: none"> 1. Demencia 2. Disfunción visual o cerebelosa 3. Síntomas o signos piramidales o extrapiramidales 4. Mutismo Akinético II. Exámenes <ol style="list-style-type: none"> 1. EEG típico 2. Proteína 14-3-3 elevada el LCR con una duración total de la enfermedad de menos de 2 años. 3. Hiperintensidad ya sea en FLAIR (<i>fluid-attenuated inversión recovery</i>) o en DWI (<i>diffusion-weighted imaging</i>) tanto en putamen como en caudado o en al menos dos regiones corticales cerebrales (ya sea temporal, occipital o parietal, no incluyendo regiones frontales o límbicas) <p>EJC Probable: dos de I y al menos uno de II EJC Posible: dos de I y una duración de menos de dos años</p>

El EEG típico consiste en complejos de ondas agudas periódicas, bilaterales, sincronos y simétricos a 1-2 Hz. Estas anomalías son tardías y requieren de registros repetidos.

El LCR es usualmente normal con la excepción de una moderada proteinorraquia (frecuentemente menos de 100 mg/dL).

La utilidad de algunos biomarcadores en LCR como la proteína 14-3-3, S100 enolasa neural específica y tau total, es controversial debido a la variabilidad de su medición entre distintos centros y países. Estos biomarcadores no identifican al prion y corresponden a indicadores de daño neuronal.

Un reciente test, real time quaking-induced conversión (RT-QuIC), que identifica priones, ha mostrado tener una aceptable sensibilidad (77%-92%) con una alta especificidad (90%-100%). Si este test es aplicado a mucosa nasal su confiabilidad podría ser aún mejor¹⁰. El RT-QuIC es un prometedor diagnóstico antemortem de la enfermedad.

Enfermedad de Jakob-Creutzfeldt Familiar

La enfermedad de Jakob- Creutzfeldt Familiar (EJCf) es la forma más común de enfermedad genética por priones y está causada por más de 20 mutaciones en PRNP. La EJCf se presenta con características clínicas, EEG y radiológicas indistinguibles de la EJC.

Síndrome de Gerstmann-Straüssler-Scheinker

Es causada por aproximadamente 12 mutaciones en PRNP. Clínicamente se presenta como una ataxia lentamente progresiva y una demencia más tardíamente, aunque existen formas rápidamente progresivas y amiotróficas. Se han reportado algunos casos con inicio a los 13 años.

Insomnio familiar fatal

Existen formas esporádicas y familiares. La forma familiar está asociada a una mutación en codón 178 PRNP. Se inicia en la década de los 40, con insomnio progresivo seguido de disautonomía. Las alteraciones motoras y cognitivas son más tardías. El EEG muestra un enlentecimiento generalizado sin un patrón periódico. La RNM no parece restringir a la difusión y puede ocurrir reducción de la difusión talámica por gliosis.

Enfermedad de Jakob-Creutzfeldt iatrogénica

Se ha demostrado transmisión iatrogénica por trasplantes de córneas infectadas, electrodos profundos de EEG, transfusión de sangre, trasplantes de duramadre y principalmente con extractos cadavéricos de hormona de crecimiento. Se inicia como un síndrome cerebeloso, signos de troncoencefálico, y una demencia, con un periodo de incubación de 17 años. Homozigosis para metionina en codón 129 está presente en el 50% de los casos.

Variante de la enfermedad de Jakob-Creutzfeldt

Identificada en el Reino Unido en 1994-1995. No hay nuevos casos con inicio después de 2012. Es la única EP transmitida de animales a seres humanos. Comparada con la EJs, esta variante ocurre en personas más jóvenes, entre 12 y 74 años, con una duración media cercana a los 15 meses¹¹. El EEG muestra un patrón de complejos periódico espiga-onda sólo en etapas avanzadas. La RNM de cerebro muestra hiperintensidad en T2 más notoria en pulvinar que en putamen anterior. A diferencia de la EJs, puede ser de utilidad la demostración de la PRP^{sc} en el sistema linforreticular con una biopsia amigdaliana¹¹.

Kuru

Descrita en habitantes de Papúa Nueva Guinea. Prácticamente erradicada en la actualidad por la eliminación del endocanibalismo. Algunos casos aún ocurren debido a su prolongado periodo de incubación. Existe un polimorfismo protector contra la enfermedad en el codón 127 del PRNP en sujetos que han sobrevivido al kuru endémico.

Proteinopatía sensible a proteasa

Una nueva forma de EJs fue reportada en el 2008 en 11 pacientes y se denominó proteinopatía sensible a proteasa ya que este prion es sensible a la actividad de la proteasa, por lo tanto, con poca expresión de la PrP^{sc} en Western blot. Se inicia entre los 60 y 70 años, con síntomas iniciales psiquiátricos, afásicos y cognitivos seguidos de parkinsonismo o ataxia. La duración es de 18 a 40 meses. El EEG y marcadores en LCR no son útiles y la RNM muestra solo atrofia¹².

Tratamiento

En la actualidad no existe una terapia para ninguna EP. Algunos aconsejan estudio genético, con protocolos de consejo genético, incluyendo el diagnóstico genético preimplantación¹³.

Encefalopatías y demencias autoinmunes

Dentro de las DRP, la patología cognitiva autoinmune es un importante diagnóstico diferencial, debido a su potencial reversibilidad con inmunoterapia. Pueden tomar la forma de una: encefalitis límbica, demencia frontotemporal, EJC, encefalitis de troncoencéfalo u otras encefalopatías (encefalopatía respondedora a esteroides o encefalopatía de Hashimoto por ejemplo).

El fenotipo y su inmunología es diverso y complejo, pudiendo ser tanto paraneoplásicos como no paraneoplásicos, con anticuerpos antineurales ya sean antinucleares, anticitoplasmáticos o antinucleares, detectables en plasma o en LCR. Algunos de estos anticuerpos, como por ejemplo los dirigidos contra la subunidad Lgl1 de canales de potasio voltaje dependiente (CPVD), podrían tener un rol patogénico. En cambio, los anticuerpos contra antígenos intracelulares, por ejemplo anticuerpos antinucleares de tipo 1 (ANNA-1), también conocidos como anti-Hu, parecen ser sólo marcadores inmunes.

No hay estudios epidemiológicos. Su frecuencia es probablemente subestimada. En pacientes previamente diagnosticados como EJC un 7% corresponde a demencias autoinmunes¹⁴. Un tercio de los pacientes diagnosticados y tratados como demencia autoinmune han sido inicialmente diagnosticados como una enfermedad degenerativa.

Se han propuesto dos conjuntos de criterios diagnósticos (Tabla 2A y 2B). Los primeros¹⁵ incluyen la identificación de anticuerpos neurales específicos. Los segundos¹⁶ los excluyen debido a que la decisión de tratar a estos pacientes debe ser temprana y que al momento de esa decisión el resultado del panel de anticuerpos y la respuesta inicial a la terapia no está disponible.

Actualmente, estos cuadros se describen en complejos sindrómicos incluyendo sus características clínicas, el tipo de anticuerpos antineurales y su asociación o no a ciertos tipos de neoplasias (Tabla 3).

La asociación a cáncer de distintos anticuerpos antineurales y su respuesta a inmunoterapia es variable. Los anticuerpos ANNA-1 se asocian, con gran frecuencia a cáncer pulmonar de células pequeñas, y en estos casos la respuesta a la inmunoterapia es predeciblemente limitada. En cambio, la encefalopatía asociada a anticuerpos anti CPVD tiene una menor asociación a cáncer y su respuesta a la inmunoterapia es predeciblemente mejor¹⁵.

Tabla 2. Criterios diagnósticos propuestos para encefalopatía autoinmune

A. Criterios de McKeon 2016 <ol style="list-style-type: none"> 1. Inicio subagudo 2. Curso fluctuante 3. Temblor 4. Cefalea 5. Historia personal o familiar de autoinmunidad 6. Evidencia de inflamación en el sistema nervioso central (proteínoorraquia, pleocitosis, bandas oligoclonales) 7. Evidencia de inflamación del sistema nervioso central en RNM de cerebro 8. Detección de anticuerpos antineurales 	
B. Criterios de Graus et al., 2016 (posible encefalopatía autoinmune) El diagnóstico puede ser establecido cuando los 3 criterios siguientes se cumplen: <ol style="list-style-type: none"> 1. Inicio subagudo (rápida progresión en menos de 3 meses con alteraciones de la memoria de trabajo, defectos en memoria de corte término, alteración del estado mental o síntomas psiquiátricos) 2. Al menos dos de los siguientes: síntomas o signos nuevos focales del sistema nervioso central, crisis epilépticas no explicadas por epilepsia previamente conocida, pleocitosis en LCR (más de 5 células por mm³, hallazgos en RNM de cerebro sugerentes de encefalitis) 3. Exclusión razonable de etiologías alternativas 	

Tabla 3. Algunos síndromes de encefalopatías o demencias autoinmunes

Anticuerpo	Síndrome cognitivo	Otras anomalías neurológicas	Cáncer
CPVD ¹	Encefalitis límbica Demencia Frontal Jakob-Creutzfeldt	Epilepsia Hiperexcitabilidad periférica Disfunción hipotalámica Mioclonos	CPCP ⁵ Timoma Cáncer prostático
NMDA ²	Amnesia Depresión Psicosis	Diskinesia orofacial Disautonomía	Teratoma ovárico
Amfifisina IgG	Encefalitis límbica Encefalopatía	Neuropatía Mielopatía Lambert-Eaton	CPCP
AMPA ³	Encefalitis límbica Amnesia Agitación	Epilepsia Nistagmus Hipersomnia	Cáncer mamario Cáncer pulmonar
GABA-A ⁴	Encefalitis límbica	Epilepsia Neoplasia neuroendocrina	CPCP
GABA-B ⁴	Crisis epilépticas	Diskinesia orolingual	

¹Canales de potasio voltaje dependientes; ²N-metil-D-aspartato; ³α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propionato; ⁴anticuerpos antirreceptor ácido γ-aminobutírico A y B; ⁵cáncer pulmonar de células pequeñas.

Encefalitis límbica

Es el síndrome más conocido, puede ser paraneoplásico o no. Criterios actuales para su diagnóstico definitivo son los siguientes:

1. Comienzo subagudo (rápida progresión en 3 meses) con defectos de memoria, crisis epilépticas o síntomas psiquiátricos sugerentes de compromiso límbico.
2. Anormalidades bilaterales en secuencias T2 de RNM cerebral restringidas a lóbulos mediales temporales.
3. Al menos uno de los siguientes (pleocitosis LCR, EEG con descargas epilépticas o foco lento temporal).
4. Razonable exclusión de etiologías alternativas¹⁶.

Las lesiones también pueden ser extra temporales afectando una o más regiones frontales, parietales u occipitales.

Demencia autoinmune

Algunos pacientes presentan cuadros más crónicos semejantes a demencias degenerativas sin compromiso atencional o del sensorio¹⁷.

Encefalitis de troncoencefalo

El compromiso inicial de troncoencefálico ha sido bien descrito en encefalitis asociada a anticuerpos antinucleares tipo 2 (ANNA-2), con alteración de movimientos oculares, neuropatías craneales, náusea, vértigo, inestabilidad postural y parkinsonismo¹⁸.

Otras encefalopatías

La encefalopatía respondedora a esteroides asociada a tiroiditis autoinmune, (encefalopatía de Hashimoto), es una encefalopatía con evidencia de inmunidad antitiroidea y que responde a inmunoterapia. No existe un anticuerpo antineural específico.

En la encefalitis asociada a anticuepos anti dipeptidil péptidasa 6, existe compromiso del sistema nervioso central y autonómico junto a epilepsia, trastornos del sueño, mielopatía, encefalomiелitis progresiva, rigidez, mioclono y trastornos gastrointestinales¹⁹.

Factores de riesgo

En ausencia de detección de anticuerpos antineurales específicos, el antecedente de enfermedad autoinmune o seropositividad para anticuerpos órgano específico es un factor de riesgo de encefalopatía autoinmune.

Imágenes estructurales y funcionales

En RNM de cerebro, las hiperintensidades mesiales temporales, uni o bilate-

rales, con o sin aumento del contraste son clásicas en la encefalitis límbica. Si las lesiones están en otra localización o si captan muy intensamente el gadolinio, se deben plantear etiologías inflamatorias u oncológicas. En imágenes funcionales hipometabolismo global o focal es el hallazgo imagenológico más frecuentemente encontrado en encefalopatías autoinmune¹⁸.

EEG

Enlentecimiento generalizado moderado o severo y actividad epileptiforme es frecuente. Las anomalías focales son principalmente, aunque no exclusivamente temporales.

Líquido cefalorraquídeo

Apoyan el diagnóstico una o varias de las siguientes anomalías: proteinorraquia (con frecuencia sobre 100 mg/dL), pleocitosis, bandas oligoclonales y un elevado índice IgG.

Identificación de anticuerpos

La identificación de anticuerpos antineurales en plasma o LCR es esencial en el diagnóstico de encefalopatía autoinmune. La identificación en plasma puede ser suficiente en los casos de autoinmunidad paraneoplásica. En el caso de anticuerpos contra receptores NMDA la identificación en LCR es más informativa. Los anticuerpos anti CPVD son más confiablemente identificados en plasma que en LCR.

Asociación a cáncer

Ciertos anticuerpos paraneoplásicos pueden predecir un determinado tipo de cáncer (Tabla 3). Sin embargo, la medición de un panel de anticuerpos es más sensible que la identificación de un solo tipo de anticuerpos. La seronegatividad no excluye una causa paraneoplásica o autoinmune. La historia de factores de riesgo y un completo estudio imagenológico para la eventual identificación de un cáncer es esencial en todos los casos.

Tratamiento

Basados en evidencia de Clase IV se sugiere que todos los pacientes que cumplan los criterios de una encefalopatía autoinmune posible sean lo más tempranamente tratados con inmunoterapia aguda (metilprednisolona o inmunoglobulina) seguido de una inmunoterapia de mantención para evitar recaídas (azatioprina, ciclofosfamida, rituximab). La búsqueda de una neoplasia al momento de la encefalopatía, o después de ésta, es obligatoria en todos los casos.

Referencias

1. Geschwind M. Rapidly Progressive Dementia. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2016;22:510-37.
2. Brown K, Mastrianni JA. The prion diseases. *J Geriatr Psychiatry Neurol* [Internet]. 2010;23(4):277-98. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0891988710383576> [citado el 2 de junio de 2017].
3. Puoti G, Bizzi A, Forloni G, Safar JG, Tagliavini F, Gambetti P. Sporadic human prion diseases: molecular insights and diagnosis. *Lancet Neurol* [Internet]. 2012;11(7):618-28. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442212700637> [citado el 2 de junio de 2017].
4. Rabinovici GD, Wang PN, Levin J, Cook L, Pravdin M, Davis J, et al. First symptom in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* [Internet]. 2006;66(2):286-7. Available from: <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/01.wnl.0000196440.00297.67> [citado el 2 de junio de 2017].
5. Paterson RW, Torres-Chae CC, Kuo AL, Ando T, Nguyen EA, Wong K, et al. Differential diagnosis of Jakob-Creutzfeldt disease. *Arch Neurol* [Internet]. 2012;69(12):1578-82. Available from: <http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/2013.jamaneurol.79> [citado el 2 de junio de 2017].
6. World Health Organization. Global Surveillance, Diagnosis and Therapy of Human Transmissible Spongiform Encephalopathies: Report of a WHO Consultation. 1998. Geneva, Switzerland 9-11.
7. Zerr I, Kallenberg K, Summers DM, Romero C, Taratuto A, Heinemann U, et al. Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain* [Internet]. 2009;132(Pt 10):2659-68. Available from: <https://academic.oup.com/brain/article-lookup/doi/10.1093/brain/awp191> [citado el 2 de junio de 2017].
8. Geschwind MD, Josephs KA, Parisi JE, Keegan BM. A 54-year-old man with slowness of movement and confusion. *Neurology* [Internet]. 2007;69(19):1881-7. Available from: <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/01.wnl.0000290370.14036.69> [citado el 2 de junio de 2017].
9. Vitali P, Maccagnano E, Caverzasi E, Henry RG, Haman A, Torres-Chae C, et al. Diffusion-weighted MRI hyperintensity patterns differentiate CJD from other rapid dementias. *Neurology* [Internet]. 2011;76(20):1711-9. Available from: <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/WNL.0b013e31821a4439> [citado el 2 de junio de 2017].
10. Kim M-O, Geschwind MD. Clinical update of Jakob-Creutzfeldt disease. *Curr Opin Neurol* [Internet]. 2015;28(3):302-10. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00019052-201506000-00016> [citado el 2 de junio de 2017].
11. Heath CA, Cooper SA, Murray K, Lowman A, Henry C, MacLeod MA, et al. Validation of diagnostic criteria for variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* [Internet]. 2010;67(6):761-70. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ana.21987> [citado el 2 de junio de 2017].

12. Gambetti P, Dong Z, Yuan J, Xiao X, Zheng M, Alsheklee A, et al. A novel human disease with abnormal prion protein sensitive to protease. *Ann Neurol* [Internet]. 2008;63(6):697-708. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ana.21420> [citado el 2 de junio de 2017].
13. Uflacker A, Doraiswamy PM, Rechitsky S, See T, Geschwind M, Tur-Kaspa I. Preimplantation genetic diagnosis (PGD) for genetic prion disorder due to F198S mutation in the PRNP gene. *JAMA Neurol* [Internet]. 2014;71(4):484-6. Available from: <http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaneurol.2013.5884> [citado el 2 de junio de 2017].
14. Chitravas N, Jung RS, Kofskey DM, Blevins JE, Gambetti P, Leigh RJ, et al. Treatable neurological disorders misdiagnosed as Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* [Internet]. 2011;70(3):437-44. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ana.22454> [citado el 2 de junio de 2017].
15. Klein CJ, Lennon VA, Aston PA, McKeon A, O'Toole O, Quek A, et al. Insights from LGI1 and CASPR2 potassium channel complex autoantibody subtyping. *JAMA Neurol* [Internet]. American Medical Association; 2013;70(2):229-34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23407760> [citado el 2 de junio de 2017].
16. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol* [Internet]. 2016;15(4):391-404. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26906964> [citado el 2 de junio de 2017].
17. Flanagan EP, Drubach DA, Boeve BF. Autoimmune dementia and encephalopathy. In 2016. p. 247-67. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444634320000141> [citado el 3 de junio de 2017].
18. McKeon A. Autoimmune Encephalopathies and Dementias. *Contin Lifelong Learn Neurol* [Internet]. 2016;22(2,Dementia):538-58. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00132979-201604000-00013> [citado el 3 de junio de 2017].
19. Boronat A, Gelfand JM, Gresa-Arribas N, Jeong H-Y, Walsh M, Roberts K, et al. Encephalitis and antibodies to dipeptidyl-peptidase-like protein-6, a subunit of Kv4.2 potassium channels. *Ann Neurol* [Internet]. 2013;73(1):120-8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ana.23756> [citado el 3 de junio de 2017].

Introducción

El síndrome de Down (SD), también conocido como trisomía del cromosoma 21, afecta entre 5 y 8 millones de personas en el mundo y es la enfermedad genética que con mayor frecuencia causa discapacidad intelectual. Está presente en 1 de cada 650-1.000 nacidos vivos. En Chile, la prevalencia al nacimiento ha aumentado y en la actualidad está por sobre los 2,2 por 1.000 nacimientos¹. De los agentes etiológicos probables la edad materna avanzada podría dar cuenta de este ascenso.

Se desconocen las claves neurobiológicas exactas que dan lugar a la disfunción cerebral en el SD, pero sí se sabe que se debe a alteraciones del desarrollo del cerebro y a degeneración neuronal que ocurren en la segunda mitad del desarrollo fetal².

Este síndrome toma su nombre del médico del siglo XIX, John Langdon Down, quien elabora en 1866 por primera vez un informe, describiendo algunas de sus características más llamativas incluyendo la apariencia facial típica, el comportamiento y la discapacidad intelectual. Estos pacientes presentan un coeficiente intelectual reducido que varía habitualmente entre 30 y 70 puntos con un promedio de 50³, asociado a una reducción del volumen cerebral^{4,6}. Además, de la discapacidad intelectual congénita, se observa un envejecimiento acelerado y la aparición de demencia de inicio más temprano que en la población general con características de enfermedad de Alzheimer (EA)⁷. El fuerte aumento del riesgo de EA en este síndrome es predominantemente atribuido a la ubicación en el cromosoma 21 del gen que codifica para la APP (proteína precursora de amiloide). La síntesis de esta proteína depende de su correspondiente gen, el APP, que está localizado en dicho cromosoma y que habitualmente está sobre expresado en el SD al existir 3 copias del gen en lugar de 2. En consecuencia, se aprecia un exceso de contenido de la APP en la sangre de las personas con SD muy tempranamente, y lógicamente también en su cerebro. De esta proteína precursora se origina el β -amiloide, el cual en numerosas investigaciones ha demostrado jugar un rol prominente en la génesis de la EA. Mutaciones observadas en el gen APP (p. ej. duplicación en un cromosoma) que son causa de la aparición de ciertas formas precoces de EA familiar, avalan aún más estas afirmaciones⁸. La mayoría de los estudios indican que personas con SD de más de 35 años y más jóvenes que esto, presentan signos neuropatológicos cerebrales que son propios de la EA; pero los

estudios de prevalencia indican también que no todas desarrollan los síntomas clínicos que acompañan o definen la demencia⁹, comportándose en este aspecto de manera semejante a la población general.

Epidemiología

La relación entre la trisomía 21 y la EA ha sido establecida de manera convincente. Sobre los 40 años todos los adultos con SD exhiben algún grado de hallazgos neuropatológicos *post mortem* que cumplen criterios de EA. A pesar de estos cambios el desarrollo de un Alzheimer clínico es variable. Aunque la prevalencia estimada puede variar se acepta que el 50% de los adultos de 60 o más años pueden tener clínicamente una demencia. Según distintos estudios las personas con SD entre 30 y 40 años, presentan una tasa global de EA baja, observándose que la prevalencia, empieza a subir de manera sutil, desde los 30 años en adelante. Otros estudios que han examinado personas mayores en rango de 60 a 69 años han encontrado hasta un 77% de prevalencia¹⁰. Cabe destacar que existe variabilidad en los resultados que se explicaría por la dificultad diagnóstica y por el uso de métodos de evaluación y diagnóstico no validados específicamente para esta población. Al igual que en la población general, se concluye que la edad es un factor de riesgo independiente para la EA en personas con SD. El género pareciera no afectar a la incidencia de EA en pacientes con Down¹¹.

Las razones de esta diferencia en relación a la población general son desconocidas, aunque es posible que la trisomía pueda causar cambios en la biología hormonal que alteren el riesgo de EA. En pacientes con SD se reportan aumento de los niveles de triglicéridos y de grasa corporal total e índices altos de sedentarismo junto con tasas más bajas de otros factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión, la aterosclerosis y el hábito tabáquico lo cual hace actualmente difícil determinar el peso que estos factores tienen en la aparición y desarrollo de EA.

La supervivencia para pacientes con SD y demencia (SD-EA) no difiere significativamente de la de EA de inicio tardío con estimaciones que varían entre 3,5 años y hasta 34 años. También se ha descrito en pacientes con SD el desarrollo de demencia vascular y demencia por cuerpos de Lewy.

Diagnóstico

Para realizar una aproximación diagnóstica de EA en la población con SD se debe tener en cuenta por un lado la enorme variabilidad a nivel cognitivo que presentan estas personas, independientemente de la edad, y por otra parte el

fenómeno conocido como “epigenética” que nos sugiere que, más allá del determinismo genético, el entorno también va a condicionar los perfiles cognitivos de éstos. Luego, no se puede hablar de un único perfil cognitivo, sino de múltiples en términos de severidad y tipo de funciones cognitivas afectadas.

En la actualidad no existen criterios específicos dentro de las clasificaciones del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM V) o de la *American Psychiatric Association* (2000, 2013) o de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) para el diagnóstico de la demencia asociada a SD¹². En el año 2013 se publicó un consenso para la evaluación y manejo de demencia en adultos con discapacidad intelectual elaborado por *The National Task Group* en USA colaborativo con Clínica Mayo¹³, sugerencias que son recogidas en esta guía. La iniciativa de IWG-2 (*International Working Group*) publicada en 2014, considera el SD como un estado presintomático de EA.

En relación al diagnóstico específico de cada paciente, diversos autores subrayan la necesidad de tener una valoración basal del paciente a nivel cognitivo, funcional y emocional, teóricamente previa al inicio del deterioro (35 años) y un seguimiento posterior anual del paciente para determinar el inicio de este. En personas con SD, se ha podido observar cómo pequeños cambios en el rendimiento neuropsicológico expresado en forma de alteraciones de la memoria episódica alrededor de dos años antes del diagnóstico médico de EA podrían ser interpretadas como deterioro cognitivo leve¹⁴. Recientes estudios, utilizando biomarcadores en esta población, han podido observar diferencias entre personas adultas con SD con y sin deterioro cognitivo leve probable¹⁴. Así pues, es absolutamente necesario disponer de métodos eficaces para poder determinar con precisión si en estas personas se da el DCL, y al igual que en la población general, éste nos indique que estamos frente a estadios precoces que pueden acabar en demencia.

Clínica

En personas con SD mayores de 40 años, la EA clínicamente se presenta de manera similar a la población general, con síntomas iniciales que afectan el recuerdo y la memoria explícita. Cuando se inicia en menores de 40 años (30-40) se observan predominantemente cambios de comportamiento con síntomas tales como retraimiento social, apatía, irritabilidad, impulsividad y disfunción ejecutiva, a los que se agrega el deterioro de memoria episódica.

Al momento del diagnóstico se debe tener en cuenta alteraciones físicas frecuentes en esta población tales como disminución de capacidad visual (cataratas), disminución de capacidad auditiva, dolor de diversos orígenes: provocado por reflujo gastroesofágico, artralgias, de oídos y de origen odontológico. Todos

los anteriores suelen afectar el funcionamiento general de las personas con SD. Una anamnesis y examen físico completo para descartar otras condiciones o patologías que puedan confundir o empeorar un deterioro cognitivo debe ser realizado en la primera entrevista. La depresión puede afectar hasta un 30% de los adultos con SD y sus síntomas iniciales (retraimiento social, apatía, desinhibición) pueden aparecer también previo al deterioro cognitivo. Menos frecuentemente se ha observado nerviosismo, hiperactividad y síntomas psicóticos. En casos en que inicialmente exista la duda diagnóstica entre depresión y EA el seguimiento del paciente es lo fundamental ya que en el caso de un cuadro depresivo existen variaciones anímicas y mejoría con antidepresivos mientras que en la EA los síntomas son progresivos y el deterioro irreversible. Los biomarcadores en el futuro, constituirán una herramienta diagnóstica fundamental en este aspecto. El hipotiroidismo, afección frecuente en personas afectadas por SD, debe ser descartado ante sospecha de deterioro cognitivo, al igual que la apnea del sueño que en opinión de expertos podría alcanzar una prevalencia de hasta un 90% en esta población dadas las características anatómicas particulares que presenta. Ambas deben ser buscadas de manera dirigida y corregidas previo a diagnóstico definitivo de demencia. La epilepsia puede alcanzar hasta un 28% de prevalencia en adultos con SD y debe sospecharse en especial con historia de mioclonías. La polifarmacia debe ser investigada, así como, el uso excesivo de sedantes de distinta naturaleza. Enfermedades metabólicas, tales como hiponatremia y otros trastornos hidroelectrolíticos, anemia, déficit de vitamina B12 y ácido fólico, reacciones adversas a medicamentos o niveles tóxicos de antiepilépticos y otros, enfermedad celíaca, cardiopatías, nefropatías, también se deben tener en cuenta al momento del diagnóstico diferencial. Hidrocéfalo crónico del adulto, hematoma subdural y tumores no deben ser excluidos al igual que la inestabilidad atlanto-axoidea y otros desórdenes de la columna cervical que producen dolor y disconfort. Finalmente, estresores ambientales y psicosociales deben ser investigados tales como cambios en rutinas, muerte o discapacidad del cuidador o cercano significativo, cambios de casa o institucionalización.

Neuropsicología

Para el diagnóstico neuropsicológico se recomienda, contar con una línea base de funcionamiento premórbido que se ha concordado alrededor de los 35 años y evaluaciones posteriores anuales para intentar pesquisar con mayor precisión el inicio del deterioro.

En algunos estudios, se ha observado que en personas con SD mayores de 40 años sin demencia la tasa de declinación en las pruebas cognitivas se aproxima a

11% anual y que los cambios, generalmente, se observan en memoria a largo plazo y capacidades visuoespacial con relativa preservación de la memoria inmediata y de lenguaje². Cuando la demencia se desarrolla en los adultos con SD, se observa un patrón de déficits neuropsicológicos globales, con pérdida de memoria a corto plazo y signos de disfunción frontal más precoz.

Algunos de los test utilizados para su diagnóstico son:

- CAMDEX-DS (*Cambridge Examination for Mental Disorders of older people with DS*): Adaptado para población española, evalúa nivel cognitivo, comportamiento y AVD, útil para discapacidad intelectual leve a moderada se aplica a paciente y a un cuidador fiable. 80% de sensibilidad y especificidad.
- DSDS (*Dementia scale for Down Syndrome*): Evalúa nivel cognitivo, comportamiento y AVD, mide desde fases leves a moderadas y severas, con efecto suelo no significativo, se aplica al paciente y cuidador. 89% sensibilidad y 85% de especificidad.
- m CRT (*Modified Cued Recall Test*): Evalúa memoria en pacientes con SD sin demencia, se aplica al paciente solo en etapas muy iniciales de deterioro, aun sin datos de sensibilidad y especificidad.

Otros test como CANTAB (*Cambridge Neuropsychological Automated Test Battery*) y DAMES *The Down's Syndrome Attention, Memory, and Executive Function Scales*) están siendo utilizados y validados en la actualidad.

En Chile, no existen test neuropsicológicos validados para población SD con sospecha de EA.

NPI para evaluar trastorno conductual.

Imágenes

Estudios con RNM estructural y PET han demostrado que se producen cambios en las neuroimágenes de pacientes con SD similares a aquellos pacientes con EA, tales como: atrofia inicial de la región temporal medial. El depósito de β -amiloide se produciría 20 años antes de la manifestación clínica de la demencia y progresan desde la corteza entorrinal al hipocampo y luego se extienden a corteza parietal y prefrontal. También se ha encontrado diferencias sutiles pero consistentes tales como mayor acúmulo de β -amiloide en regiones frontales y posterior mayor atrofia de estas regiones en imágenes estructurales.

LCR

Están en curso estudios para determinar el comportamiento de biomarcadores tales como beta amiloide y tau fosforilada en esta población específica.

Tratamiento

La aproximación al tratamiento en este grupo específico es tanto farmacológico como no farmacológico¹³. Durante el curso de la enfermedad educación y soporte familiar son vitales, es importante proveer información general en relación al estado de la enfermedad (leve moderada severa) al cuidador para controlar expectativas. Así mismo, educarle en estrategias de comunicación, cambios de personalidad o conductuales, modificación de expectativas en casa, adaptar niveles de supervisión y mantención o no del paciente en programas de trabajo.

Corrección de factores que contribuyen a un mejor desempeño global deben ser considerados: corrección de defectos visuales, uso de audífonos o remoción de cerumen ótico, suplementación tiroidea, ajuste, reducción o eliminación de medicación problemática, inicio de tratamientos para mejorar problemas del sueño como CPAP, tratamiento de posibles dolores crónicos, o tratamiento kinésico y de terapia ocupacional en dificultades de movilidad. Todo lo anterior contribuye a favorecer la independencia y mantener las actividades de la vida diaria de estos pacientes en el mayor nivel posible. Luego, el tratamiento farmacológico comporta solo una parte del plan de tratamiento¹³. Se sugiere tratar farmacológicamente la depresión y síntomas conductuales que pudiesen empeorar la calidad de vida de estos pacientes y sus cuidadores.

En el año 2015 se realizó una revisión de Cochrane sobre el efecto de algún fármaco o suplemento nutricional sobre el deterioro cognitivo en adultos con SD. Se encontró 9 ensayos aleatorios y controlados. Se probaron donepecilo, memantina, sinvastatina, antioxidantes y l-Acetil carnitina. En general, los participantes que recibieron el fármaco no estuvieron mejor que los que recibieron placebo en ninguna de las áreas evaluadas en los estudios. Las áreas evaluadas incluyeron funcionamiento general, funcionamiento cognitivo, comportamientos adaptativos o problemas de comportamiento. En la actualidad, existe un número significativo de estudios clínicos en marcha que exploran otras drogas en esta población. Carbonato de litio, parches de nicotina, fluoxetina, vitamina E, entre otros.

A pesar de que nuevas terapias farmacológicas pudieran resultar de gran interés en el tratamiento de estos pacientes tanto los inhibidores de la colinesterasa como memantina aprobados en EA podrían ser utilizados en estos pacientes evaluando caso a caso el costo beneficio. Los estudios realizados hasta el momento tienen dificultades de metodología y escaso número de pacientes y la evidencia es muy pequeña en relación a eficacia, seguridad y tolerabilidad de las intervenciones farmacológicas para demencia en adultos con discapacidad como SD.

Referencias

1. Nazer HJ, Antolini TM, Juárez HME, Cifuentes OL, Hubner GME, Pardo VA, et al. Prevalencia al nacimiento de aberraciones cromosómicas en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile: Período 1990-2001. *Rev Med Chile* [Internet]. 2003;131(6):651-8. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872003000600009&lng=en&nrm=iso&tlng=en [citado el 11 de junio de 2017].
2. Pérez ED, Sánchez LEG, Rodríguez MÁA. Síndrome de Down y enfermedad de Alzheimer: factores de riesgo, evaluación e intervención. *Rev ESPAÑOLA Discapac* [Internet]. 2016;4(1):27-51. Available from: <http://www.cedd.net/redis/index.php/redis/article/view/211> [citado el 11 de junio de 2017].
3. Vicari S. Memory development and intellectual disabilities. *Acta Paediatr* [Internet]. 2007;93(s445):60-3. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1651-2227.2004.tb03059.x> [citado el 11 de junio de 2017].
4. Beacher F, Daly E, Simmons A, Prasher V, Morris R, Robinson C, et al. Brain anatomy and ageing in non-demented adults with Down's syndrome: an *in vivo* MRI study. *Psychol Med* [Internet]. 2010;40(4):611-9. Available from: http://www.journals.cambridge.org/abstract_S0033291709990985 [citado el 11 de junio de 2017].
5. Pinter JD, Brown WE, Eliez S, Schmitt JE, Capone GT, Reiss AL. Amygdala and hippocampal volumes in children with Down syndrome: a high-resolution MRI study. *Neurology* [Internet]. 2001;56(7):972-4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11294940> [citado el 11 de junio de 2017].
6. Schmidt-Sidor B, Wisniewski KE, Shepard TH, Sersen EA. Brain growth in Down syndrome subjects 15 to 22 weeks of gestational age and birth to 60 months. *Clin Neuropathol* [Internet];9(4):181-90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2146054> [citado el 11 de junio de 2017].
7. Zigman WB. Atypical aging in down syndrome. *Dev Disabil Res Rev* [Internet]. 2013;18(1):51-67. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23949829> [citado el 11 de junio de 2017].
8. Rovelet-Lecrux A, Hannequin D, Raux G, Meur N Le, Laquerrière A, Vital A, et al. APP locus duplication causes autosomal dominant early-onset Alzheimer disease with cerebral amyloid angiopathy. *Nat Genet* [Internet]. 2006;38(1):24-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16369530> [citado el 11 de junio de 2017].
9. Head E, Powell D, Gold BT, Schmitt FA. Alzheimer's Disease in Down Syndrome. *Eur J Neurodegener Dis* [Internet]. 2012;1(3):353-64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25285303> [citado el 11 de junio de 2017].
10. Visser FE, Aldenkamp AP, van Huffelen AC, Kuilman M, Overweg J, van Wijk J. Prospective study of the prevalence of Alzheimer-type dementia in institutionalized individuals with Down syndrome. *Am J Ment Retard* [Internet]. 1997;101(4):400-12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9017086> [citado el 11 de junio de 2017].

11. Tyrrell J, Cosgrave M, McCarron M, McPherson J, Calvert J, Kelly A, et al. Dementia in people with Down's syndrome. *Int J Geriatr Psychiatry* [Internet]. 2001;16(12):1168-74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11748777> [citado el 11 de junio de 2017].
12. O'Caomh R, Clune Y, Molloy D. Screening for Alzheimer's Disease in Downs Syndrome. *J Alzheimer's Dis Park* [Internet]. 2013;7(3):1-6. Available from: <https://www.omicsonline.org/screening-for-alzheimers-disease-in-downs-syndrome-2161-0460.S7-001.php?aid=11762> [citado el 11 de junio de 2017].
13. Moran JA, Rafii MS, Keller SM, Singh BK, Janicki MP, American Academy of Developmental Medicine and Dentistry, et al. The National Task Group on Intellectual Disabilities and Dementia Practices consensus recommendations for the evaluation and management of dementia in adults with intellectual disabilities. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2013;88(8):831-40. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025619613003716> [citado el 11 de junio de 2017].
14. Jenkins EC, Ye L, Velinov M, Krinsky-McHale SJ, Zigman WB, Schupf N, et al. Mild cognitive impairment identified in older individuals with Down syndrome by reduced telomere signal numbers and shorter telomeres measured in microns. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* [Internet]. 2012;159B(5):598-604. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ajmg.b.32066> [citado el 11 de junio de 2017].

Introducción

La evaluación neuropsicológica (EN) es de suma relevancia dentro del marco de las quejas cognitivas y el estudio de las demencias. En el presente capítulo se revisan sucintamente diversos aspectos de esta herramienta, enfatizando la utilidad que puede ofrecerle al especialista para la realización del diagnóstico diferencial en la clínica de las demencias. Junto con definir el procedimiento en referencia, se revisa su función en el seguimiento de cuadros clínicos que cursan con deterioro cognitivo y/o desórdenes conductuales y al mismo tiempo se describe su estructura. Se hace referencia adicionalmente a los principales instrumentos de *screening* utilizados en la actualidad para evaluar eficiencia cognitiva global, con especial énfasis en aquellos que están validados en la población chilena, y se revisan diversas herramientas que permiten explorar ciertos dominios cognitivos de manera específica. Se presentan además, algunas escalas que corresponden a la evaluación complementaria basada en el informante, las cuales proveen información sobre los síntomas conductuales y el deterioro funcional que puede presentar un paciente con demencia. Para finalizar, se discute de manera somera la forma en que la EN puede contribuir a distinguir entre demencias como la enfermedad de Alzheimer (EA) y otras demencias como la demencia frontotemporal (DFT) o la demencia por cuerpos de Lewy.

Evaluación neuropsicológica

La neuropsicología puede ser entendida como aquel cuerpo de conocimientos que desde las neurociencias estudia las relaciones existentes entre cerebro, actividad cognitiva, emociones y conducta. Siguiendo esta línea, la neuropsicología clínica pretende comprender cómo aquellos dominios varían en personas sanas o con desórdenes cerebrales, con el objetivo de brindar procedimientos que permitan evaluar y tratar las consecuencias neuropsicológicas/neuropsiquiátricas de las patologías cerebrales¹. De este modo, la EN es una herramienta que permite recopilar información sobre aspectos clínicos del paciente, mediante el uso de pruebas cognitivas aplicadas a éste y escalas administradas tanto al pa-

ciente como a un informante confiable. Así, provee una descripción sistemática en relación a las posibles consecuencias de un desorden cerebral en términos del estado cognitivo global de un paciente, su atención, lenguaje, memoria episódica, habilidades visoconstructivas, funciones ejecutivas, presencia de sintomatología neuropsiquiátrica y capacidad funcional en las actividades de la vida diaria (ADL)².

Función, objetivos e importancia de la evaluación neuropsicológica en demencias

Para el caso de las demencias entendidas como síndromes de etiología cerebral (ya sea ésta neurodegenerativa, neurovascular u otra) que comprometen las esferas cognitiva, conductual/neuropsiquiátrica y funcional, la EN permite examinar dichos dominios mediante el uso de diversas pruebas cognitivas y escalas. Su relevancia radica en que contribuye en la identificación de cambios recientes y el monitoreo de la evolución de un cuadro. De este modo, como herramienta clínica, recopila información sintomatológica con el objetivo de ayudar al paciente examinado para objetivar/documentar o descartar su posible deterioro cognitivo, diferenciar quejas cognitivas que son subjetivas de aquellas que son compatibles con un envejecimiento normal, identificar la posible presencia de una demencia o bien detectar su fase prodrómica. La EN, además, permite orientar sobre la posible localización de una disfunción cerebral en ausencia de neuroimágenes y también contribuir al diagnóstico diferencial de las demencias³.

Estructura de la evaluación neuropsicológica en demencias

La EN requiere de una entrevista tanto con el paciente como con un informante confiable antes de proceder con la administración de las pruebas neuropsicológicas al paciente. De manera complementaria, con el objetivo de realizar una EN integral, resulta necesaria la administración de escalas basadas en el informante que recopilen información clínica sobre cambios cognitivos, síntomas neuropsiquiátricos y funcionalidad en las ADL que presenta el paciente al que se le sospecha una demencia. En términos globales, los instrumentos neuropsicológicos pueden dividirse en test de *screening* cognitivo y pruebas específicas para cada dominio cognitivo. Ambos tipos pueden brindar información acerca de la nosología de la demencia y, en cuanto constituyen una medida cuantitativa, revelan información en relación al grado de compromiso neuropsicológico/neuropsiquiátrico¹⁻⁴.

Test de *screening* cognitivo en demencias

Los test de *screening* cognitivo o tamizaje pretenden brindar una visión general del funcionamiento cognitivo global de un paciente en un tiempo reducido. Resultan de particular utilidad en la clínica de las demencias cuando presentan propiedades psicométricas (validez y confiabilidad) y utilidad diagnóstica (punto de corte, sensibilidad y especificidad) adecuadas, evalúan varios dominios cognitivos, su administración es rápida y fácil y no requieren de herramientas sofisticadas adicionales para su aplicación^{3,5}. El *screening* cognitivo más usado internacionalmente sigue siendo el *Mini Mental State Examination* (MMSE) a pesar de las limitaciones que presenta. Las evaluaciones de memoria episódica y lenguaje con las que cuenta son débiles y su diseño excluye la exploración de funciones ejecutivas, situación que le resta utilidad para identificar aquellos cambios sutiles que se dan al inicio de la instalación de un cuadro demencial. Aun así, para el caso de Chile, el MMSE sigue teniendo un amplio uso, aunque a diferencia del ampliamente conocido punto de corte de 24 puntos sobre 30, su validación chilena sugirió un punto de corte menor o igual a 21⁶. El *Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised* (ACE-R) también es una herramienta de evaluación cognitiva práctica. Explora 5 dominios cognitivos incluyendo orientación y atención, memoria, lenguaje, fluencias verbales y habilidades visoespaciales. Fue diseñado con el fin de suplir las desventajas del MMSE, aunque lo incluye dentro de su puntuación, y tiene como ventaja proporcionar un valor estadístico para diferenciar distintas demencias, como por ejemplo aquellas de perfil amnésico de las de perfil frontal. Su validación chilena presentó buenas propiedades psicométricas y propuso un punto de corte de 76 puntos sobre 100 para distinguir a pacientes con una probable demencia de personas cognitivamente sanas⁷. El *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA), que fue diseñado originalmente para la detección de deterioro cognitivo leve (DCL), es otro instrumento apropiado para examinar rápidamente diversos dominios cognitivos y evaluar la eficiencia cognitiva global en contextos en donde se sospecha la emergencia de una enfermedad neurodegenerativa. Evalúa funciones ejecutivas, atención, abstracción, memoria, lenguaje, capacidades visoconstructivas, cálculo y orientación. Al igual que el MMSE, su puntaje máximo es de 30 puntos, y a diferencia de su publicación original que sugiere un punto de corte para DCL y demencias menor a 26, una reciente validación en la población chilena estableció un punto de corte menor a 21 y 20 puntos para discriminar respectivamente a pacientes con DCL amnésico y demencia leve de controles⁸. Una alternativa a las pruebas recién mencionadas podría ser la versión en español del Test Your Memory (TYM-S) que también cuenta con datos chilenos. Al ser un *screening* de eficiencia cognitiva global que tiene la particularidad de ser auto-administrado, su administración se caracteriza por la simpleza. Su validación en

Chile propuso puntos de corte de 39 y 44 puntos sobre 50 para diferenciar respectivamente DCL y cuadros demenciales de adultos mayores sin este diagnóstico⁵. En términos de la exploración rápida de rendimientos en memoria episódica, en una cohorte chilena de pacientes con demencia y sujetos cognitivamente sanos, el *Memory Impairment Screen (MIS)* exhibió mejores sensibilidad y especificidad para la detección de deterioro cognitivo frente a instrumentos de tamizaje como el *Mini-Cog* y el *Clock Drawing Test*⁹. Aunque definitivamente orientados hacia la evaluación de funciones ejecutivas, tanto la *Frontal Assessment Battery (FAB)*¹⁰ como el Instituto de Neurología Cognitiva (INECO) *Frontal Screening (IFS)* incluyen tareas de secuencia motora (prueba de Luria), control inhibitorio y resistencia a la interferencia, entre otras tareas frontales, y han demostrado gran utilidad para distinguir entre DFT y EA. La FAB se encuentra en proceso de validación y normalización en Chile, pero estimaciones preliminares aún no publicadas proponen un punto de corte de 15 puntos sobre 18 para deterioro cognitivo. El IFS cuenta con una validación chilena (IFS-Ch) que mostró apropiadas propiedades psicométricas y sugirió un punto de corte de 18 puntos sobre 30 para distinguir entre trastornos neurocognitivos mayores y controles¹¹.

Test específicos para cada dominio cognitivo

Los test específicos para la exploración de diversos dominios cognitivos requieren de personal especializado para su aplicación. Resultan de gran utilidad en fases iniciales de una demencia o bien cuando existen dudas entre los antecedentes clínicos y los test de tamizaje.

Memoria

El deterioro de memoria episódica es uno de los primeros indicadores de la EA. Esta disfunción se suele evaluar con pruebas que consisten en la memorización de listas de palabras con múltiples ensayos, revelando la capacidad de aprendizaje y el máximo rendimiento adquirido en el proceso de consolidación. Pruebas tales como el Test de Aprendizaje Auditivo Verbal de Rey, el *California Verbal Learning Test* y las escalas de memoria de Wechsler son ampliamente utilizadas¹. De particular interés resulta la prueba *Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT)* en tanto permite una evaluación completa de los procesos implicados en la consolidación de la memoria episódica controlando la atención y codificación en la fase de adquisición e incluyendo además fases de aprendizaje, recuerdo libre y recuerdo facilitado con claves para evaluar la evocación y la capacidad de retención. Una validación chilena reciente mostró una buena capacidad en las versiones verbal (*Word*) y visual (*Picture*) del FCSRT para diferenciar EA incipientes de controles¹².

Lenguaje

Tal como se postula desde la clínica, aquellos desórdenes de lenguaje gruesos podrían ser fácilmente sugerentes de daño cerebral. Por ejemplo, cabe destacar la conocida relación clínica entre disartrias y accidentes cerebro vasculares o bien las anomalías fonatorias, gramaticales o semánticas que podrían apuntar hacia la presencia de alguna de las variables de lenguaje de la DFT. De este modo, la evaluación del lenguaje es fundamental para la clínica de las demencias. La prueba de nominación de Boston para detectar anomias o el Token Test para identificar fallas de comprensión pueden ser valiosas para el diagnóstico diferencial¹.

Habilidades visoconstructivas

Las deficiencias visoespaciales son signos frecuentes en la EA y sobre todo en la demencia por cuerpos de Lewy. El test de referencia para identificar fallas visoconstructivas es la Figura Compleja de Rey-Osterrieth, aunque se debe mencionar también que a modo de *screening* el *Clock Drawing Test* es ampliamente utilizado^{1,13}. Entre los test de *screening*, el ACE-R brinda una mayor posibilidad de explorar visoconstrucción, ya que, además de las copias de dos pentágonos superpuestos y un cubo, incluye el dibujo de un reloj y tareas de conteo de puntos e identificación de letras distorsionadas⁷.

Funciones ejecutivas

Las disfunciones ejecutivas pueden ser frecuentes en el DCL y los distintos tipos de demencia. La DFT conlleva un prominente trastorno disejecutivo y las fallas en funciones ejecutivas se han descrito como frecuentes en la demencia vascular. Entre las pruebas de referencia para evaluar funciones ejecutivas se encuentra el *Wisconsin Card Sorting Test* que evalúa razonamiento abstracto y flexibilidad reactiva. Adicionalmente, las fluencias verbales y *Trail Making Test* partes A y B son otras mediciones de referencia utilizadas para las funciones ejecutivas^{1,13}.

Evaluación complementaria basada en el informante

La evaluación complementaria basada en un informante confiable hace referencia a la administración de escalas y cuestionarios útiles para documentar los síntomas neuropsiquiátricos/conductuales y el deterioro funcional asociados a una demencia. En dichos instrumentos un informante clave, como por ejemplo el cónyuge o un familiar del paciente con demencia, reporta los principales cambios que ha presentado el paciente. En relación a la esfera neuropsiquiátrica, se pueden mencionar el *Neuropsychiatric Inventory-Questionnaire* (NPI-Q)¹⁴

que contribuye a identificar síntomas como alucinaciones, delirios, depresión y apatía, entre otros, y además el *Cambridge Behavioral Inventory* (CBI) que, a diferencia del NPI-Q, incluye preguntas que también abordan cambios cognitivos. Otras escalas a tener en cuenta pueden ser la *Frontal Systems Behavior Scale* (FrSBe) y el *Dysexecutive Questionnaire* (DEX), ambas destinadas a evaluar conductas disejecutivas y útiles en la discriminación entre AD y DFT. En términos de la exploración de capacidad funcional, el *Technology-Activities of Daily Living Questionnaire* (T-ADLQ) es una herramienta validada en Chile que permite evaluar deterioro funcional en ADL básicas, instrumentales y avanzadas¹⁵. Otras escalas destinadas a medir funcionalidad son el *Functional Assessment Questionnaire* (FAQ) y la *Instrumental Activities of Daily Living* (IADL) Scale. Cabe destacar que la destacada *Clinical Dementia Rating Scale* (CDR)¹⁶ podría ser utilizada tanto como un instrumento para la evaluación funcional así como para estimar la gravedad de la demencia en cuestión.

Discusión

La elección del instrumento neuropsicológico a utilizar se lleva a cabo en función del tiempo del que se dispone, la experiencia del evaluador, las propiedades psicométricas de la prueba y en el contexto en el cual se está utilizando. La inclusión de la EN ante la sospecha de una demencia se vuelve cada vez más relevante en tanto sus criterios diagnósticos requieren una evaluación formal y documentación “objetiva” del compromiso cognitivo, conductual y/o funcional que está presentando el cuadro. De todas maneras, proponiendo ejemplos gruesos, la EN resulta crítica en los clásicos trastornos amnésicos que apuntarían más bien hacia un compromiso de zonas temporales mediales y la posible presencia de un DCL amnésico o una EA, o bien los síndromes disejecutivos que podrían sugerir disfunciones fronto-subcorticales a causa de un deterioro cognitivo vascular o una DFT si sucediera en esta última situación que el cuadro clínico es acompañado de cambios de personalidad profundos y deterioro severo de la cognición social. Complementariamente, su utilidad podría ser clave en manifestaciones clínicas en donde los desórdenes visoconstructivos son prominentes como en la demencia por cuerpos de Lewy. Efectivamente, en dichos casos, la EN podría ofrecer respuestas al perfil de deterioro neurocognitivo característico de la demencia en cuestión. También podría hacerse referencia a aquellas situaciones en donde debe distinguirse entre alteraciones cognitivas secundarias a un síndrome ansioso/depresivo y la real instalación incipiente de una demencia, en donde los resultados de diferentes instrumentos neuropsicológicos pueden facilitar la comprensión del cuadro clínico.

Referencias

1. Lezak MD, Lezak MD. *Neuropsychological assessment*. New York; Oxford: Oxford University Press; 2012. xxv, 1161:ill. (some col.);29 cm. p.
2. Hodges JR. *Cognitive assessment for clinicians*. Oxford: Oxford University Press; 2007. xviii, 266:ill.;24 cm. p.
3. Labos E, Pérez C, Prenafeta ML, Slachevsky A. Tratado de neuropsicología clínica. In: Labos E, Slachevsky A, Fuentes P, Manes F, editors. Buenos Aires: Akadia; 2008. p. 71-82.
4. Kipps CM, Hodges JR. *Cognitive assessment for clinicians*. *J Neurol Neurosur Ps*. 2005;76:122-130.
5. Muñoz-Neira C, Chaparro FH, Delgado C, Brown J, Slachevsky A. Test Your Memory-Spanish version (TYM-S): a validation study of a self-administered cognitive screening test. *Int J Geriatr Psych*. 2014;29(7):730-40.
6. Quiroga LP, Albala BC, Klaasen PG. Validation of a screening test for age associated cognitive impairment, in Chile. *Rev Med Chile*. 2004;132(4):467-78.
7. Muñoz-Neira C, Henríquez F, Ihnen J, Sánchez M, Flores P, Slachevsky A. Psychometric properties and diagnostic usefulness of the Addenbrooke's Cognitive Examination-revised in a Chilean elderly sample. *Rev Med Chile*. 2012;140(8):1006-13.
8. Delgado C, Araneda A, Behrens M. Validation of the Spanish-language version of the Montreal Cognitive Assessment test in adults older than 60 years. *Neurologia (Barcelona, Spain)*. 2017.
9. Dechent Rivera C, Bozanic Leal A, Jirón Aliste M, Fuentes Guglielmetti P. Utilidad clínica del Memory Impairment Screen (MIS): análisis del instrumento como prueba de tamizaje de memoria. *Revista Chilena de Neuropsicología*. 2013;8(2).
10. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB - A frontal assessment battery at bedside. *Neurology*. 2000;55(11):1621-6.
11. Ihnen J, Antivilo A, Muñoz-Neira C, Slachevsky A. Chilean version of the INECO Frontal Screening (IFS-Ch): Psychometric properties and diagnostic accuracy. *Dementia & Neuropsychologia*. 2013;7(1):40-7.
12. Delgado C, Muñoz-Neira C, Soto A, Martínez M, Henríquez F, Flores P, et al. Comparison of the Psychometric Properties of the "Word" and "Picture" Versions of the Free and Cued Selective Reminding Test in a Spanish-Speaking Cohort of Patients with Mild Alzheimer's Disease and Cognitively Healthy Controls. *Arch Clin Neuropsych*. 2016;31(2):165-75.
13. Strauss E, Sherman EMS, Spreen O. *A compendium of neuropsychological test: administration, norms, and commentary*. Oxford; New York: Oxford University Press; 2006. xvii, 1216:ill.;29 cm. p.
14. Musa G, Henríquez F, Muñoz-Neira C, Delgado C, Lillo P, Slachevsky A. Utility of the Neuropsychiatric Inventory Questionnaire (NPI-Q) in the assessment of a sample of patients with Alzheimer's Disease in Chile. *Dementia & Neuropsychologia*. 2017.

15. Muñoz-Neira C, López OL, Riveros R, Núñez-Huasaf J, Flores P, Slachevsky A. The Technology-Activities of Daily Living Questionnaire: A Version with a Technology-Related Subscale. *Dement Geriatr Cogn*. 2012;33(6):361-71.
16. Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR) - Current Version and Scoring Rules. *Neurology*. 1993;43(11):2412-4.

Los síntomas psicológicos y conductuales en demencia generan sufrimiento en el paciente y su cuidador, agravan el deterioro cognitivo y funcional, siendo el principal precipitante de institucionalización. Éstos pueden presentarse en cualquier momento de la enfermedad y dependen de factores tanto psicológicos como ambientales siendo posible su prevención, modificación y tratamiento. Pueden manifestarse como estados depresivos, ansiosos, psicosis o afectar solo la conducta, con agresividad, impulsividad, agitación, hiperactividad o desinhibición. En pacientes con demencia moderada, los trastornos conductuales más frecuentemente reportados son irritabilidad (61,4%), depresión-apatía (56,1%) y la agitación-agresividad (55,1%). Las conductas agresivas son las que ocasionan más distrés en cuidadores, siendo las más frecuentes el rechazo, verbal o físico, a la ayuda o cuidado².

Patogénesis

Se han identificado factores biológicos de semiología característica, ej. el trastorno conductual del sueño REM, en α -sinucleinopatías (EP, DL); hiperfagia, desinhibición y conductas estereotipadas en daño frontal, y afectividad pseudo-bulbar en daño subcortical o troncoencefalo. Sin embargo, en la mayoría de los casos la sintomatología neuropsiquiátrica obedece a una interacción entre factores biológicos, psicológicos, sociales y ambientales.

Factores biológicos

La disfunción frontal es la principal determinante de alteraciones conductuales, ya sea por alteración de impulsos (apatía, hiperactividad, desinhibición, cambios alimentarios), juicio deficiente o distorsión de la realidad (alteración del pensamiento, fabulación). Las alucinaciones visuales son frecuentes en DL, mientras las falsas identificaciones y fragmentación del sueño son frecuentes en EA, por déficit colinérgico. Las alteraciones del cíngulo anterior, se relacionan con apatía en EA, mientras que alteraciones límbicas se relacionan con depresión.

Se comprometen varias vías de neurotransmisores (serotoninérgicas, noradrenérgicas, dopaminérgicas y glutamatérgicas). Además, cualquier proceso médico intercurrente que provoque cambios tóxico-metabólicos, malestar o dolor, desencadenará por un mecanismo difuso, agitación o retraimiento, alteración de la percepción y pensamiento o ansiedad.

Factores psicológicos

La pérdida de capacidades cognitivas requiere mecanismos adaptativos dependientes de los recursos emocionales del paciente y sus mecanismos defensivos, por lo que los síntomas neuropsiquiátricos dependerán de rasgos de personalidad del paciente en particular. Una persona que siempre tendió a ser suspicaz, cuando no recuerde donde colocó un objeto ya no será capaz de suprimir o elaborar ese rasgo de personalidad y tenderá a la interpretación delirante, argumentando que le roban. Personalidades evitativas, tenderán a la apatía, como defensa ante situaciones estresantes.

Factores sociales y ambientales

El modelo de necesidades no cubiertas, es el principal factor asociado a síntomas conductuales, tanto biológicas (alimentación, iluminación, actividad física, etc.), como psicológicas (seguridad, empatía, etc.) y sociales (compañía, respeto, etc.). La teoría del aprendizaje, muestra cómo estímulos ambientales pueden mantener, extinguir o cambiar conductas en función del tipo de refuerzo (placentero o displacentero) asociado. El cuidador, familiar o profesional, desempeña un papel fundamental tanto en la génesis como en prevención de síntomas neuropsiquiátricos. Un cuidador, podría estar reforzando una conducta agitada si solo presta atención cuando el paciente se inquieta o agita, si tiende al paternalismo, autoritarismo, infantilización, luchas de poder, o pregunta frecuentemente lo mismo para que el paciente lo recuerde.

Por otra parte, la regulación ambiental, (iluminación, ruido o música indeseada, etc.) pueden mejorar el sueño y reducir síntomas psiquiátricos. Residencias pequeñas, habitaciones individuales y menos pacientes por sala tienen menor índice de agresividad, mientras que, a mayores medidas de seguridad, aumenta la agitación, angustia, conductas arriesgadas y autolesivas. Sucesos vitales estresantes pueden originar síntomas psiquiátricos, pero también, la pérdida de relaciones y estímulos, actividades o funciones relevantes para el individuo.

Manejo preventivo

El manejo comienza con el diagnóstico temprano, tratamiento farmacológico específico, psicoeducación, derivación a fuentes de información y apoyo (libros, instituciones, fundaciones), control de comorbilidad, prevención y apoyo continuo al paciente y cuidador. La simple observación del paciente (facciones, vestimenta, aseo, movimientos e interacción con el entorno), son valiosos para el diagnóstico de síntomas ansiosos, depresión, apatía o hiperactividad motora. Se debe observar la interacción paciente-cuidador, detectando estilos vinculares

desadaptativos (sobreprotección, confrontación, autoritarismo, maltrato, etc.) y derivar al cuidador a tratamiento individual o capacitación en estrategias de manejo. La sola conversación con el paciente nos orientará sobre el contenido del pensamiento, conciencia de enfermedad, vivencia de déficit y posibles factores causales o desencadenantes. Es recomendable estar algún momento a solas con el cuidador, para investigar conductas más alteradas, evolución, curso, antecedentes y consecuencias de la conducta, interpretación de síntomas, sufrimiento que generan y entregarle sugerencias de manejo y estrategias de autocuidado. Un momento a solas con el paciente, permite valorar su grado de dependencia y necesidad de presencia permanente de figuras familiares. Es útil usar escalas de observación sistemática de manifestaciones psiquiátricas (BEHAVE-AD, NPI, etc.). El uso de inhibidores de colinesterasa reduce la aparición de apatía, alucinaciones e hiperactividad motora, mientras que memantina evita la aparición de agitación y agresividad.

Manejo general

El manejo inicial debe basarse en la comprensión biológica del proceso y asumir una postura empática con el paciente para identificar y modificar posibles desencadenantes (procesos médicos intercurrentes, necesidades no cubiertas, factores ambientales, etc.). Debe explicarse al cuidador el origen y advertirle que no siempre es posible eliminar síntomas, pero sí reducir su intensidad y frecuencia.

Los pacientes sin antecedentes psiquiátricos suelen manifestar agresividad en forma reactiva. La mayor parte de conductas resistivas y agresivas, especialmente en residencias, se presenta durante el contacto directo e higiene, muchas veces por un manejo inadecuado del cuidador, que pueden corregirse y evitar medicar. Por ejemplo, si el paciente no quiere asearse, es mejor esperar unos minutos antes de volver a insistir o distraerlo, cambiándole el foco de atención, buscar incentivos o elementos que le pongan de buen humor, como su música preferida, ropa que le guste o motivarlo con un objetivo (salida, visitas, etc.).

Es importante identificar otras patologías del eje I que podrían generar agitación e insomnio secundario a trastorno del ánimo, depresión o cambios anímicos (frecuente en predisposiciones genéticas o demencias leves con conciencia de déficit o en cambios del entorno vital).

Terapias no farmacológicas

Su eficacia es reconocida y sus efectos secundarios casi ausentes. La estimulación cognitiva grupal, intervención conductual y entrenamiento del cuidador

profesional mejoran los problemas conductuales y la afectividad. El uso de música acorde con los gustos personales mejora notablemente los niveles de ansiedad y agresión en los pacientes. El masaje y el tacto, también son útiles en casos de agitación en pacientes con demencia avanzada, con mejorías relevantes en agresividad, deambulación y vocalizaciones repetidas.

Farmacoterapia

A pesar del consenso entre profesionales y sociedades científicas acerca de priorizar el manejo no farmacológico, los médicos frecuentemente son presionados por familiares o cuidadores para usar fármacos, muchas veces por falta de recursos humanos capacitados o disponibles para realizar los cuidados, o la necesidad de una solución inmediata. Si no existe contraindicación o intolerancia, debe indicarse como primera medida un tratamiento de base con inhibidores de colinesterasa y/o memantina, quienes por sí mismos pueden prevenir o aliviar síntomas, o permitir usar dosis menores de otros fármacos. Los síntomas pueden ser autolimitados, debiendo sopesarse riesgos y beneficios. De utilizar fármacos, debe personalizarse para cada paciente, según los síntomas, comorbilidad, farmacoterapia concomitantes y efectos adversos. Debe revisarse regularmente su necesidad, reduciendo dosis progresivamente, evitando perpetuar tratamientos.

El envejecimiento y sus cambios fisiológicos generan una disminución de receptores y cambios en su funcionamiento, modificando la acción de diferentes sistemas, aumentando su sensibilidad. Los cambios en absorción de fármacos debido a mayor degeneración tisular y cambios en el PH gástrico, unido a un menor efecto de primer paso hepático y a mayor fracción libre de los fármacos debido a disminución proteica del anciano, hace que se deba ajustar dosis para alcanzar niveles terapéuticos sin toxicidad⁴.

Antidemenciales

Estos son tratados en detalle en otro capítulo (ver capítulo 23).

Ansiolíticos e hipnóticos

Los trastornos ansiosos y las alteraciones del sueño son altamente prevalentes en demencia, sin embargo, se desaconseja el uso de benzodiazepinas, por su efecto acentuador del déficit cognitivo, enlentecimiento psicomotor, torpeza motora, efectos respiratorios, riesgo de farmacodependencia, riesgo de caídas y fracturas. La incidencia de efecto paradójal es mayor en población geriátrica, también el efecto de techo de dosis. Alternativamente pueden utilizarse antidepresivos ISRS, duales, mirtazapina y trazodona.

En casos de insomnio se dispone de antidepresivos sedantes (trazodona y mirtazapina), neurolépticos con efecto sedante (quetiapina), y en último lugar, hipnóticos no benzodiacepínicos (zolpidem, zopiclona, eszopiclona y zaleplón) los que pueden provocar agitación y alucinaciones, debiendo restringirse a periodos breves y dosis mínimas eficaces. La buspirona puede ser segura al no asociarse a depresión respiratoria y no interactuar con otros neurodepresores, sobre todo en pacientes con SAHOS y EPOC, sin embargo, su potencia es reducida y su efecto terapéutico demora en instalarse.

Antidepresivos

Existe una clara asociación entre depresión y deterioro cognitivo, siendo las alteraciones en la función ejecutiva, memoria y velocidad de procesamiento, los dominios más afectados. El estrés crónico de la depresión se asocia a disfunción hipocampal y de los circuitos de la memoria, encontrándose claramente reducidos los niveles de *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF), en pacientes deprimidos y se ha comprobado la disminución del volumen del hipocampo en casos crónicos.

Mientras los síntomas depresivos en pacientes con EA suelen resolverse espontáneamente, existen otras demencias, como la vascular, en la que los síntomas depresivos suelen ser persistentes y refractarios al tratamiento. La prevalencia de depresión en el resto de demencias es elevada, lo cual refleja una correlación entre depresión y condiciones neurológicas que afectan la cognición.

Algunos estudios sugieren que los ISRS favorecen la neurogénesis hipocampal y mejoran el funcionamiento cognitivo, siendo ISRN significativamente superior a ISRS en mejoría de memoria episódica y de trabajo. Contrariamente, el uso de tricíclicos, IMAO y paroxetina, podrían generar confusión probablemente por sus efectos anticolinérgicos, por lo tanto, no deben usarse en pacientes con demencia. Mirtazapina puede mejorar el apetito, insomnio y ansiedad.

Pacientes con EA leve-moderada en tratamiento con ISRS más inhibidores de acetilcolinesterasa, muestran mejora en funcionamiento global. Los antidepresivos con mayor seguridad para usar en combinación son: sertralina, escitalopram, desvenlafaxina, venlafaxina, mirtazapina, agomelatina, vortioxetina y trazodona (de ellos desvenlafaxina y venlafaxina muestran mayor potencia antidepresiva). Fluoxetina, fluvoxamina y paroxetina son los que presentan mayor interacción farmacológica por su potencia inhibidora del citocromo P450. Bupropión, por su acción noradrenérgica y dopaminérgica, reduce la sedación, anhedonia y apatía, debiendo usarse en las mañanas, en pacientes sin antecedentes de epilepsia. Debido a que la serotonina inhibe la liberación de dopamina en el circuito nigroestriado, puede producirse sintomatología extrapiramidal y parkinsonismo, siendo paroxetina y fluoxetina, los más frecuentemente relacionados. En pacientes parkinsonianos se recomienda mirtazapina, agomelatina o bupropión, con efecto

pro dopaminérgico. En presencia de epilepsia, mirtazapina y reboxetina son los más seguros (aunque este último muestra baja potencia antidepressiva). En presencia de cardiopatía, ISRS, duales y la agomelatina son los más aconsejables. Vortioxetina, un nuevo antidepressivo disponible en Chile, mostró superioridad frente a placebo en la mejora de la velocidad de procesamiento, aprendizaje verbal y memoria, independientemente del efecto antidepressivo en mayores de 65 años. No requiere ajuste según función renal o hepática ni reducción gradual para suspenderlo.

La hiponatremia puede observarse en 25% de ancianos que toman ISRS, especialmente fluoxetina, citalopram y escitalopram, por ésto se recomiendan controles sanguíneos las primeras semanas de tratamiento. Por último, debe recordarse el efecto antiagregante plaquetario de ISRS y el síndrome de discontinuación de antidepressivos de vida media corta, en casos de suspensión brusca, principalmente con paroxetina, venlafaxina y duloxetina. En comorbilidad con insuficiencia renal leve-moderada no es necesario ajustar dosis, excepto con venlafaxina, trazodona o bupropión. En insuficiencia hepática se recomienda evitar los duales venlafaxina, bupropión y agomelatina, mientras que duloxetina está contraindicada.

Antipsicóticos

En pacientes que cursen con cambios conductuales o mayor confusión de la habitual, de curso fluctuante, asociada a atención dispersa o hiperalerta con signos físicos como taquicardia, temblor y sudoración debe siempre considerarse una causa médica aguda (infección, hiponatremia, etc.) añadida a la demencia. Los antipsicóticos están aprobados en episodios confusionales agudos (delirium), agitación delirante y síntomas psicóticos, idealmente en monoterapia. No deben utilizarse para tratar ansiedad, angustia, insomnio o depresión si no están acompañados de síntomas psicóticos o un síndrome psiquiátrico grave.

El anciano es más sensible a efectos secundarios de neurolépticos, los que tienden a acumularse en el plasma, requiriendo dosis menores a las usadas en adultos. Los antipsicóticos típicos, por su mayor perfil de efectos secundarios, se desaconsejan, salvo en casos en que no es posible administrar oral. Pueden provocar sedación (clozapina > quetiapina > olanzapina > amisulpirida > risperidona > ziprasidona > aripiprazol), efectos anticolinérgicos (menos implicados son risperidona, quetiapina y aripiprazol; efecto de olanzapina en dosis dependiente) y efectos extrapiramidales (risperidona = amisulpirida > olanzapina > ziprasidona > aripiprazol > quetiapina > clozapina). Por esta razón en pacientes con EP y psicosis o DL el más aconsejado es quetiapina.

Los neurolépticos pueden incrementar el riesgo cerebrovascular. Quetiapina sería el menos vinculado, seguido de aripiprazol, mientras el más vinculado sería olanzapina. Pueden producir hipotensión (clozapina > quetiapina > amisulpirida >

risperidona > olanzapina > ziprasidona = aripiprazol), por lo que en insuficiencia cardíaca debe preferirse aripiprazol, sin bloqueo α -adrenérgico, evaluando dosis de antihipertensivos durante el tratamiento. La mayoría prolonga el intervalo QT, sobre todo ziprasidona y amisulpiride, por lo que no debe usarse en arritmias, infarto cardiaco reciente, insuficiencia cardiaca descompensada o concomitantemente con antiarrítmicos. Los más seguros en estos casos son olanzapina y aripiprazol. Favorecen el alza de peso y alteraciones metabólicas (glúcidos, lípidos), especialmente olanzapina, risperidona y quetiapina. En osteoporosis debe evitarse los con mayor inducción de hiperprolactinemia (risperidona, amisulpirida), prefiriendo quetiapina, ziprasidona y aripiprazol. La mayoría puede usarse en insuficiencia renal, aunque algunos requieren disminuir dosis al 50% (risperidona y amisulpirida), y evitarlos en insuficiencia renal grave. En insuficiencia hepática Child a y B, no se requiere ajustar dosis con ziprasidona, amisulpirida y aripiprazol, pero sí debe ajustarse al 50% en Child B con risperidona, olanzapina y quetiapina evitando su uso en Child C.

Eutimizantes

Los estabilizadores del ánimo en pacientes con demencia podrían ayudar a controlar la agitación y agresividad. Los más utilizados son ácido valproico (AV) y lamotrigina. El AV puede provocar efectos extrapiramidales como temblor, agravando la EP y otros trastornos del movimiento. En casos de cardiopatía es seguro el uso de AV, mientras que lamotrigina puede producir arritmias. En cuanto a ganancia de peso, en orden de mayor a menor: AV > carbamacepina > lamotrigina, mientras topiramato se asocia a baja de peso e inhibición del apetito. En insuficiencia renal moderada, es seguro AV, aunque precisa ajuste de dosis en casos graves. Lamotrigina, de excreción renal, requiere reducción de dosis en casos moderados. AV y lamotrigina son dializables, pudiendo administrarse en hemodiálisis. En hepatopatías está contraindicado AV, mientras lamotrigina requiere ajuste de dosis en Child B y C.

Conclusiones

La satisfacción de necesidades básicas, control de procesos médicos intercurrentes, adaptación progresiva al entorno, uso de fármacos específicos para demencia, formación del cuidador, y asesoramiento y apoyo continuo al paciente y cuidador, son las herramientas más poderosas para prevenir y manejar los síntomas psiquiátricos. Debe establecerse el síntoma primario o más desestabilizador, y siempre la primera aproximación debe ser de tipo no farmacológica. En casos de peligro o sufrimiento mayor considerar uso de fármacos en forma individualizada.

Debe evaluarse la capacidad y voluntad del cuidador y la institución para colaborar en medidas ambientales fáciles de implementar. A mayor capacidad y compromiso del cuidador y/u organización, utilización de medidas ambientales, implantación de programas de estimulación y empleo de terapias no farmacológicas, el manejo será más fácil, requiriéndose menor uso de fármacos y teniendo menor incidencia de complicaciones indeseadas.

Referencias

1. Olazarán-Rodríguez J, Agüera-Ortiz LF, Muñiz-Schwochert R. Síntomas psicológicos y conductuales de la demencia. *Rev Neurol* 2012;55(10):598-608.
2. Arroyo-Anlló EM, Torres Pereira J, Castañeda Alegre JC. Agitación/agresividad en la demencia de tipo Alzheimer. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2001;36(3):156-62.
3. Velázquez-Navarrete EJ, Cervilla J. Evidencias biológicas de depresión en la enfermedad de Alzheimer: la necesidad de nuevos fenotipos depresivos. *Viguera Editores SL* 2010. *Psicogeriatría* 2010;2(3):129-37.
4. Angora-Canego R, Esquinas-Requena JL, Agüera-Ortiz LF. Guía de selección de psicofármacos en el anciano con patología médica concomitante. *Psicogeriatría* 2012;4(1):1-19.
5. Guerra-Cazorla LM, Sánchez-Pastor L, Navío-Acosta M, Agüera-Ortiz LF. Antidepresivos y deterioro cognitivo en el anciano. *Psicogeriatría* 2010;2(4):201-6.

Manejo no farmacológico de las demencias: diada persona con demencia-cuidador familiar

Jean Gajardo

Introducción

La demencia es una condición de salud dinámica, que desafía constantemente la adaptación de la persona y su entorno familiar. Ante las múltiples necesidades que las personas con demencia (PcDem) y sus cuidadores familiares (CF) pueden presentar, las intervenciones no farmacológicas (INF) se han establecido progresivamente como una posibilidad de aportar a la calidad de vida de esta diada.

Las INF son un conjunto de modalidades terapéuticas basadas en elementos personales, ambientales y comunitarios, que buscan beneficiar los ámbitos psicológicos, conductuales y sociales de la diada, en pos de una mejor calidad de vida y la maximización de la función y participación en el contexto de los déficits presentes y usualmente progresivos de las demencias. Ejemplos de INF son la estimulación cognitiva, el entrenamiento y apoyo a cuidadores, la estimulación sensorial, el ejercicio y la actividad física, las actividades personalizadas y la terapia ocupacional, la adaptación del ambiente físico y la comunicación, psicoterapia, uso de música y actividades artísticas, por mencionar algunas.

A partir de la evidencia y recomendaciones de buenas prácticas en demencia, se han referido acciones esenciales para su abordaje: identificar etapa y progresión, realizar evaluación cognitiva y funcional, realizar evaluación de síntomas neuropsiquiátricos, elaborar plan de manejo de síntomas neuropsiquiátricos, evaluar síntomas depresivos, realizar consejería sobre aspectos legales y de seguridad, realizar consejería sobre conducción de automóviles, cuidado paliativo y directrices anticipadas de cuidado, educación y capacitación a cuidadores. Dichas acciones se relacionan directamente con intervenciones psicosociales que posibiliten a la PcDem y su entorno familiar vivir de la mejor manera posible a pesar del diagnóstico de demencia. Este capítulo busca entregar elementos globales sobre teoría, características y recomendaciones de uso del abordaje no farmacológico en demencias, considerando tanto a la persona con demencia como su cuidador familiar.

Consideraciones generales

El planteamiento de marcos teóricos de base al diseño y evaluación de intervenciones no farmacológicas son necesarios su adecuada formulación. Las teorías

de bases permiten definir componentes y áreas de resultados esperados. Debe recalarse que las INF deben responder a objetivos centrados en la diada y delimitar de manera clara las potenciales respuestas no deseadas de su aplicación. De igual modo, al igual que cualquier modalidad terapéutica, las INF debiesen plantearse considerando la información disponible de sus beneficios esperados en comparación con la no intervención, otorgando pertinencia y ajuste centrado en las personas. Las INF deben considerarse una acción personalizada, abordando problemas y necesidades según la diada PcDem-CF.

El supuesto teórico de base para toda INF es la relación interdependiente entre la persona con demencia, su ambiente físico-social y las características del cuidador(a) familiar. Puede referirse algunas teorías de frecuente uso en el planteamiento de INF, entre las que se encuentran:

Persona con demencia

- a) Modelo ecológico de presión ambiental (Lawton, 1973). Plantea la relación entre capacidades del sujeto y las demandas que el ambiente genere hacia él. Si los elementos ambientales superan las capacidades personales, o por el contrario, no generan desafío, se establecerá un área de discomfort y disrupción conductual.
- b) Reducción del umbral de estrés (Volicer, 2003). Plantea que la persona con demencia presentaría un umbral menor de tolerancia al estrés interno y externo, por lo que su potencial de adaptación y respuesta a necesidades se vería interferida.
- c) Necesidades insatisfechas (Cohen-Mansfield, 2001). Plantea que la PcDem presenta dificultades en el reconocimiento y expresión de necesidades fisiológicas y de seguridad (hambre, sed, temor, aburrimiento, etc), y puede expresarlas a través de conducta disruptivas o una interacción inadecuada con su entorno.

Cuidador familiar

Existen teorías que orientan los procesos de cambio en las personas, particularmente en situaciones relacionadas con salud. Pueden referirse el Modelo de Creencias en Salud (Rosenstock, 1974), la Aproximación del Proceso de Acción en Salud (Schwarzer, 2008), la Teoría de Acción Razonada (Ajzen y Fishbein, 1980) y Teoría del Comportamiento Planeado (Ajzen y Madden, 1986). De manera específica a demencia, Gitlin y Rose (2015), plantean Niveles de Preparación (del inglés *readiness*), a través de una jerarquía de etapas de nivel de apresto para ejercer el apoyo y cuidado, determinados por el grado de aceptación y conocimiento de la patología, y la disposición a buscar nuevas soluciones a los problemas cotidianos. Cada etapa determinará actividades de capacitación y educación particulares. La Tabla 1 describe de modo global cada etapa.

Tabla 1. Etapas de preparación de cuidadores familiares de personas con demencia	
Etapa	Características
1 Pre-contemplación	Entienden los síntomas como intencionados por parte de la persona. No comprende el impacto de sí mismo(a) o el ambiente en las conductas y estados de ánimo del familiar con demencia. Explica la enfermedad como un castigo o una consecuencia de dinámicas familiares. Niega la enfermedad o la atribuye a vejez.
2 Contemplación	Reconoce el problema e intenta entenderlo. Visualiza necesidad de cambio de sus estrategias. Inicia la problematización sobre las conductas propias, estilos de comunicación, etc. Carece de conocimiento suficiente para comprender la patología.
3 Preparación	Refiere una clara necesidad y voluntad de hacer algo. Solicita mayor información y en mayor profundidad. Logra comprender los factores involucrados en las conductas del familiar y sus relaciones. Busca soluciones a los problemas y necesidades percibidas. Comprende que las soluciones y cambios son dinámicos y personalizados.
4 Acción/Mantenimiento	Modifica de forma fluida su conducta, comunicación y el ambiente de su familiar con demencia para obtener resultados. Evalúa sus acciones según los cambios observados, considerando la relación entre persona y ambiente. Evidencia una mayor sensación de control y autoeficacia. El ensayo-error en situaciones desafiantes es visto como una herramienta y no como una carga.
Fuente: Adaptado de Gitlin y Rose, 2015.	

Intervenciones dirigidas a personas con demencia

A nivel de la persona con demencia, las INF buscan beneficios en áreas como la funcionalidad en actividades de la vida diaria, la cognición, síntomas neuropsiquiátricos, calidad de vida y eventos adversos o riesgos ambientales, entre otros. A continuación, se describen algunas modalidades utilizadas con frecuencia.

a) Estimulación cognitiva

Se basa en la provisión de instancias que demanden la utilización de funciones cognitivas por parte del individuo. Se recomienda su modalidad grupal y con base en modelos ecológicos que sitúen las demandas cognitivas en los escenarios cotidianos que tengan correlato con la historia de las PcDem. Se enfoca mayormente a demencias en progresión leve y moderada.

b) Ejercicio físico

Se ha referido al ejercicio y la actividad física como primera línea de abordaje no farmacológico en demencias, con beneficios en aspectos de funcionalidad física, actividades diarias, emocionales y de regulación conductual, entre otros, particularmente en etapas de progresión leve y moderada.

c) Reminiscencia

Involucra aspectos cognitivos y de comunicación. Se basa en la evocación de información biográfica de los sujetos, promoviendo el ajuste emocional y la interacción con los demás. Sugerido en demencias de progresión leve y moderada.

d) Validación

Involucra aspectos emocionales y de la comunicación. Se basa en la aceptación de la realidad percibida por el sujeto como base para el establecimiento de vínculos y para la modificación de las conductas. Sugerido en etapas de progresión moderada y severa.

e) Orientación a realidad

Involucra aspectos cognitivos y emocionales. Se basa en la satisfacción de necesidades de información personal y de la realidad temporal y espacial en que solicite la PcDem. Se sugiere en etapas de progresión leve y moderada.

f) Adaptación del ambiente

Implica la modificación de las características del ambiente físico, ajustando las demandas cognitivas y físicas que el ambiente presente para las personas, promoviendo su participación independiente, segura y satisfactoria. Sugerido en etapas de progresión leve, moderada y avanzada.

g) Actividades personalizadas y uso de la ocupación

Se basa en la prescripción de actividades personalizadas según la biografía, capacidades remanentes y cultura de la PcDem, con el propósito de promover su participación, interacción y el ajuste de sintomatología neuropsiquiátrica. Sugerido en etapas de progresión leve y moderada.

h) Estimulación sensorial

Supone la deprivación progresiva de la PcDem de elementos de estimulación ambiental que le informen a través de los sentidos sobre la realidad. Luego, busca entregar información por medio de canales sensoriales para evocar emociones positivas y favorecer la interacción. Sugerido en etapas de progresión moderada y avanzada.

i) Música

Se basa en el involucramiento de la PcDem en actividades con base musical, como oír canciones, tocar instrumentos musicales o participar en actividades de expresión corporal. Se sugiere en etapas de progresión leve, moderada y severa.

Intervenciones dirigidas al cuidador(a) familiar

Buscan beneficios en la percepción de carga, autoeficacia en el rol del cuidador, el nivel de preparación para el cuidado, la adaptación y respuesta a los desafíos de la vida diaria, síntomas depresivos y ansiosos, entre otros.

a) Servicios de respiro

Se basa en la provisión de apoyo formal domiciliario y en centros de día, que posibiliten a los CF contar con tiempo protegido para descanso y llevar a cabo otras actividades no vinculadas al cuidado de su familiar con demencia.

b) Orientación en el uso de otros recursos comunitarios de apoyo

Involucra la referencia de los CF a los profesionales u oficinas para obtener información sobre recursos sociales existentes, sean o no relacionados en específico con demencia. Supone que los CF restringen de manera importante su participación social, lo que limita su posibilidad de actualización y acceso a recursos comunitarios.

c) Información y educación

Implica la entrega de información para aumentar la comprensión sobre las características de la patología y temas asociados.

d) Capacitación y entrenamiento

Implica la intervención individual y/o grupal para el desarrollo de habilidades que permitan el manejo de situaciones desafiantes y neuropsiquiátricos, así como en estrategias para promover el vínculo, comunicación y participación en actividades y situaciones de la vida diaria

e) Grupos de apoyo y psicoeducación

Implica el uso de técnicas cognitivo-conductuales para manejo de estrés y emociones, y resolución de problemas, para la promoción de bienestar, reducción de pensamientos disfuncionales, y regulación de síntomas depresivos y ansiosos.

Manejo de síntomas neuropsiquiátricos

Los síntomas neuropsiquiátricos (SNP) constituyen un factor relevante en alteración de la calidad de vida y de la sensación de baja autoeficacia en el cuidado ejercido por parte de cuidadores familiares, por ende, su prevención y abordaje adecuado y oportuno constituyen una intervención importante a realizar por los equipos de salud. La aparición y manejo apropiado de SNP responde a una lógica de relaciones de distintos factores personales y ambientales. Kales, Gitlin & Lyketsos (2015), proponen un modelo relacional entre la persona, el ambiente y cuidador informal que intenta explicar la aparición de SNP (Figura 1).

Conclusiones

El abordaje no farmacológico de las demencias constituye un área con importante potencial para brindar un tratamiento pertinente a las necesidades de personas con demencia y sus cuidadores familiares. Estas intervenciones deben implementarse de manera personalizada apuntan a promover una mejor adaptación al vivir con demencia, a través de la modulación sintomatológica, la capacidad de enfrentamiento de situaciones desafiantes, el ajuste del ambiente y la

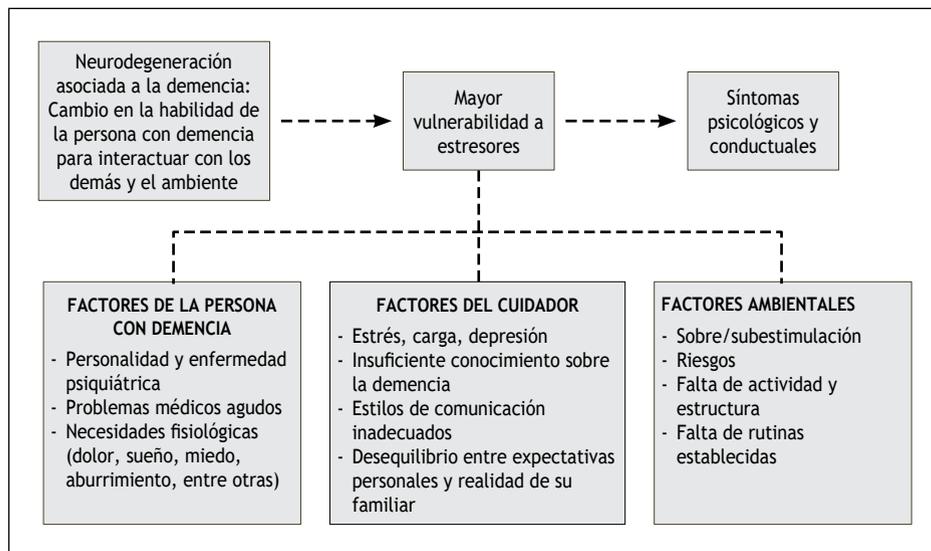


Figura 1. Modelo relacional de generación de síntomas neuropsiquiátricos en personas con demencia. Fuente: Adaptado de Kales, Gitlin & Lyketsos, 2015. Traducción propia.

optimización de la interacción y comunicación, entre otros. Actualmente, estas modalidades de tratamiento no forman parte de las prestaciones de apoyo al diagnóstico de demencia, estableciendo una brecha importante para un tratamiento de calidad de esta condición de salud.

Referencias

1. Zeisel J, Reisberg B, Whitehouse P, Woods R, Verheul A. Ecopsychosocial Interventions in Cognitive Decline and Dementia: A New Terminology and a New Paradigm. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* [Internet]. 2016; Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/27284206>
2. Prince M, Comas-Herrera A, Knapp M, Guerchet M, Karagiannidou M. *World Alzheimer report 2016: improving healthcare for people living with dementia: coverage, quality and costs in the future*. London; 2016.
3. Aguirre E, Woods RT, Spector A, Orrell M. Cognitive stimulation for dementia: a systematic review of the evidence of effectiveness from randomised controlled trials. *Ageing Res Rev* [Internet]. 2013;12(1):253-62. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/22889599> [citado el 14 de agosto de 2014].
4. Woods B, Spector A, Orrell M, Davies S. Reminiscence therapy for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005. 2005;(2).
5. Neal M, Barton Wright P. Validation therapy for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(3).
6. Neville C, Beattie E, Fielding E, MacAndrew M. Literature review: use of respite by carers of people with dementia. *Health Soc Care Community* [Internet]. 2015;23(1):51-63. Disponible en: <http://ezproxy.uow.edu.au/login?url=http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=rzh&AN=103921927&site=ehost-live>
7. Santos RL, Barroso M, Brasil D, Dourado M. Intervenções de grupo para sobrecarga de cuidadores de pacientes com demência: uma revisão sistemática. *Rev Psiquiatr Clínica*. 2011;38(4):161-7.
8. Lopes L, Cachioni M. Intervenções psicoeducacionais para cuidadores de idosos com demência: uma revisão sistemática. *J Bras Psiquiatr*. 2012;61(14):252-61.
9. Gitlin LN, Rose K. Impact of caregiver readiness on outcomes of a nonpharmacological intervention to address behavioral symptoms in persons with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* [Internet]. 2015;80(2):345-67. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/gps.4422>
10. Gitlin LN, Marx K, Stanley IH, Hodgson N. Special Issue: 2015 WHCoA: Translating Evidence-Based Dementia Caregiving Interventions into Practice: State-of-the-Science and Next Steps. *Gerontologist*. 2015;0(0):1-17.
11. Kales HC, Gitlin LN, Lyketsos CG. Assessment and management of behavioral and psychological symptoms of dementia. *Br Med J*. 2015;350:1-16.

12. Gitlin L, Winter L, Dennis M, Hodgson N, Hauck W. Targeting and managing behavioral symptoms in individuals with dementia: A randomized trial of a nonpharmacological intervention. *J Am Geriatr Soc.* 2010;58(8):1465-74.
13. Olazarán J, Reisberg B, Clare L, Cruz I, Peña-Casanova J, Del Ser T, et al. Nonpharmacological therapies in Alzheimer's disease: a systematic review of efficacy. *Dement Geriatr Cogn Disord* [Internet]. 2010;30(2):161-78. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20838046> [citado el 25 de julio de 2014].
14. Oyebode JR, Parveen S. Psychosocial interventions for people with dementia: An overview and commentary on recent developments. *Dementia* [Internet]. 2016; Disponible en: <http://dem.sagepub.com/cgi/doi/10.1177/1471301216656096>.
15. Patel B, Perera M, Pendleton J, Richman A, Majumdar B. Psychosocial interventions for dementia: from evidence to practice. *Adv Psychiatr Treat.* 2014;20(5):340-9.

Introducción

Actualmente no existe un tratamiento capaz de detener o revertir la progresión de las demencias. Sin embargo, el manejo farmacológico ha demostrado no sólo ser efectivo en la mantención de las capacidades cognitivas residuales, funcionalidad e independencia de los pacientes con demencia, sino que también juega un rol importante en mitigar las manifestaciones neuropsiquiátricas, las cuales a menudo son difíciles de controlar. Dada la relevancia del manejo farmacológico, esta revisión tiene por objetivo mostrar la gamma de alternativas farmacológicas disponibles para manejar síntomas cognitivos y alteraciones neuropsiquiátricas en personas con demencias. Esta revisión no pretende endosar alguna recomendación específica de tratamiento, sino que, en base a la evidencia y nuestra experiencia clínica, pretende entregar la información necesaria para orientar al clínico en la selección del fármaco más adecuado para cada paciente y determinar el momento más oportuno para iniciar o terminar el tratamiento. Para asegurar el éxito terapéutico es fundamental evitar la aparición de reacciones adversas e interacciones farmacológicas, y demandan al clínico mantener una conducta vigilante¹.

Para efectos prácticos, separamos el manejo farmacológico para las demencias en tres grupos. El primero corresponde a fármacos cuya indicación primaria es el manejo de las demencias, y han sido licenciado por diversas agencias internacionales para tal uso. Este grupo de fármacos, que incluyen los anticolinesterásicos y antagonistas de los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA), han demostrado su efectividad y seguridad, y habitualmente son prescritos por largos periodos de tiempo (meses o años). El segundo grupo está destinado para el manejo de manifestaciones neuropsiquiátricas, entre las cuales destacan las alteraciones del ánimo, agitación e insomnio, que emergen habitualmente durante el curso de la enfermedad y causan de sobrecarga a familiares y cuidadores. Finalmente, están los medicamentos ‘misceláneos’ que, aunque son usados para otras condiciones, a menudo son prescritos a pacientes con demencias. Ejemplos de estos son la cerebrolisina, los suplementos vitamínicos y ginkgo biloba.

Medicamentos específicos para el tratamiento de las demencias

Anticolinesterásicos

Mediante el incremento de la disponibilidad de acetilcolina en el espacio sináptico, los inhibidores de la acetilcolinesterasa mejoran la transmisión colinérgica de las proyecciones corticales fronto-basales. Debido a que estas proyecciones son tempranamente afectadas en la enfermedad de Alzheimer (EA) y juegan un rol específico en el procesamiento de la memoria episódica y atención, los anticolinesterásicos contribuirían a la mejoraría de parte de los déficits cognitivos característicos de esta enfermedad. Tres anticolinesterásicos están actualmente disponible en Chile². Donepezilo es un inhibidor altamente específico de la acetilcolinesterasa central, con mínimo efecto en la colinesterasa periférica, y por lo tanto, presentaría menos efectos adversos; Rivastigmina, que aparte de acetilcolinesterasa, inhibe la butirilcolinesterasa; Galantamina, que es un inhibidor selectivo y competitivo de la acetilcolinesterasa, podría además, potenciar su efecto mediante la modulación de receptores nicotínicos. La importancia de estas propiedades adicionales no se siempre se reflejan en la práctica clínica, y no existen diferencias sustanciales en la eficacia de estos medicamentos. Sin embargo, mientras que algunas personas con demencia pueden presentar marcados efectos adversos a uno de los anticolinesterásicos, otros pueden responder de manera exitosa. Estas diferencias individuales justificarían el cambio de molécula cuando no se logran las mejorías deseadas o cuando los efectos adversos son incontrolables.

Las indicaciones formales de estos medicamentos incluyen la enfermedad de Alzheimer (EA) leve a moderada (*Mini-Mental State Examination* (MMSE) < 26 a MMSE > 10). En los Estados Unidos, esta indicación se extiende a casos con EA severa (MMSE < 10)³. Otras demencias en que los anticolinesterásicos demuestran utilidad son la demencia con cuerpos de Lewy y demencia vascular mixta (proceso neurodegenerativo en combinación con enfermedad cerebro vascular), y demencia asociada a la enfermedad de Parkinson⁴. La Tabla 1 indica detalles para cada uno de estos medicamentos. Debido a que este grupo de medicamentos puede incrementar el tono vagal, se debe tener especial precaución en pacientes con enfermedad del nodo sinusal, con bloqueos aurículo-ventricular, enfermedad obstructiva pulmonar, retención urinaria y en pacientes con antecedente de úlcera péptica. Del mismo modo, debe vigilarse de cerca las posibles interacciones con otros medicamentos, tales como digoxina y beta-bloqueadores.

Antagonistas de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA)

La memantina (Tabla 1) es el único representante de este grupo y actúa como un antagonista no competitivo de baja a moderada afinidad de los re-

ceptores NMDA, bloqueando de esta manera la excitotoxicidad asociada con la neurotransmisión anormal de glutamato, pero al mismo tiempo manteniendo la neurotransmisión fisiológica. Mientras existe un amplio consenso y evidencia para su uso en la EA moderada a severa (MMSE < 20 a 0)⁵, no existe suficiente evidencia para su uso en casos leves⁶ o en casos con demencias frontotemporales⁷. Sin embargo, aunque memantina no está actualmente licenciada para el uso en otras demencias, ha demostrado beneficios en pacientes con demencia con cuerpos de Lewy⁸. En general, el uso de memantina es bastante seguro y presenta un bajo perfil de efectos adversos, siendo cefalea, diarrea o mareos los más frecuentemente reportados. Debe tenerse especial precaución en pacientes con epilepsia y podría requerir ajuste y monitoreo en personas con insuficiencia renal crónica avanzada.

Tabla 1. Posología de los fármacos antidemenciantes

Fármaco	Presentación	Dosis ¹	Administración ²
Donepezil	Tabletas	Iniciar 5 mg e incrementar después de un mes a 10 mg	Dosis única diaria en la tarde-noche
Rivastigmina	Tableta y parches	Tabletas: iniciar 1,5 mg dos veces al día e incrementar dosis cada dos semanas, hasta un máximo de 6 mg dos veces al día. Parches: Iniciar con 4,6 mg cada día; la dosis se puede incrementar cada mes hasta alcanzar la dosis máxima de 9,9 mg	Tabletas: una en la mañana y otra en la noche, con comidas. Parches cutáneos: aplicar en zonas lampiñas, tales como brazos, pecho, espalda. La ubicación del parche debe alternarse diariamente, a la misma hora
Galantamina	Cápsulas de liberación prolongada (8 y 16 mg)	Iniciar 8 mg día por medio y, luego de una semana, incrementar a una dosis diaria. Después de un mes incrementar a la dosis máxima de 16 mg al día	Una cápsula en la mañana
Memantina	Tabletas y líquida	Iniciar 5 mg cada día e incrementar semanalmente hasta alcanzar la dosis máxima de 20 mg por día	A cualquier hora, pero siempre a la misma hora

¹No repetir la dosis al día siguiente en caso de olvido de una dosis. ²Observar presencia de efectos adversos durante el inicio o incremento de dosis. Anticolinesterásicos: anorexia, náusea, diarrea, dolores abdominales y cólicos, cefalea, mareos, insomnio, fatiga. Reacciones cutáneas con los parches. Precaución en pacientes con alteraciones cardíacas, hepáticas, pulmonares o renales. Memantina: cefalea, mareos, constipación, disnea, hipertensión arterial. Precaución en pacientes con epilepsia, insuficiencia renal avanzada.

Anticolinesterásicos y memantina: decisiones terapéuticas

No existe una manera fidedigna para predecir el éxito terapéutico a priori. Sin embargo, como observación general, los casos que muestran un efecto positivo al tratamiento anticolinesterásico durante los primeros 2 a 5 meses, y que tienen un MMSE más alto al inicio o un menor tiempo entre el diagnóstico y el inicio de la terapia, tienden a tener mejores resultados en el largo plazo⁹. En relación a la discontinuación del tratamiento, evidencia obtenida de un ensayo clínico con donepezilo¹⁰ muestra que los beneficios de la terapia pueden persistir después de un año de tratamiento, por lo tanto, no está definido el plazo máximo de duración del tratamiento. De hecho, debido a que el déficit colinérgico es mayor en estados más avanzados de demencia, se ha sugerido que dosis más altas de anticolinesterásico podrían ser beneficiosas en casos con enfermedad de EA moderada o avanzada. De acuerdo con esta hipótesis, algunos ensayos clínicos han de hecho demostrado la efectividad y tolerabilidad de altas dosis de donepezilo (23 mg al día) en esos casos¹¹.

En relación a la combinación de anticolinesterásico con memantina, existen resultados mixtos. Mientras algunos estudios muestran un efecto sinérgico¹², otros estudios no logran mostrar tal efecto¹⁰. En acuerdo con este último punto, un metaanálisis que incluyó 14 estudios aleatorios no logró demostrar un beneficio en funciones cognitivas, síntomas psiquiátricos o actividades de la vida diaria¹³. Sin embargo, el análisis de subgrupos evidenció que aquellos casos con EA moderada a severa podrían evidenciar alguna mejoría en la sintomatología neuropsiquiátrica. Por lo tanto, existe evidencia limitada para generalizar el uso combinado anticolinesterásicos y memantina, y debe valorarse caso a caso.

Medicamentos usados para el manejo de síntomas neuropsiquiátricos

Las alteraciones neuropsiquiátricas que emergen durante el curso de las demencias son comunes, altamente disruptivas y difíciles de controlar. Aunque estas manifestaciones son más floridas en demencias frontotemporales¹⁴, estas pueden ocurrir en todos los subtipos de demencias. Detalle de cada uno de estos fármacos son tratados en el Capítulo 22.

Medicamentos misceláneos usados para el manejo de las demencias

Existe una diversidad de terapias que pueden agruparse dentro esta categoría. Los suplementos de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 han sido sugeridos ser beneficiosos para personas con deterioro cognitivo leve o demencia. Sin embargo,

a pesar del bajo perfil de reacciones adversas y potencialmente beneficios en las actividades de la vida diaria que se han observado en algunos pacientes, no existe evidencia contundente para recomendar su uso en forma rutinaria¹⁴. Otros preparados que pudiesen prescribirse para las demencias, tal como melatonina, fosfatidilserina, carecen igualmente de evidencia sólida¹.

El uso rutinario de vitamina B₁₂ (cobalamina), sus compuestos asociados como el folato (vitamina B₉), homocisteína y ácido metilmalónico, otras vitaminas Bs o vitamina D no demuestran mayores beneficios, a menos que exista evidencia de alguna carencia vitamínica específica¹. Mención especial requiere el uso de vitamina E. Aunque estudios iniciales sugirieron un efecto beneficioso en casos con demencia leve o deterioro cognitivo leve, la evidencia actual no recomienda el uso de la vitamina E en demencia¹⁵, el cual en altas dosis (> 400 UI diarias), puede asociarse a un incremento de la mortalidad¹⁶.

Ginkgo biloba (EGb 761) es un derivado herbáceo que es ampliamente usado en Europa para el manejo de trastornos cognitivos. Aunque los estudios muestran respuestas variables, los ensayos clínicos sugieren una asociación directa entre la dosis y el beneficio clínico, demostrando que dosis mayores a 120 mg/día, e incluso tan altas como 240 mg/día, dividido en tres dosis de 80 mg, son capaces de generar algún beneficio modesto en las funciones cognitivas de los pacientes EA, demencia vascular y demencia mixta¹⁷. Los efectos positivos son evidentes después de un mes de iniciado el tratamiento, y en casos con EA leve a moderado pudiera haber, además, una mejoría en la funcionalidad y síntomas neuropsiquiátricos¹⁸. Ginkgo biloba presenta un bajo perfil de efectos adversos, pero debido al riesgo de hemorragias, debe tenerse especial precaución en personas con antecedentes de discrasias sanguíneas o que estén cursando tratamiento anticoagulante, antiagregante plaquetarios o antiinflamatorios no esteroidales¹⁹.

Desde hace una década que cerebrolysin está disponible en nuestro medio como una opción terapéutica para el manejo de las demencias, particularmente la EA². Este fármaco, que debe ser administrado vía parenteral, está compuesto de polipéptidos de bajo peso molecular derivados del cerebro porcino y presentaría propiedades farmacodinámicas similares a los factores neurotróficos endógenos²⁰. Aunque los mecanismos bioquímicos bajo los cuales actúa no han sido completamente dilucidados, evidencia basada en un metaanálisis de seis ensayos clínicos doble-ciego y aleatorios, muestra beneficios hasta seis meses después de iniciado el tratamiento en la función cognitiva y el funcionamiento global en personas con EA moderada a severa²¹. La mayoría de los ensayos usaron 20 infusiones de 30 ml/día durante un mes, distribuidas en 5 dosis por semana. El reporte de efectos adversos que más frecuentemente afectó al grupo activo fue cefalea, hiperhidrosis y vértigo. Efectos adversos más serios que ameritan discontinuación del tratamiento ocurrió en el 4,2% de los casos y no fue estadísticamente diferente

de los ocurridos en el grupo placebo (*Odds ratio* 0,86). De manera similar a la EA, existe evidencia que muestran mejorías cognitivas y en el funcionamiento global en personas con demencia vascular leve a moderada²².

Temas pendientes y conclusiones

Hemos abordado las alternativas terapéuticas farmacológicas comúnmente usadas para el manejo sintomático de las demencias, y es evidente que ninguna de las terapias puede satisfactoriamente evitar la progresión de la enfermedad. La batalla contra las demencias, en particular contra la EA, está lejos de ser batida. Como muestra de ello, recientemente fue anunciada la cancelación del estudio fase III de solanezumab, un anticuerpo dirigido contra péptido amiloide, que demostró ser ineficaz en mejorar los déficits cognitivos de personas con EA inicial²³. Este fracaso se suma a la larga lista de más de doscientos ensayos clínicos cancelados por la falta de beneficios²⁴. A pesar de ello, la terapia farmacológica sintomática, sumado a medidas no-farmacológica comentadas en otra sección de esta serie, constituyen los pilares fundamentales del manejo actual de las demencias. Los desafíos actuales estriban no sólo en encontrar las drogas capaces de modificar la biología de la enfermedad, sino que, además, utilizarlas dentro de una ventana terapéutica pre-sintomática. En ese sentido, la identificación de biomarcadores y el seguimiento a largo plazo de personas asintomáticas con alto riesgo de desarrollar demencia, constituyen áreas de intensa investigación que siembran la esperanza de encontrar un blanco terapéutico capaz de detener, o al menos disminuir, la progresión de estas condiciones devastadoras.

Referencias

1. Lipton AM, Marshall CD. The common sense guide to dementia for clinicians and caregivers. New York, NY: Springer; 2013. xxi, 206 p. p.
2. Instituto de Salud Pública de Chile. Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos 2016 [Available from: <http://registrosanitario.ispch.gob.cl>].
3. Schwarz S, Froelich L, Burns A. Pharmacological treatment of dementia. Current opinion in psychiatry. 2012;25(6):542-50.
4. Rodda J, Carter J. Cholinesterase inhibitors and memantine for symptomatic treatment of dementia. BMJ (Clinical research ed). 2012;344:e2986.
5. Versijpt J. Effectiveness and cost-effectiveness of the pharmacological treatment of Alzheimer's disease and vascular dementia. Journal of Alzheimer's disease: JAD. 2014;42 Suppl 3:S19-25.

6. Schneider LS, Dagerman KS, Higgins JP, McShane R. Lack of evidence for the efficacy of memantine in mild Alzheimer disease. *Archives of neurology*. 2011;68(8):991-8.
7. Boxer AL, Knopman DS, Kaufer DI, Grossman M, Onyike C, Graf-Radford N, et al. Memantine in patients with frontotemporal lobar degeneration: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2013;12(2):149-56.
8. Aarsland D, Ballard C, Walker Z, Bostrom F, Alves G, Kossakowski K, et al. Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet Neurology*. 2009;8(7):613-8.
9. Popp J, Arlt S. Pharmacological treatment of dementia and mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease. *Current opinion in psychiatry*. 2011;24(6):556-61.
10. Howard R, McShane R, Lindsay J, Ritchie C, Baldwin A, Barber R, et al. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *The New England journal of medicine*. 2012;366(10):893-903.
11. Farlow MR, Salloway S, Tariot PN, Yardley J, Moline ML, Wang Q, et al. Effectiveness and tolerability of high-dose (23 mg/d) versus standard-dose (10 mg/d) donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease: A 24-week, randomized, double-blind study. *Clinical therapeutics*. 2010;32(7):1234-51.
12. Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonald S, Gergel I. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *Jama*. 2004;291(3):317-24.
13. Tsoi KK, Chan JY, Leung NW, Hirai HW, Wong SY, Kwok TC. Combination Therapy Showed Limited Superiority Over Monotherapy for Alzheimer Disease: A Meta-analysis of 14 Randomized Trials. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2016;17(9):863.e1-8.
14. Burckhardt M, Herke M, Wustmann T, Watzke S, Langer G, Fink A. Omega-3 fatty acids for the treatment of dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. 2016; (4). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009002.pub3/abstract> <http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/14651858.CD009002.pub3/asset/CD009002.pdf?v=1&t=it2lg39c&s=2688b403f10c8a778d4f183ef0e1f0b69501bfca>.
15. Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, Bennett D, Doody R, Ferris S, et al. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *The New England journal of medicine*. 2005;352(23):2379-88.
16. Miller ER, 3rd, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Annals of internal medicine*. 2005;142(1):37-46.
17. Weinmann S, Roll S, Schwarzbach C, Vauth C, Willich SN. Effects of Ginkgo biloba in dementia: systematic review and meta-analysis. *BMC geriatrics*. 2010;10:14.
18. Herrschaft H, Nacu A, Likhachev S, Sholomov I, Hoerr R, Schlaefke S. Ginkgo biloba extract EGb 761® in dementia with neuropsychiatric features: A randomised, placebo-controlled trial to confirm the efficacy and safety of a daily dose of 240 mg. *Journal of psychiatric research*. 2012;46(6):716-23.

19. Diamond BJ, Bailey MR. Ginkgo biloba: indications, mechanisms, and safety. *Psychiatr Clin North Am.* 2013;36(1):73-83.
20. Plosker GL, Gauthier S. Cerebrolysin: a review of its use in dementia. *Drugs & aging.* 2009;26(11):893-915.
21. Gauthier S, Proano JV, Jia J, Froelich L, Vester JC, Doppler E. Cerebrolysin in mild-to-moderate Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Dementia and geriatric cognitive disorders.* 2015;39(5-6):332-47.
22. Chen N, Yang M, Guo J, Zhou M, Zhu C, He L. Cerebrolysin for vascular dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet].* 2013; (1). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008900.pub2/abstract> <http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/14651858.CD008900.pub2/asset/CD008900.pdf?v=1&t=it2lgboz&s=fa9de498aca5811a2727fde8f6341f16db03cabf>.
23. Hawkes N. Sixty seconds on... solanezumab. *BMJ (Clinical research ed).* 2016;355:i6389.
24. Dolgin E. How to defeat dementia. *Nature.* 2016;539(7628):156-8.

Reflexiones éticas y aproximación clínica a los cuidados de fin de vida en caso de demencias

Ángela Arenas
Andrea Slachevsky

Introducción

Al igual que en otros trastornos neuropsiquiátricos, las demencias plantean situaciones de complejidad ética porque conducen al paciente a una progresiva pérdida de autonomía durante el curso de la enfermedad. En este sentido, se reflexiona sobre los cuidados de fin de vida.

En la actualidad, no existen tratamientos curativos para las demencias, por lo que según recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud, los cuidados paliativos deberían aplicarse desde las primeras etapas de estas enfermedades crónicas y letales¹. Las demencias disminuyen la esperanza de vida con un riesgo de muerte dos a cuatro veces mayor comparado a personas sin la enfermedad de similar edad² (Figura 1). Por tanto, en demencia parece ser adecuado diferenciar los cuidados paliativos disponibles durante todo el curso de la enfermedad y los cuidados de fin de vida³.

Por cuidados paliativos en general, se entiende “La atención y cuidado activo, integral e interdisciplinario de pacientes cuya enfermedad no responde a un tratamiento curativo a fin de mejorar su calidad de vida hasta el fin de sus días.

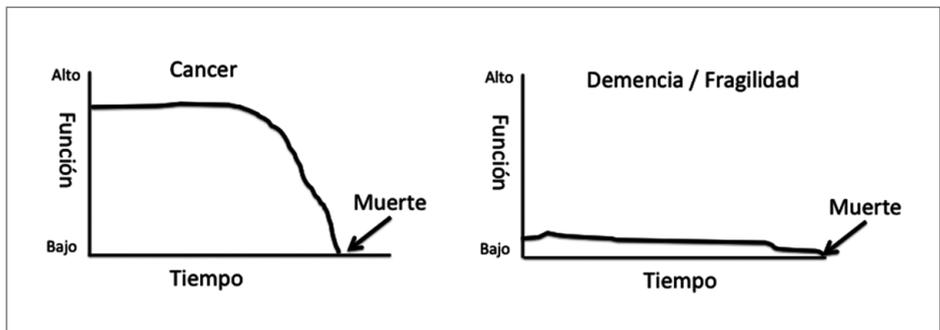


Figura 1. Trayectoria de muerte en demencia comparada con cáncer (Adaptado de (Harris, 2007)²⁶. Comparación de la evolución del grado de compromiso de la funcionalidad en el cáncer y las demencias.

Implica una atención primordial al control del dolor, de otros síntomas y de los problemas sociales, psicológicos y espirituales de la persona. Abarcan al paciente, su entorno y su familia”⁴. Dentro de estos, se puede distinguir los cuidados de fin de vida dirigidos al paciente terminal, con el objetivo de aliviar el dolor y otros síntomas angustiantes y ofrecer un sistema de soporte para ayudar a los pacientes a vivir el proceso de muerte. Sirven de soporte a la familia para hacer frente a la enfermedad y a su propio duelo; la muerte es considerada un proceso normal que no se acelera ni se retrasa⁵.

Los pacientes con demencia se enfrentan a las mismas necesidades no cubiertas que otras enfermedades terminales como el cáncer y, frecuentemente, son sometidos a intervenciones fútiles⁶. La muerte por demencia se asocia a complicaciones médicas y a un inadecuado control del dolor, sin acceso a cuidado paliativo⁷ (Tabla 1).

Las intervenciones en cuidados paliativos para ser consideradas adecuadas en su aplicación deben velar por el “bien-estar” del paciente en su propia condición y mostrar su evidencia⁸. Lo que se busca es evitar el ensañamiento terapéutico y la consecuente distanasia. El uso proporcionado de los medios terapéuticos se relaciona en general con su adecuada valoración, la que debe tener en cuenta el tipo de terapia, el grado de dificultad y el riesgo que comportan, los gastos necesarios y su posibilidad de aplicación, el resultado que se puede esperar de acuerdo a las condiciones del paciente y de sus fuerzas físicas y morales³.

En el momento en que no es posible aplicar más intervenciones terapéuticas que puedan contener la enfermedad o hacerla retroceder, cada medida que se adopte puede llegar a ser desproporcionada. Una adecuada interpretación y aplicación de la proporcionalidad terapéutica exige que, tanto los beneficios como las cargas asociadas a un tratamiento, sean evaluadas en su conjunto y ponderadas contra la razonabilidad práctica de implementar dicha terapia, dando por enten-

Tabla 1. Condiciones de muerte en demencia y principales intervenciones¹⁸

		Frecuencia
Complicaciones médicas	Neumonía	37,3%
	Episodio febril	32,2%
	Trastornos de la deglución	90,4%)
	Alimentación parenteral	29,4%
Intervenciones	Hospitalización	12,4%
	Consulta al servicio de urgencia	2,8%
	Tubos de alimentación	7,3%
	Dolor	46%

dido que se acepta la existencia de un deber moral de preservar la salud y la vida (física)⁹. Aquello que resulta proporcionado o desproporcionado para un paciente en determinada situación clínica, puede no serlo para la misma persona (u otra) en otras situaciones⁹.

En etapas finales de las demencias se suelen aplicar diferentes intervenciones y se puede discutir si constituyen un beneficio o no para el paciente: i) ventilación mecánica; ii) resucitación; iii) tratamientos de neumonías; iv) alimentación parenteral; v) hidratación. El uso de las dos primeras es infrecuente; las tres últimas intervenciones son de uso frecuente.

En este artículo, se revisa la utilidad y eticidad de la alimentación artificial, tratamiento de las neumonías y la hidratación.

Intervenciones

Alimentación artificial en caso de demencia severa

La alimentación artificial es una técnica que permite nutrir a un paciente que no puede alimentarse por vía natural. Los trastornos de alimentación y deglución son frecuentes en etapas finales de las demencias por lo que se plantea el uso de métodos de nutrición artificial vía parenteral y enteral con sondas gástricas, gastrostomías endoscópicas percutáneas o intestinales, tubos de alimentación por yeyunostomía. Estos métodos fueron desarrollados para alimentar a pacientes con enfermedades agudas y de buen pronóstico, temporalmente imposibilitados de alimentarse.

Si bien la frecuencia de uso de métodos de alimentación artificial es variable, en función del contexto, se ha reportado que aproximadamente un tercio de los pacientes con demencia avanzada institucionalizados están con tubos de alimentación, los que generalmente se instalan después de una hospitalización¹⁰. La Tabla 2 presenta los factores relacionados al uso de tubo de alimentación en demencias avanzadas. Su uso plantea dudas razonables de carácter ético: al disminuir la ingesta de alimentos y líquidos por vía oral, existe frecuentemente una preocupación del entorno por la posibilidad que el paciente experimente hambre y sed¹¹. Se asimila el no instaurar sondas de alimentación a negar la comida y los fluidos; la hidratación aparece como cuidado mínimo “moralmente requerido por estándares básicos de decencia humana”¹². Por estos motivos, las familias se resisten a suspender todo tipo de alimentación¹².

No obstante, diferentes argumentos cuestionan el uso de tubos de alimentación en demencia avanzada, denominado, hasta hace poco “alimentación forzada”¹⁰. Si bien existe aún escasa evidencia sobre los tubos de alimentación en demencias avanzadas, los estudios sugieren que su uso no prolonga de manera significativa la vida¹³. Tanto en el seguimiento de dos cohortes de pacientes con

Tabla 2. Factores asociados al uso de tubos de alimentación en demencia avanzada (adaptado de Ying, 2015)²⁵

Factores del paciente y de la familia	<p>El desconocimiento o dificultad para lidiar con el pronóstico del terminal de la demencia</p> <p>Desconocimiento de la falta de beneficio y el aumento de daño de los tubos de alimentación en la demencia avanzada</p> <p>Percepción de “inanición” sin una nutrición e hidratación artificial que podrían ser influenciada por factores culturales o religiosos</p> <p>El tiempo extra requerido para proporcionar alimentación oral</p> <p>Dinámicas sociales complejas (por ejemplo: la percepciones de las intervenciones como una representación de una atención de alta calidad)</p> <p>La falta de directivas anticipadas abordar específicamente la nutrición e hidratación artificial</p>
Factores clínicos	<p>Desconocimiento de la falta de beneficio y el aumento de daño de los tubos de alimentación en la demencia avanzada</p> <p>Ausencia de familiaridad con las técnicas para hacer frente a la sed y el hambre</p> <p>Evitar las discusiones difíciles o creencia de que la discusión se llevará a cabo por un médico diferente (por ejemplo: médico de familia, geriatra, radiólogo intervencionista)</p> <p>El miedo de los litigios</p>
Factores administrativos y sistémicos	<p>El tiempo extra y el personal necesarios para ayudar con la alimentación por vía oral en pacientes con demencia avanzada.</p> <p>Los incentivos financieros (por ejemplo: instituciones podrían beneficiarse financieramente de atender a pacientes con sondas de alimentación)</p>

demencia terminal¹⁴ como en un pequeño estudio clínico que comparó la supervivencia de pacientes con y sin tubo¹⁵, quedó demostrado que el uso de esta técnica no genera beneficios.

En este sentido, el soporte nutricional debe formar parte de los cuidados paliativos (mínimos) integrales siempre que su objetivo sea mantener o conseguir el estado de bienestar del paciente; en otros supuestos su aplicación podrá ser más o menos discutible dependiendo del estado del paciente y preferencias, pudiendo llegar a constituirse en una modalidad de tratamiento agresiva o desproporcionada. La nutrición parenteral en la situación de un enfermo terminal, cuando se ha descartado cualquier tratamiento con finalidad curativa, debe usarse de manera muy excepcional y con la autorización y consentimiento de su representante legal, puesto que constituye una técnica invasiva/agresiva que limita aún más la autonomía del paciente y que está sujeta a varias complicaciones, principalmente infecciosas, me-

tabólicas y las derivadas de la colocación de un catéter por vía central¹⁶. Todavía, los tubos de alimentación están frecuentemente asociados a efectos adversos (Tabla 3). Para disminuir su uso, se recomienda la capacitación de los equipos de salud¹⁷ y la educación temprana de las familias sobre las etapas de la enfermedad. La instauración de cuidados paliativos adecuados contribuye a disminuir intervenciones invasivas en pos de una atención más satisfactoria, permitiendo la “alimentación de confort” o alimentación por mano, que consiste en dar frecuentemente pequeñas cantidades de comida, sorbos de líquidos o enjuagar la boca. Este método es más confortable, permite la interacción social y evita las complicaciones asociadas al uso de sonda¹¹. También considera suspender el aporte de alimentos en las etapas terminales cuando estos causan disconfort en los pacientes¹².

Tratamiento de las neumonías en etapas terminales

Las neumonías son las causas más frecuentes de hospitalización en personas con demencias avanzadas, postración y trastornos de deglución, incluso con tratamientos antibióticos y con frecuencia la causa de muerte de pacientes¹¹. Entre el 40% y el 70% de las personas con demencia avanzada institucionalizadas presentan una neumonía¹⁸. La hospitalización por neumonía no sería costo-efectiva ni benéfica para los pacientes¹⁹. La antibioterapia se ha asociado a mayor sobrevida, pero existen resultados contradictorios sobre su efecto en el confort, pudiendo en ocasiones aliviar los síntomas de pacientes con neumonía en etapas terminales o al contrario aumentar el disconfort al administrarse por vía endovenosa¹¹.

Hidratación

La evidencia sobre la hidratación es más escasa, respecto a las intervenciones precedentes. Si bien el uso transitorio de hidratación endovenosa o por vía subcu-

Tabla 3. Riesgos asociados al uso de tubos de alimentación en demencia avanzada (adaptado de Ying, 2015)²⁵

Dolor y otras complicaciones (por ejemplo, infección, sangrado) directamente asociadas con la colocación del tubo
Aumento del riesgo de aspiración e infecciones por aspiración
Aumento del riesgo de úlceras por presión
Los síntomas gastrointestinales de la alimentación (por ejemplo, diarrea, estreñimiento, reflujo)
Necesidad de usar medidas de contención físicas y farmacológicas para evitar que el retiro del tubo de alimentación
Sobrecarga de líquidos que conduce al riesgo de edema pulmonar o edema periférico y secreciones orales de difícil manejo
Puede aumentar la percepción de hambre
Disfunción del tubo

tánea podría constituir un cierto beneficio, se recomienda evitarla porque no constituyen un beneficio ni evitan el disconfort (prolongación de la agonía y aumento de las secreciones)¹¹. Se debe privilegiar la hidratación por vía oral y suspender los aportes cuando estos son mal tolerados. La deshidratación en etapas finales de la vida se asociaría a mayor confort al inducir uremia, hiperosmolaridad y liberación de endorfinas²⁰. Para evitar intervenciones innecesarias, se debe priorizar la educación de las familias y equipos de salud sobre el fin de vida enfatizando que los pacientes no sienten sed en sus etapas finales y que se puede aliviar la sequedad de las mucosas humectándolas²¹.

Necesidad de desarrollo de cuidados de fin de vida

Para mejorar los estándares de atención en caso de pacientes con demencia terminal, una medida fundamental es la instauración de programas de atención especializado, que incluyan los cuidados de fin de vida y la capacitación continua de los equipos de salud. Para que los cuidados paliativos y cuidados de fin de vida sean eficaces es preciso aplicar un enfoque multidisciplinario que incluya a la familia y recurra a los recursos disponibles en la comunidad⁴.

El objetivo de los cuidados de fin de vida para la persona con demencia y su entorno próximo es el mejoramiento de la calidad de la vida entendida en sentido pleno (comprensiva de las dimensiones física, psíquica, espiritual y biográfica). Los tratamientos de uso habitual son positivos si logran aliviar el dolor físico, sufrimiento y/o angustia psíquica. Los cuidados de fin de vida deben orientar un tratamiento integral con enfoque centrado en la persona. Entre ellos podemos enunciar un adecuado diagnóstico de los pacientes que requieren cuidados de fin de vida, estrategias efectivas de colaboración multidisciplinaria, disponibilidad de tratamiento para el dolor, discontinuación de terapias farmacológicas innecesarias, el soporte a cuidadores y familiares y disposición adecuada del equipo de salud ante el eventual rechazo de tratamiento socio-sanitaria (Tabla 4).

En los cuidados paliativos, se debe integrar a los familiares y cuidadores familiares, quienes requieren apoyo y acompañamiento por parte de los equipos de salud. A nivel de entorno próximo parece necesario trabajar el tabú de la muerte, es decir, retomar el concepto de finitud como propio de la condición de persona, humanizando dichos procesos. El apoyo supone entre otras medidas, la posibilidad de “domiciliar la muerte” y proporcionar herramientas para la elaboración positiva del duelo anticipado²².

Los cuidados de fin de vida pueden ser logrados con eficacia incluso si los recursos son limitados y prestados en centros de atención terciaria, en centros de salud comunitarios e incluso en el propio hogar.

Tabla 4. Principales componentes de los cuidados de fin de vida

Eliminar los fármacos innecesarios
Tratamiento de los síntomas causantes de disconfort (dolor, disnea, náuseas, etc.)
No realizar exámenes inútiles
Dar una alimentación e hidratación privilegiando la vía oral
Escuchar al enfermo
Mantener en buen estado la piel y mucosas
Instaurar un buen contacto con la familia
Permitir que la familia permanezca cerca de su pariente

Discusión

Los cuidados paliativos en general, y de fin de vida en particular, están reconocidos expresamente en el contexto del derecho humano a la salud. En ámbito normativo, la Convención Interamericana sobre la Protección de los Derechos Humanos de las Personas Mayores prescribe que los Estados parte se obligarán a tomar las medidas para que las instituciones públicas y privadas ofrezcan a la persona mayor un acceso no discriminatorio a cuidados integrales, incluidos los cuidados paliativos, eviten el aislamiento y manejen apropiadamente los problemas relacionados con el miedo a la muerte de los enfermos terminales, el dolor, y eviten el sufrimiento innecesario y las intervenciones fútiles e inútiles (artículo 6, inciso 2°).

Actualmente, la Organización Mundial de la Salud (2014)²³, busca el fortalecimiento de los cuidados paliativos y de fin de vida como parte del tratamiento integral a lo largo del proceso asistencial. Ellos deben ser proporcionados a través de servicios de salud integrados y centrados en la persona que presten atención a las necesidades y preferencias del individuo.

Otro aspecto que debe ser considerado en la atención clínica, es la posibilidad de toma de decisión autónoma -presente y futura- por parte del paciente. La Declaración de Bioética y Derechos Humanos define la autonomía como “la facultad de adoptar decisiones sobre la propia vida, asumiendo la responsabilidad de éstas y respetando a los demás”. Acerca de las personas que carecen de la capacidad para ejercer su autonomía, agrega que se tomarán medidas especiales para proteger sus derechos e intereses. Se observa que la autonomía aparece como un concepto relacionado a la responsabilidad y por ende, no condescendiente al capricho o mero arbitrio; su significación es dinámica y se debe valorar en diversos momentos de la enfermedad en relación a la complejidad de la decisión que se debe asumir.

Finalmente, la investigación en demencia debe considerar los cuidados de fin de vida para poder instaurarlos con más evidencia. Entre otros, se requiere explorar con mayor profundidad los criterios clínicos que se aplican en el uso de medidas habituales para el tratamiento de las demencias en estado terminal. En Chile, una iniciativa relevante es la creación de su Plan Nacional de Demencias (2017)²⁴ que contempla la prestación de los cuidados paliativos.

Referencias

1. Sepúlveda C, Marlin A, Yoshida T, Ullrich A. Palliative Care: the World Health Organization's global perspective. *Journal of pain and symptom management*. 2002;24(2):91-6.
2. Ientile L, De Pasquale R, Monacelli F, Odetti P, Traverso N, Cammarata S, et al. Survival rate in patients affected by dementia followed by memory clinics (UVA) in Italy. *J Alzheimers Dis*. 2013;36(2):303-9.
3. Iliffe S, Davies N, Vernooij-Dassen M, van Riet Paap J, Sommerbakk R, Mariani E, et al. Modelling the landscape of palliative care for people with dementia: a European mixed methods study. *BMC palliative care*. 2013;12(1):30.
4. OMS. Cuidados paliativos Nota descriptiva N° 402. Washington, DC.: OMS; 2015.
5. WHO-OMS. National Council for Hospice and Palliative Care Services Washington, DC.: WHO; 1990.
6. Schneiderman LJ, De Ridder M. Medical futility. *Handb Clin Neurol*. 2013;118:167-79.
7. Dempsey L, Dowling M, Larkin P, Murphy K. The unmet palliative care needs of those dying with dementia. *Int J Palliat Nurs*. 2015;21(3):126-33.
8. Jox RJ, Schaidler A, Marckmann G, Borasio GD. Medical futility at the end of life: the perspectives of intensive care and palliative care clinicians. *J Med Ethics*. 2012;38(9):540-5.
9. Sulmasy D. Double-Effect Reasoning and Care? at the End of Life: Some Clarifications and Distinctions. In: Monsour H, Sullivan W, Heng J, editors. *Dignity in Illness, Disability, and Dying*. Toronto: International Associations of Catholics Bioethicist; 2007. p. 49-109.
10. American Geriatrics Society Ethics Committee Clinical Practice Models of Care Committee. American Geriatrics Society feeding tubes in advanced dementia position statement. *Journal of the American Geriatrics Society* 2014;62(8):1590-3.
11. Arcand M. End-of-life issues in advanced dementia: Part 2: management of poor nutritional intake, dehydration, and pneumonia. *Can Fam Physician*. 2015;61(4):337-41.
12. Palecek EJ, Teno JM, Casarett DJ, Hanson LC, Rhodes RL, Mitchell SL. Comfort feeding only: a proposal to bring clarity to decision-making regarding difficulty with eating for persons with advanced dementia. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58(3):580-4.
13. Harwood R. Feeding decisions in advanced dementia. *The journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh*. 2014;44:232-7.
14. Mitchell SL, Kiely DK, Lipsitz LA. Does artificial enteral nutrition prolong the survival of

- institutionalized elders with chewing and swallowing problems? The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences. 1998;53(3):M207-13.
15. Murphy LM, Lipman TO. Percutaneous endoscopic gastrostomy does not prolong survival in patients with dementia. *Arch Intern Med.* 2003;163(11):1351-3.
 16. Azulay Tapiero A, Hortelano Martínez E. El soporte nutricional en la situación de enfermedad terminal: Dilemas éticos. *An Med Interna.* 2003;20(8):50-3.
 17. Monteleoni C, Clark E. Using rapid-cycle quality improvement methodology to reduce feeding tubes in patients with advanced dementia: before and after study. *BMJ.* 2004;329(7464):491-4.
 18. Mitchell SL, Teno JM, Kiely DK, Shaffer ML, Jones RN, Prigerson HG, et al. The clinical course of advanced dementia. *N Engl J Med.* 2009;361(16):1529-38.
 19. Goldfeld KS, Hamel MB, Mitchell SL. The cost-effectiveness of the decision to hospitalize nursing home residents with advanced dementia. *Journal of pain and symptom management.* 2013;46(5):640-51.
 20. Plonk W, Arnold R. Terminal Care: The Last Weeks of Life. *Journal of palliative medicine.* 2005;8(5):1042-54.
 21. Nakanishi M, Nakashima T, Shindo Y, Miyamoto Y, Gove D, Radbruch L, et al. An evaluation of palliative care contents in national dementia strategies in reference to the European Association for Palliative Care white paper. *Int Psychogeriatr.* 2015;27(9):1551-61.
 22. Arenas Massa A. Adulto mayor, nuevas perspectivas para el desarrollo humano. Santiago: Ediciones Universidad Finis Terrae 2012. 202 p.
 23. Gourion D. [Events of life and links with severe depression at different ages]. *Encephale.* 2009;35 Suppl 7:S250-6.
 24. Ministerio de Salud GdC. Documento Preliminar para la elaboración del Plan Nacional para las demencias. Ministerio de Salud; 2015.
 25. Ying I. Artificial nutrition and hydration in advanced dementia. *Canadian family physician Medecin de famille canadien.* 2015;61(3):245-8, e125-8.
 26. Harris D. Forget me not: palliative care for people with dementia. *Postgrad Med J.* 2007;83(980):362-6.

Agradecimientos:

Agradecemos a María Teresa Absuleme por su contribución en este trabajo.

Este artículo es una adaptación del publicado en: Revista Médica de Chile. Slachevsky A., Abusleme T. y Arenas A. Cuidados paliativos en personas con demencia severa: reflexiones y desafíos. *Rev Med Chile* 2016;144:94-101.

Financiamiento:

CONICYT / FONDAP / 15150012; Conicyt / Fondecyt / 1140423; Conicyt / Programa de Investigación Asociativa / Proyecto Basal FB0003.

