

Demencia

Dr. Alfredo Robles

Unidad de Neurología cognitiva
Hospital Policlínico La Rosaleda
Santiago de Compostela

Octubre de 2010

El cerebro está constituido por una maraña compleja de circuitos neuronales. Cada área cerebral muestra especialización en alguna función concreta, pero existe una gran interacción entre todas las regiones del cerebro. Las áreas corticales "primarias" forman parte de circuitos que controlan funciones básicas motoras y sensoriales, mientras que en las áreas "asociativas" asienta el sustrato de las funciones cognitivas y ejecutivas, que modulan el funcionamiento de las áreas primarias y se responsabilizan de la vida intelectual y psicológica. Existe una asimetría en la especialización funcional de las regiones anteriores y posteriores, así como de las del hemisferio izquierdo y las del derecho. Por ejemplo, los aspectos lingüísticos del lenguaje dependen más del hemisferio izquierdo, mientras que la entonación afectiva se controla en el derecho; el hemisferio izquierdo controla la praxia gestual, mientras que el derecho ejerce un mayor control sobre la praxia constructiva y otras habilidades visuospaciales.

El síndrome

Cuando en una persona se produce disfunción de los circuitos funcionales de una región cerebral, aparecerán los síntomas correspondientes. Es decir, los síntomas son muy dependientes de la topografía lesional. Si se alteran circuitos relacionados con áreas asociativas o/y límbicas, notaremos síntomas de la esfera cognitiva o conductual. Diversos síntomas tienden a aparecer asociados, y se manifiestan siguiendo patrones de instauración y evolución característicos, formando síndromes.

En los pacientes con disfunción cognitiva podemos distinguir cuatro grandes síndromes:

1. **Retraso mental.** En este caso, determinadas funciones intelectuales no se han desarrollado completamente. La disfunción es evidente antes de los 18 años, y el cociente intelectual no alcanza el nivel mínimo que se considera normal. El trastorno puede generar problemas en comunicación, autocontrol, convivencia, actividades sociales o de ocio, tareas de cuidado personal, académicas o laborales, etc.
2. **Síndrome confusional agudo.** Se instaura en poco tiempo (horas o pocos días) un deterioro de la capacidad atencional y/o el nivel de conciencia, con frecuencia mostrando intensidad fluctuante a lo largo del día. En la exploración se aprecian alteraciones cognitivas de tipo diverso (trastorno de memoria o del lenguaje, de la percepción, etc.) Es frecuente observar síntomas vegetativos. En la mayoría de los casos será evidente una situación médica desencadenante (intoxicación, privación de sustancia adictiva, infección sistémica o cerebral, ictus cerebral, trastorno metabólico agudo o agudizado, trastorno hidroelectrolítico, deficiencia de tiamina, estado postoperatorio, encefalopatía por crisis hipertensiva, estado post-traumatismo craneal, etc.)

3. **Deterioro cognitivo ligero.** El propio paciente o un informador relatan alteración prolongada de cualquier función cognitiva con respecto a la capacidad previa. La alteración no es intensa, de modo que interfiere mínimamente en la autonomía funcional (puede notarse dificultad en "actividades avanzadas" de la vida diaria o en actividades instrumentales complejas). En la exploración neuropsicológica debe objetivarse que alguna función cognitiva está realmente alterada (con respecto a lo que se considera normal en los tests para personas de la misma edad y formación académica). Al realizar esta exploración, el nivel de conciencia deber ser normal.
4. **Demencia.** En esta situación debe objetivarse el deterioro de al menos dos funciones cognitivas con respecto a la capacidad previa, de manera prolongada (generalmente meses o años), en un grado tal que por ese motivo el paciente precisa supervisión o ayuda en actividades instrumentales o básicas de la vida diaria. Existen variaciones del concepto en función de los criterios de diagnóstico que se seleccionen. Por ejemplo, los criterios de la OMS (CIE-10) exigen que ese estado se prolongue por más de 6 meses; en la práctica clínica, estos criterios dificultan el diagnóstico temprano de demencias de evolución subaguda. Los criterios CIE-10 y DSM-IV exigen que la memoria esté alterada; actualmente se reconoce que en algunas demencias (como la demencia frontotemporal, la demencia con cuerpos de Lewy y la demencia asociada a enfermedad de Parkinson) la amnesia puede no ser evidente en fases iniciales en que el enfermo ya tiene alteración cognitiva múltiple con pérdida de capacidad funcional. Por tal motivo, los criterios de diagnóstico de la Sociedad Española de Neurología y los DSM-V que se anticipan ya no contemplan la presencia de amnesia como obligatoria para el diagnóstico de demencia. Además, se reconoce que determinadas alteraciones de la conducta y la percepción (por ejemplo, conducta desinhibida o alucinaciones) pueden formar parte de las manifestaciones primarias del proceso demenciante.

En términos generales, podríamos clasificar una demencia de grado ligero cuando produce necesidad de supervisión en actividades instrumentales; de grado intermedio cuando el enfermo ya precisa supervisión en alguna actividad básica, y de grado intenso cuando precisa ayuda en las actividades básicas. Aunque varía según el tipo de demencia, es frecuente que en la fase intermedia comiencen dificultades para el control de esfínteres y en la fase avanzada se haga ostensible una deambulación inestable o imposible. La probabilidad de caerse es aproximadamente 8 veces superior en los enfermos con demencia y, entre ellos, es superior en los que tienen hipotensión ortostática o demencias con síntomas motores sobresalientes (demencia asociada a enfermedad de Parkinson, demencia con cuerpos de Lewy, parálisis supranuclear progresiva, demencia vascular subcortical). La mortalidad en la fase inicial de la demencia duplica a la correspondiente a las personas sanas de la misma edad, y en la fase avanzada se multiplica por 10. La causa más frecuente del fallecimiento es la neumonía, seguida de otras complicaciones neurológicas.

La etiología

La naturaleza de la lesión que produce la disfunción delata la etiología del proceso. Así, un mismo síndrome puede estar causado por una enfermedad degenerativa, un tumor, un absceso, etc., siempre que la disfunción asiente en la parte del cerebro que da lugar a ese síndrome. En todo caso, muchas enfermedades cursan con una sintomatología que le es particular, y que ayuda al clínico a sospecharla. El número de entidades clínicas que pueden producir deterioro cognitivo ligero o demencia asciende a varias decenas. En la tabla siguiente se señalan las más importantes.

Demencias degenerativas (≥ 80%)

Enfermedad de Alzheimer

(pura: 35-40%; con enfermedad vascular cerebral: 20-25%)

Demencia con cuerpos de Lewy

Demencia asociada a enfermedad de Parkinson

Demencia frontotemporal

Parálisis supranuclear progresiva

Síndrome corticobasal

Enfermedad de Huntington

Otras demencias degenerativas

Demencias vasculares (puras: 6-15%)

Demencia multiinfarto

Demencia por infarto estratégico

Demencia vascular subcortical

- Leucoencefalopatía microvascular crónica
- Estado lacunar
- Demencia por hipoxia o hipotensión

Demencia por hemorragia cerebral

- Hemorragias cerebrales intraparenquimatosas
- Hemorragia subaracnoidea
- Angiopatía amiloide cerebral

Demencia relacionada con patología venosa cerebral

Demencias secundarias no vasculares (5-15%)

Hidrocefalia crónica del adulto

Hematoma subdural

Intoxicación crónica

Trastorno dismetabólico

Estado carencial

Infección crónica del sistema nervioso central (SNC)

Encefalopatía espongiiforme transmisible humana

Enfermedad inflamatoria crónica con afectación del SNC

Enfermedad desmielinizante

Trastorno paraneoplásico

Tumor

Depresión y otras alteraciones psiquiátricas

Demencia combinada (40%)

El procedimiento de diagnóstico

Para proceder al diagnóstico debemos saber que es preciso entrevistar a un informador fiable (no sólo al paciente), y que deben evaluarse aspectos cognitivos, conductuales, neurológicos, sistémicos y de autonomía funcional.

En la exploración neuropsicológica de rastreo se puede utilizar un "test de detección" breve, sabiendo que el punto de corte para considerar anormal la puntuación varía (en muchos de los tests) en relación con la edad y el grado de formación académica. Si el enfermo tiene demencia, debería ser sometido a una exploración neuropsicológica

reglada, con tests amplios o baterías apropiadas. Deberían usarse tests normatizados y validados en el idioma del enfermo.

Si el enfermo tiene deterioro cognitivo ligero, el facultativo solicitará las pruebas complementarias que estime necesarias, según su sospecha etiológica (por ej. hormonas tiroideas si lo encuentra bradicárdico y bradipsíquico). En ocasiones la causa parece evidente (por ej., parece que el enfermo está únicamente deprimido, o ligeramente intoxicado por un fármaco, o se trata de una secuela permanente no progresiva de un traumatismo antiguo, etc.), en cuyo caso se trata al enfermo (si procede) y se observa la evolución.

Cuando un enfermo tiene un deterioro cognitivo ligero de causa indeterminada o que evidencia progresión tras un tratamiento inicial, y siempre que muestre demencia, debe realizarse una exploración amplia general, neurológica y sistémica, y solicitarse un análisis de sangre general (hemograma, VSG, bioquímica) que incluya TSH, y una prueba de neuroimagen estructural del cerebro (TAC o resonancia magnética, preferiblemente ésta por su mayor sensibilidad y especificidad). Sólo cuando se considere necesario, deberá ampliarse el estudio complementario con otras pruebas (por ej. análisis serológicos en sangre, análisis y presión del líquido cefalorraquídeo, estudios neurofisiológicos o de neuroimagen funcional, biopsias, etc.). El análisis genético será considerado ante pacientes con fenotipo o historia familiar de una demencia hereditaria; deber realizarse en centros especializados, con recursos para ofrecer información precisa antes de obtener el consentimiento informado necesario, y para proveer consejo genético posterior cuando sea procedente.

Enfermedad de Alzheimer

En esta enfermedad resulta esencial la producción excesiva de una proteína beta-amiloide anormal y de una proteína tau hiperfosforilada, que tienen efecto deletéreo en el cerebro. En los casos típicos se observa una progresión topográfica desde la región tétoro-medial (corteza entorrinal, hipocampos) hacia la región parietal interna (cíngulo posterior, precuña); a continuación se hace evidente la afectación de la corteza tétoral posterior-parietal inferior, y posteriormente será ostensible la invasión de toda la corteza asociativa cerebral.

El síntoma clínico inicial es la dificultad para registrar nueva información en la memoria. Posteriormente se alteran aspectos semánticos del lenguaje y funciones visuospaciales (por ej. desorientación espacial y apraxia constructiva).

Atendiendo a los criterios de diagnóstico más recientes (NINCDS-ADRDA revisados en 2007), se diagnostica enfermedad de Alzheimer probable cuando se objetiva un trastorno significativo de memoria episódica que ya dura más de 6 meses, y en alguna prueba complementaria (resonancia magnética, PET, líquido cefalorraquídeo o análisis genético) encontramos un marcador de la enfermedad. La deficiencia de la memoria se evidencia en tests de evocación diferida facilitada: tras ofrecer una información se observa una evocación diferida deficiente, que no mejora al ofrecer claves de ayuda o al aplicar pruebas de reconocimiento.

Menos del 3% de casos muestran herencia autosómica dominante y suelen comenzar el deterioro a edad temprana (entre los 20 y 60 años). En algunos de ellos se encuentra alguna de las mutaciones causales ya conocidas (en los genes *APP* -cromosoma 21-, *PSEN1* -cromosoma 14- y *PSEN2* -cromosoma 1-).

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

En estos enfermos, una alteración de la proteína alfa-sinucleína produce unas inclusiones intracelulares características (cuerpos de Lewy). Se alteran extensas áreas asociativas corticales (sobre todo frontales, parietales y occipitales), el estriado y estructuras del diencefalo y de la parte superior del tronco encefálico. La consecuencia clínica es una combinación de demencia (frecuentemente con fluctuaciones notables de la intensidad), parkinsonismo y alucinaciones visuales, aunque también pueden aparecer otros síntomas psicóticos, caídas o pérdidas de conciencia breves, trastorno de conducta asociado al sueño REM. Cuando tienen al menos dos de las tres manifestaciones principales lo consideramos como *caso probable*, y si sólo tiene una será *caso posible*, siempre que no se hayan encontrado otras causas de los síntomas.

En la *demencia asociada a enfermedad de Parkinson* el parkinsonismo antecede más de un año al desarrollo del deterioro cognitivo, mientras que en la *demencia con cuerpos de Lewy* la afectación cortical es precoz y la demencia se hace evidente con anterioridad o poco posteriormente al parkinsonismo.

Entre las pruebas complementarias que ayudan a establecer el diagnóstico destacan la SPECT ó PET (hipoactividad cortical extensa que incluye corteza occipital e hipoactividad de los putámenes al inyectar DaTSCAN) o la SPECT cardíaca con MIBG (metayodobencilguanidina marcada con ¹²³I), que muestra una reducción de la inervación cardíaca simpática posgangliónica.

Con muy poca frecuencia aparecen casos con una forma hereditaria de la enfermedad. Se han identificado mutaciones causales en los genes *SNCA*, *SNCB*, *SNCG*, *PSEN1* (cromosomas 4, 5, 10 y 14 respectivamente).

Demencia frontotemporal

Esta entidad es heterogénea. Interviene de forma variable la alteración de proteínas diversas, como tau, TDP-43, ubiquitina, alfa-internexina, etc. Se atrofian en mayor grado los lóbulos frontales y temporales, aunque no siempre de forma sincrónica. Existen variantes de predominio frontal o temporal, o de comienzo por uno de esos cuatro lóbulos, dando lugar a una progresión diferente de los síntomas.

En la demencia frontotemporal de predominio frontal se observan cambios progresivos de la personalidad, frecuentemente con conducta social desinhibida, y al pasar el tiempo se añaden dificultades para la expresión verbal. En la variante de predominio temporal se observa una afasia fluente progresiva, por pérdida de la información semántica almacenada en la corteza temporal. No es infrecuente que la demencia frontotemporal comience en edad presenil (entre los 45 y 60 años).

Las pruebas de neuroimagen (estructural o funcional) delatan la atrofia e hipoactividad progresivos de las regiones prefrontales y de los lóbulos temporales (respetando la primera circunvolución).

En las formas hereditarias se han encontrado mutaciones de los genes *MAPT* (cromosoma 17), *PGRN* (cromosoma 17), *VCP* (cromosoma 9), *PSEN1* (cromosoma 14) y *CHMP2B* (cromosoma 3).

La demencia frontotemporal muestra solapamientos (en aspectos clínicos y moleculares) con otras demencias por "taupatía" como la degeneración corticobasal o la parálisis supranuclear progresiva. No resulta raro que un enfermo comparta manifestaciones de esas entidades durante su vida, o que tenga alteraciones combinadas de ellas en el estudio autopsico. Por tal motivo, se agrupan bajo el término "*complejo Pick*".

Demencia vascular

La demencia vascular se debe a disfunción cerebral intensa y prolongada de origen vascular. Es más heterogénea que las demencias degenerativas, porque en su génesis pueden intervenir lesiones de mecanismo diverso (trombosis de arterias de calibre grande, intermedio o pequeño; embolia; hemorragia; hipoperfusión intensa crónica -incluye situaciones de ateromatosis, hipoxia o hipotensión-; patología venosa). Estas lesiones pueden asentar en topografía variable, de tal manera que algunos enfermos con varios infartos cerebrales no tienen demencia, mientras que existe la demencia por infarto único, cuando éste se localiza en una región más importante para las funciones cognitivas (la confluencia tèmoro-parieto-occipital izquierda, el tálamo anterior, etc.).

Existen múltiples criterios para el diagnóstico (escala de Hachinski, criterios CIE-10, DSM-IV, ADDTC, NINDS-AIREN), todos con escasa sensibilidad debido a la referida heterogeneidad. Por tal motivo, se está trabajando en la elaboración de criterios que diagnostiquen de manera fiable tipos concretos de demencia vascular. Ya existen criterios (clínicos y de neuroimagen) para el diagnóstico de la *demencia vascular subcortical isquémica*, que es quizá la más frecuente de este grupo de demencias.

En la **demencia vascular subcortical isquémica** se encuentran, en diversas combinaciones, las manifestaciones siguientes:

- En el deterioro cognitivo predomina la alteración disejecutiva y de la evocación mnésica
- Trastorno temprano de la marcha, con inestabilidad y caídas
- Signos piramidales (rigidez, hiperreflexia)
- Disartria, disfagia, signos extrapiramidales
- Alteración no urológica del control miccional
- Cambios en la personalidad, síntomas depresivos, labilidad emocional, bradipsiquia
- TAC/RM cerebral: lesiones en la sustancia blanca profunda e infartos lacunares (si predominan las primeras: *tipo Binswanger*; si predomina lo segundo: *tipo lacunar*).

Aspectos terapéuticos

Es conveniente **evitar (cuando sea posible) los medicamentos que pueden tener efecto nocivo** sobre la cognición o la conducta, como los anticolinérgicos antitremóricos, antidepressivos tricíclicos (tienen efecto anticolinérgico), antipsicóticos con efecto anticolinérgico moderado o intenso, o barbitúricos. No es deseable el tratamiento prolongado con analgésicos opioides, benzodiazepinas, hipnóticos no benzodiazepínicos, antihistamínicos sedantes o glucocorticoides.

Siempre que sea posible, debe evitarse el tratamiento simultáneo con más de 3 ó 4 fármacos (polifarmacia).

Hay que **vigilar los trastornos médicos asociados y los factores ambientales inconvenientes**, porque pueden ser responsables de quejas médicas o de alteraciones de la conducta. En este sentido, hay que prestar atención a posibles alteraciones dolorosas o infecciones (el enfermo quizá no sea capaz de expresar o localizar los síntomas específicos), deficiencias en la visión o audición, estreñimiento, desnutrición, deshidratación, depresión, hambre o sed, frío o calor, oscuridad, ruidos excesivos, ingesta de bebidas alcohólicas.

Si se ha diagnosticado una **demencia secundaria no vascular** (ver tabla anterior), debe iniciarse con la menor dilación posible el tratamiento específico (por ej., reposición de hormona tiroidea o de vitamina B12, evacuación de hematoma subdural, etc.)

Si se trata de una **demencia vascular**, deben controlarse enérgicamente los factores causales, predisponentes y precipitantes que se hayan identificado. Cuando sea procedente habrá que corregir el sobrepeso, restringir sal y grasas animales saturadas, o prohibir bebidas alcohólicas y tabaco. Si el paciente tiene hipertensión arterial, diabetes o dislipemia, se prescribirá el tratamiento específico procedente. Si se descubre una arteritis probablemente será necesario el tratamiento corticoideo. Determinadas lesiones vasculares focales de los troncos supraaórticos pueden precisar cirugía o angioplastia. Alteraciones embolígenas (ciertas arritmias y otras lesiones cardiovasculares) precisan tratamiento anticoagulante y con frecuencia otro tratamiento específico (antiarrítmico, quirúrgico, etc.). En los pacientes con demencia vascular no anticoagulados, generalmente se refuerza la protección con un antiagregante plaquetario.

En la **enfermedad de Alzheimer** están indicados los *inhibidores de colinesterasas* (donepezilo, rivastigmina, galantamina), que potencian el funcionamiento de las neuronas colinérgicas supervivientes, y la *memantina*, que prolonga el funcionamiento de las neuronas enfermas. Los anticolinesterásicos pueden modificar ligeramente la frecuencia cardíaca e incrementar ligeramente el peristaltismo intestinal, por lo que no son recomendables en pacientes con situación grave de bloqueo cardíaco o bradiarritmia, o con patología grave del tubo digestivo. La memantina no es conveniente en pacientes con convulsiones. Los anticolinesterásicos se prescriben desde que el enfermo alcanza la situación de demencia y la memantina desde que comienza la fase intermedia. Ambos fármacos son compatibles y tienen un efecto complementario.

En la **demencia asociada a la enfermedad de Parkinson y demencia con cuerpos de Lewy** también están indicados los anticolinesterásicos. En estos enfermos resulta de primera elección la rivastigmina, por ser el único con indicación específica para la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson. Cuando tienen parkinsonismo puede prescribirse levodopa, pero a dosis bajas por el riesgo de que exacerbe los síntomas psicóticos (frecuentes en esta demencia).

La **demencia frontotemporal** no se trata con inhibidores de colinesterasas, sino con potenciadores de monoaminas cerebrales, como los inhibidores de la recaptación de serotonina o la trazodona. En los enfermos con **apatía** destacada pueden ser útiles metilfenidato, reboxetina o inhibidores de aminas "duales".

En el **parkinsonismo** que puede aparecer en la fase avanzada de la enfermedad de Alzheimer y de la demencia frontotemporal no están indicados fármacos con levodopa o con agonistas dopaminérgicos.

Aproximadamente el 75% de los pacientes con demencia tiene síntomas psicológicos o conductuales notables en algún período evolutivo de la enfermedad.

Para tratar la **depresión** se usan los antidepresivos no tricíclicos ni tetracíclicos.

Para el control de la **agitación y síntomas psicóticos** no es conveniente usar como tratamiento de mantenimiento benzodiazepinas o antipsicóticos clásicos (haloperidol, fenotiacinas). Las primeras empeoran la atención y la memoria y aumentan la frecuencia de caídas, además de producir agitación o insomnio "paradójicos" tras un breve período

de tratamiento. Los antipsicóticos clásicos anticipan o amplifican el parkinsonismo que aparece en algún momento evolutivo de casi todas las demencias. Es preferible manejar antipsicóticos atípicos [quetiapina (12,5 a 150 mg/día o.d. o b.i.d), ziprasidona (40-120 mg/día b.i.d)], anticonvulsivantes que reducen síntomas neuropsiquiátricos (pregabalina, gababentina, carbamazepina, oxcarbazepina, ácido valproico), antidepresivos sedativos (trazodona o mirtazapina, por ej.), betabloqueadores. Las benzodiapinas ayudan a controlar situaciones agudas. Los inhibidores de las colinesterasas y la memantina mejoran alteraciones conductuales como la apatía y los síntomas psicóticos, pero no constituyen un tratamiento suficiente cuando estos síntomas son intensos.

El **tratamiento no farmacológico** incluye técnicas de *estimulación cognitiva* (orientación de la realidad, terapia de validación, técnicas de reminiscencia y otras) y medidas de *intervención sobre la conducta* (técnicas ocupacionales, modificaciones del entorno, estimulación sensorial -luminoterapia, musicoterapia, aromaterapia-). Este tratamiento es coadyuvante del farmacológico. Se ha comprobado que produce un efecto beneficioso (sobre la capacidad funcional y la conducta) ligero pero apreciable, que se extingue poco tiempo después de suspender las sesiones terapéuticas.

Las **investigaciones actuales** se concentran, por una parte, en buscar *marcadores* de fácil uso clínico que permitan detectar en estadios muy tempranos (deseablemente en fase preclínica) causas específicas de demencia. Por otra parte, se amplían los conocimientos sobre la patología molecular y celular de las demencias degenerativas. Además, se pretende desarrollar *fármacos moduladores de la progresión de las enfermedades degenerativas*. Debido al incremento progresivo de la población de edad avanzada (sector en el que surge la mayoría de casos de demencia), sólo la llegada al mercado de estos fármacos podría impedir que la prevalencia de la demencia siga aumentando progresivamente. ■