



INSTITUTO  
NACIONAL  
DE GERIATRÍA

POR UN  
ENVEJECIMIENTO  
SANO Y ACTIVO



Diplomado  
en Alzheimer  
y otras  
Demencias

ATENCIÓN INTEGRAL  
DE PERSONAS  
CON ENFERMEDAD DE  
**ALZHEIMER**  
Y OTRAS DEMENCIAS



**Secretaría de Salud**  
**Instituto Nacional de Geriátria**  
**Atención integral de personas con**  
**enfermedad de Alzheimer y otras demencias**

# Atención integral de personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias

Primera edición, México, 2014.

© 2014, Instituto Nacional de Geriatria.

ISBN: 978-607-460-460-3

## Coordinación

Gabriela Ríos Cázares

## Diseño

Héctor Efrén Lara Dávila

## Instituto Nacional de Geriatria

Adolfo Ruiz Cortines 2767, Col. San Jerónimo Lídice

Del. La Magdalena Contreras, México, D.F. 10200

[www.geriatria.salud.gob.mx](http://www.geriatria.salud.gob.mx)

[contacto.geriatria@salud.gob.mx](mailto:contacto.geriatria@salud.gob.mx)

Este material puede ser copiado, reproducido, modificado y distribuido por cualquier medio físico o electrónico sólo sujeto a los términos y condiciones establecidos en la Open Public License, v.10 o posterior (<http://www.opencontent.org/openpub/>). Está prohibida la distribución de versiones sustantivamente modificadas de este documento sin la autorización explícita de los propietarios de los derechos. La distribución del trabajo o derivados de éste en cualquier libro estándar (impreso o electrónico) está prohibida a menos que se obtenga con anticipación el permiso de los propietarios de los derechos. Los derechos comerciales siguen siendo propiedad del autor.

Favor de citar de la siguiente manera: Acosta Castillo I, Pozos López JT, Bernal López C (2014). "Bases conceptuales". En: Ríos Cázares G y Rocha Navarro G (eds.). Atención integral de personas con Alzheimer y otras demencias. Manual para primer nivel de atención. México: Instituto Nacional de Geriatria, pp. 11-46

## SECRETARÍA DE SALUD

Mercedes Juan López

*Secretaria de Salud*

Guillermo Miguel Ruiz Palacios y Santos

*Titular de la Comisión Coordinadora de los Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad*

## INSTITUTO NACIONAL DE GERIATRÍA

Luis Miguel Gutiérrez Robledo

*Director General*

Jesús Héctor Gutiérrez Ávila

*Director de Investigación*

Flor María Ávila Fematt

*Directora de Enseñanza y Divulgación*

# Módulo I.

## Bases conceptuales y epidemiológicas

---

*Isaac Acosta Castillo  
Jazmín Teresa Pozos López  
Carolina Bernal López*



## Unidad 2. Conceptos básicos

Jazmín Teresa Pozos López  
Carolina Bernal López

### Objetivo de aprendizaje

Describir los principales conceptos de las enfermedades demenciales, considerando su genética y fisiopatología, a fin de identificarlas en la práctica profesional.

### Introducción

La demencia es un síndrome, por lo general de naturaleza crónica o progresiva, caracterizado por el deterioro adquirido de las funciones cognoscitivas (incluyendo la memoria, el pensamiento, la orientación, la comprensión, el cálculo, la capacidad de aprendizaje, el lenguaje y/o el juicio) respecto al nivel previo, lo suficientemente grave como para causar interferencia con las actividades de la vida diaria.

Existen tendencias socioculturales y nosológicas que abogan por un cambio en la terminología de las demencias. A medida que el término de demencia ha ganado un amplio uso público, también ha dado lugar a connotaciones peyorativas y estigmatización (Trachtenberg, 2008).

Aunque todavía es controversial, en la quinta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-V), la demencia está incluida en una nueva entidad llamada "trastorno neurocognoscitivo mayor", sin embargo, el término de demencia no está excluido y puede ser utilizado en entornos donde los médicos y pacientes estén familiarizados con él (American Psychiatric Association, 2013).

### 2.1 Anatomía y fisiología de las funciones cognoscitivas

Las funciones cognoscitivas son un conjunto de habilidades mentales que dependen de varios sistemas cerebrales. La localización anatómica de los procesos mentales deriva de diversos métodos de investigación como estudios en modelos animales, estudios anatomopatológicos post-mortem, estudios de lesiones específicas en humanos, estudios de estimulación cerebral en sujetos despiertos y estudios de neuroimagen estructural y funcional.

#### Memoria

El sistema de la memoria es la vía por la cual, el cerebro procesa la información que estará disponible para utilizarla posteriormente. Los distintos sistemas de la memoria dependen de diferentes estructuras neuroanatómicas. Algunos sistemas están asociados con un conocimiento consciente (memoria explícita) y se pueden recuperar conscientemente (memoria declarativa), mientras que otros se expresan por un cambio en el comportamiento (memoria implícita) y son típicamente inconscientes (memoria no declarativa). En la memoria explícita, el sujeto reorganiza los datos para almacenarlos y la recuperación posterior de la información depende en gran medida de la forma en la que se procesó originalmente. La memoria implícita depende simplemente de la recepción de la información sensorial y no requiere ninguna manipulación del contenido en procesos corticales.

Se proponen diferentes estructuras que intervienen en la memoria explícita, la mayoría se encuentran en el lóbulo temporal o estrechamente relacionadas con él, tales como la amígdala, el hipocampo, las cortezas entorrinal y perirrinal en el lóbulo temporal y la corteza prefrontal. Los núcleos talámicos también se incluyen, existen muchas conexiones entre las cortezas prefrontal y temporal a través del tálamo. Estas regiones reciben proyecciones de la neocorteza y de sistemas del tronco encefálico incluyendo los sistemas de acetilcolina, serotonina y noradrenalina (Figura 4). (Kolb, 2008)

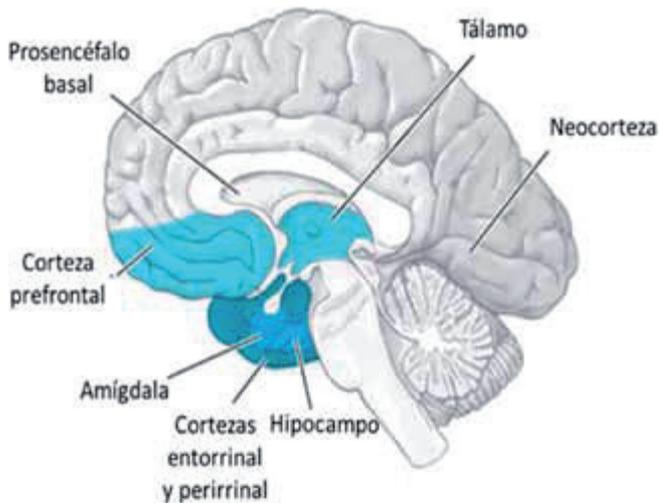


Figura 4. Estructuras anatómicas relacionadas con la memoria explícita. La mayoría de las estructuras que intervienen en la memoria explícita se encuentran en el lóbulo temporal o están relacionadas con él, como la amígdala, el hipocampo, las cortezas entorrinal y perirrinal, la corteza prefrontal, el tálamo y la neocorteza.

Las estructuras clave en el circuito de la memoria implícita son la neocorteza y los ganglios basales (núcleo caudado y putamen). Los ganglios basales reciben proyecciones de todas las regiones de la corteza cerebral y envían proyecciones a través del globo pálido y el tálamo ventral a la corteza premotora. Las regiones motoras de la corteza también reciben proyecciones a través del tálamo desde el cerebelo. Los ganglios basales además reciben proyecciones de las células en la sustancia nigra que contienen dopamina (Figura 5). (Kolb, 2008)

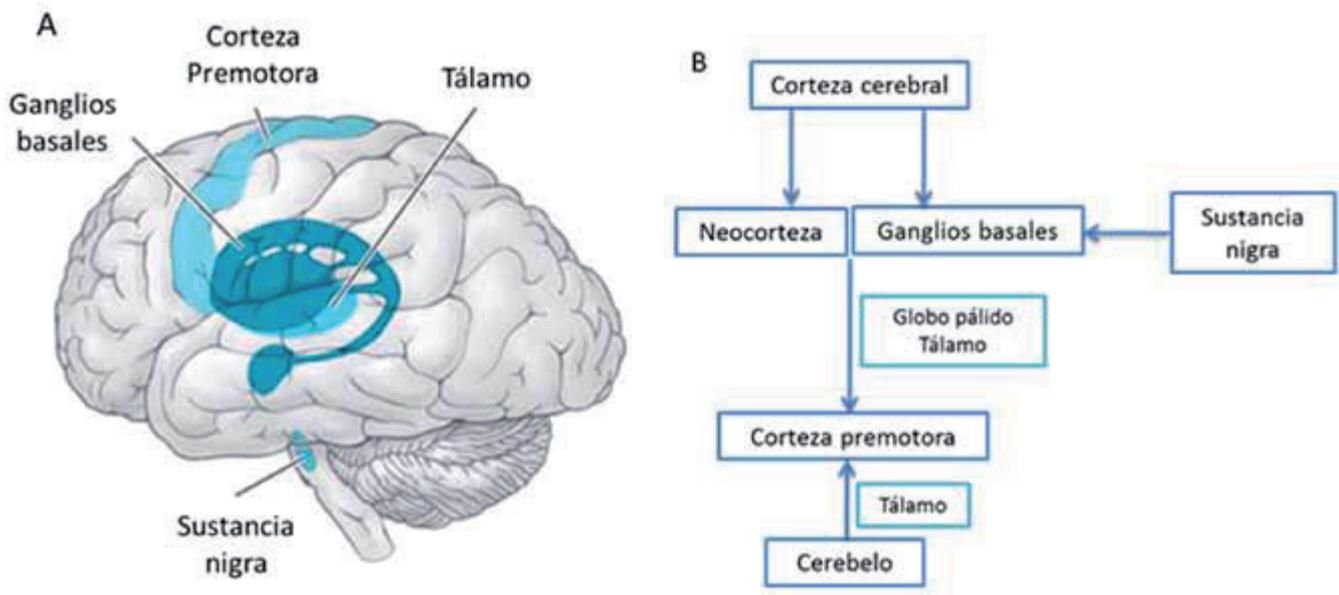


Figura 5. Estructuras anatómicas relacionadas con la memoria implícita (Kolb, 2008)

- Principales estructuras que participan en la memoria implícita: corteza premotora, ganglios basales, tálamo y sustancia nigra.
- La neocorteza y los ganglios basales (núcleo caudado y putamen) que reciben proyecciones de la corteza cerebral y envían proyecciones a la corteza premotora a través del globo pálido y el tálamo. La corteza premotora además recibe proyecciones a través del tálamo desde el cerebelo. Los ganglios basales también reciben proyecciones de la sustancia nigra.

Existen cuatro sistemas de la memoria con relevancia clínica: la memoria episódica, la memoria semántica, la memoria de procedimiento y la memoria de trabajo. (Budson, 2005)

El sistema de la memoria episódica depende de los lóbulos temporales mediales (incluyendo el hipocampo y las cortezas entorrinal y perirrinal), otras estructuras involucradas son el fórnix, los cuerpos mamilares, el tracto mamilotálamico y el núcleo anterior del tálamo; responsables de la habilidad de aprender y retener nueva información. Este sistema también incluye los lóbulos frontales (corteza prefrontal) (Figura 6), implicados en el registro, adquisición o codificación de la información, el recuerdo de la fuente de información y la evaluación de la secuencia temporal de los acontecimientos (Fletcher, 2001). Los lóbulos temporal medial y frontal izquierdos son más activos cuando una persona está aprendiendo palabras, mientras que los lóbulos temporal medial y frontal derechos son más activos en el aprendizaje de escenas visuales. (Budson, 2005)

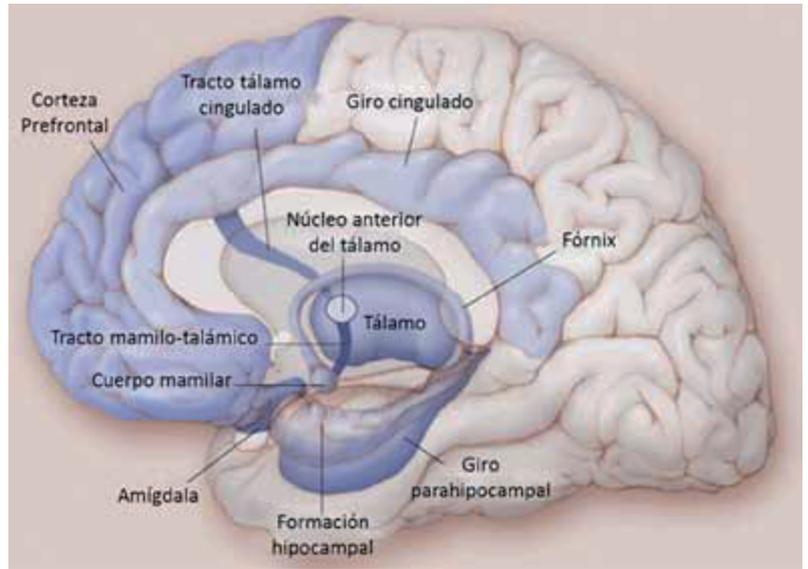


Figura 6. Estructuras anatómicas relacionadas con la memoria episódica (Budson, 2005)

Las principales estructuras que intervienen en la memoria episódica son el lóbulo temporal medial, el núcleo anterior del tálamo, los cuerpos mamilares, el fórnix y la corteza prefrontal.

La memoria semántica reside en múltiples áreas corticales; por ejemplo, las imágenes visuales se almacenan en áreas de asociación visual cercanas. Sin embargo, en un panorama más restrictivo, es en los lóbulos temporales inferolaterales en donde se localizan las principales tareas de denominación y clasificación de este sistema (Budson, 2005) (Figura 7).

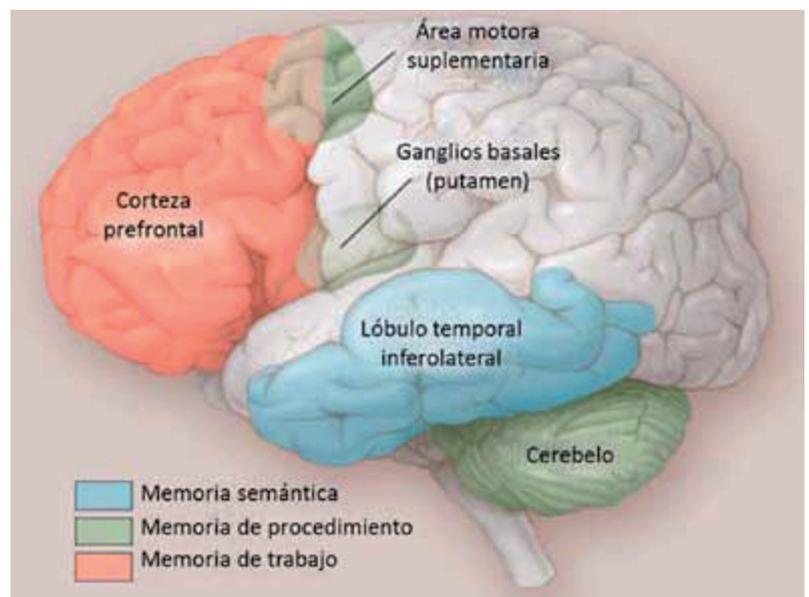


Figura 7. Estructuras anatómicas relacionadas con la memoria (Budson, 2005)

Estructuras relacionadas con los sistemas de memoria. Memoria semántica: lóbulo temporal inferolateral. Memoria de procedimiento: ganglios basales, cerebelo, área motora suplementaria. Memoria de trabajo: corteza prefrontal, área de Broca y Wernicke, áreas de asociación visual.

Las regiones implicadas en la memoria de procedimiento son el área motora suplementaria, los ganglios basales y el cerebelo (Daselaar, 2003) (Figura 7).

La memoria de trabajo utiliza una red de áreas corticales y subcorticales, dependiendo de la tarea en particular (Rowe, 2000); sin embargo, prácticamente todas las tareas requieren la participación de la corteza prefrontal (Fletcher, 2001) (Figura 7). Esta red de áreas corticales y subcorticales, incluye regiones cerebrales posteriores (como las áreas de asociación visual) que están vinculadas con áreas prefrontales para formar un circuito. La memoria de trabajo fonológica tiende a involucrar más a regiones en el lado izquierdo del cerebro, mientras que la espacial a regiones en el lado derecho; sin embargo, las tareas más difíciles requieren la activación bilateral del cerebro, independientemente de la naturaleza del material que está siendo manipulado.

## Lenguaje

El lenguaje es una forma de comunicación y uno de los procesos cognoscitivos más importantes en la vida del ser humano, nos permite relacionarnos de manera eficiente con nuestro entorno y además llevar a cabo una serie de procesos que nos facilitan el ordenamiento de nuestros pensamientos, a través del almacenamiento, procesamiento y codificación de la información (Dronkers, 1999).

Las áreas anatómicas involucradas en el lenguaje incluyen el giro frontal inferior, donde se sitúa el área de Broca y el giro temporal superior, que corresponde al área de Wernicke (Figura 8) (Kolb, 2008).

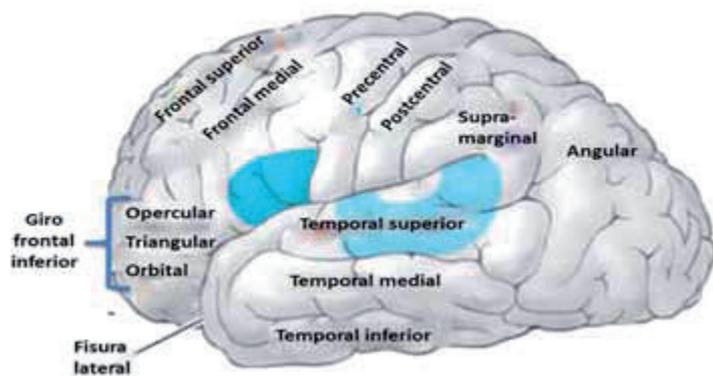


Figura 8. Áreas cerebrales involucradas en el lenguaje (Kolb, 2008)

Las áreas implicadas en el lenguaje incluyen el giro frontal inferior (área de Broca), el giro temporal superior (área de Wernicke), los giros precentral y postcentral, el giro supra-marginal, el giro angular y el giro temporal medial.

El área de Broca permite la ejecución de los patrones motores para la expresión de cada palabra, formando el lenguaje hablado y escrito, es responsable de la articulación de las palabras, al activar simultáneamente los músculos laríngeos, respiratorios y de la boca, además de los músculos auxiliares del lenguaje. El área de Wernicke nos permite entender el significado del lenguaje, su desarrollo permite alcanzar niveles de comprensión altos al procesar la mayoría de las funciones intelectuales del cerebro (Price, 1998).

Los giros cercanos a estas zonas, incluyendo los giros precentral y postcentral, el giro supra-marginal, el giro angular y el giro temporal medial, también se consideran áreas del lenguaje. El área de Broca corresponde a las áreas 44 y 45 de Brodmann, mientras que el área de Wernicke equivale al área 22, otras áreas involucradas son la 9, 4, 3-1-2, 40, 39 y 21 (Figura 9) (Kolb, 2008).

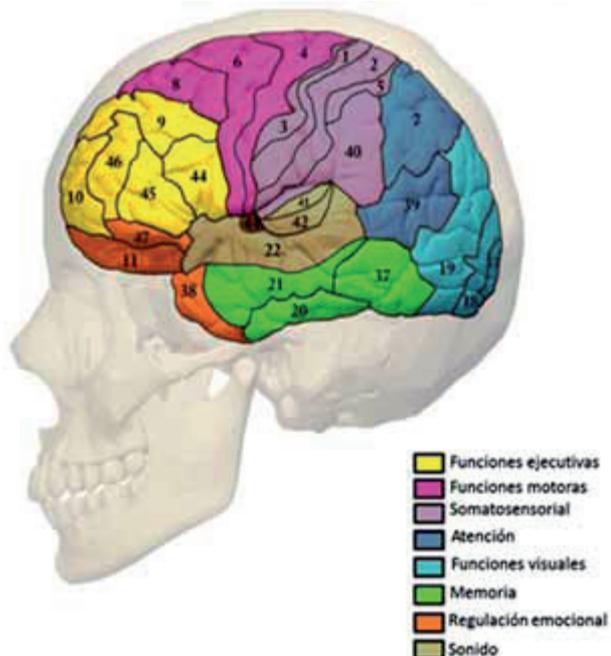


Figura 9. Áreas de Brodmann

Las áreas de Brodmann se refieren a las regiones cerebrales en base a la disposición de las células que constituyen el tejido cerebral.

Las funciones ejecutivas se integran en el lóbulo frontal, en las áreas 9, 10, 44, 45 y 46. Las funciones motoras en las áreas 4, 6 y 8 del lóbulo frontal y parietal. La información somatosensorial se integra en las áreas 1, 2, 3, 5 y 40 del lóbulo parietal, la atención en las áreas 7 y 39. Las funciones visuales se integran en el lóbulo occipital en las áreas 17, 18 y 19. La memoria se integra en las áreas 21, 20 y 37 del lóbulo temporal. La regulación de las emociones ocurre en el lóbulo frontal y temporal en las áreas 11, 38 y 47. El lenguaje se integra en las áreas 41, 42, 43 y 22.

El área denominada plano temporal, que incluye al giro de Heschl (corteza auditiva primaria), al plano temporal anterior y al superior, se localiza cercano a la ínsula, y también se encarga del lenguaje. Existen otras regiones anatómicas que juegan un papel importante en el lenguaje entre las que destacan la parte dorsal del área 6, áreas específicas del tálamo, áreas dorsolaterales del núcleo caudado y el cerebelo, áreas visuales (involucradas en la lectura), vías sensoriales, vías motoras y las vías que conectan todas estas regiones. El hemisferio derecho tiene predominancia en el procesamiento del lenguaje (Price, 1998).

**a) Comprensión del lenguaje**

El significado de la palabra hablada es procesado en el área de Wernicke. Cuando una persona escucha hablar a otra, el sonido de las palabras son enviadas a la corteza auditiva primaria (giro de Heschl) a través de las vías auditivas, de ahí hacen relevo en el área de Wernicke, donde es extraído el sentido o significado de las palabras.

**b) Palabra hablada**

Para hablar, es necesario enviar la información a través del fascículo arcuato al área de Broca, donde son ensamblados los morfemas, hace relevo en el área facial adyacente a la corteza motora, desde donde se envía a las neuronas motoras faciales en el tallo cerebral involucradas en el movimiento de los músculos faciales.

**c) Palabra escrita**

La lectura requiere que la información recibida por las áreas visuales 17, 18 y 19 viajen al giro angular (área 39) y de ahí al área de Wernicke. Cuando la lectura es en silencio únicamente se integra la información en el área de Wernicke, cuando la lectura es en voz alta se requiere integrar la información también en el área de Broca. En la Tabla 1, se muestran las funciones del lenguaje por hemisferios cerebrales (Kolb, 2008).

<b>Tabla 1. Funciones del lenguaje por hemisferios cerebrales (Kolb 2008)</b>		
<b>Función</b>	<b>Hemisferio izquierdo</b>	<b>Hemisferio derecho</b>
Lenguaje gestural	+	+
Lenguaje prosódico		
- Ritmo	++	
- Inflexión	+	+
- Timbre	+	++
- Melodía		++
Lenguaje semántico		
- Reconocimiento verbal	+	+
- Significado verbal	++	+
- Conceptor	+	+
- Significado visual	+	++
Lenguaje sintáctico		
- Secuenciación	++	
- Relaciones	++	
- Gramática	++	

Con el desarrollo de la Resonancia Magnética Funcional (fMRI), la tomografía por emisión de positrones (PET) y otros tipos de neuroimagen, se ha podido correlacionar a las vías neurales con el procesamiento del lenguaje (Demonet, 1993). Los resultados de múltiples estudios realizados con fMRI han concluido que además de las zonas clásicas de activación del lenguaje, participan algunas otras regiones durante el lenguaje hablado y escrito (Binder, 1997).

### **Función Visuoespacial**

La función visuoespacial es la capacidad para interactuar en el espacio ya sea en forma física o imaginaria, incluye el aprendizaje de dimensiones, posiciones de objetos, direcciones, formas, habilidades constructivas, además de comprender y utilizar componentes del lenguaje que impliquen temporalidad y espacialidad (Best, 2001).

Existen dos sistemas neuronales para procesar la información necesaria para la representación de objetos en el espacio visual: la corteza parietal posterior y la corteza temporal. Ambos sistemas reciben información de otras vías provenientes de la corteza visual (Kolb, 2008).

- » La corteza temporal  
Diversas investigaciones proponen que el hipocampo es un mapa que representa las características del mundo que nos rodea y puede anticiparse a interpretar y crear relaciones espaciales como consecuencia del movimiento del ser humano dentro del ambiente (Astur, 2002). Existen dos tipos de células en el hipocampo encargadas de la función visuoespacial: las células de posición y las células de orientación. Las células de posición son capaces de determinar la localización del individuo dentro del espacio y el movimiento en el espacio relativo a los objetos circundantes. Las células de orientación determinan la posición de la cabeza respecto al entorno (Aguirre, 1999).
- » La corteza parietal posterior  
La función de la corteza parietal posterior es la de coordinar al sistema visual y localizar los objetos en el espacio. Las células de la corteza parietal envían información al sistema motor para guiar a las extremidades a moverse voluntariamente entre los objetos presentes en el espacio (Kolb, 2008).

### **Funciones Ejecutivas**

Las funciones ejecutivas son responsables de la programación, planificación y ejecución de nuestras conductas. En la capacidad ejecutiva del cerebro se integra toda la información que se ha recibido y procesado en otras funciones cognoscitivas y se armoniza con las experiencias anteriores, los objetivos vitales y la descarga afectiva o emocional suscitada a la hora de tomar decisiones y elegir, programar y llevar a cabo una determinada respuesta con la consiguiente traducción conductual (Jurado, 2007).

Las funciones ejecutivas incluyen toda una serie de procesos complejos que tienen su base neurobiológica en el correcto funcionamiento de los circuitos frontosubcorticales que abarcan amplias conexiones entre la corteza frontal, ganglios basales, subtálamo, sustancia nigra y tálamo (Kolb, 2008).

Hay tres circuitos frontosubcorticales fundamentales: dorsolateral, orbitofrontal y cingular anterior (Allegrí, 2001).

#### **a) Circuito dorsolateral**

Interviene en la programación motora, organización de la información, selección de objetivos, inhibición de distractores, iniciación y planificación, anticipación de obstáculos y posibles soluciones, generación de hipótesis y pensamiento abstracto, monitorización de la conducta y aprendizaje de los errores.

#### **a) Circuito orbitofrontal**

Es la representación neocortical del sistema límbico y pone en conexión directa la capacidad monitorizadora del lóbulo frontal con las emociones. Interviene en la determinación del tiempo, lugar y estrategias a seguir en respuestas conductuales y por tanto, en la inhibición de respuestas equivocadas, improproductivas o inadecuadas.

#### **a) Circuito cingular anterior**

Es la base de la iniciativa, la motivación y el mantenimiento de la atención.

### **Atención**

El concepto de atención implica que de alguna manera enfocamos un "punto de interés mental" en ciertos estímulos sensoriales, programas motores, recuerdos o representaciones internas. Es tomar posesión por la mente, en forma clara y vívida, de uno entre varios objetos o pensamientos simultáneos. Este punto de atención puede ser inconsciente o consciente, por ejemplo, cuando escaneamos nuestros recuerdos sobre alguien.

Son varias las estructuras implicadas en el proceso de atención, una región crítica es el núcleo pulvinar del tálamo que se proyecta hacia las áreas visuales secundarias en el sistema tectopulvinar. El complejo pulvinar tiene proyecciones hacia

la corteza parietal posterior, la corteza temporal y la corteza prefrontal. La corteza parietal se activa para la atención de la ubicación, la corteza occipito-temporal se activa para la atención de características como el color y la forma. La atención parece requerir generalmente la activación del cíngulo anterior y de algunas áreas prefrontales, además de la activación de áreas sensoriales específicas relacionadas con una modalidad sensorial en particular como la visión o el tacto. (Kolb, 2008).

## 2.2 Clasificación de las demencias

La clasificación de las demencias se puede abordar desde distintos aspectos, no existe hasta el momento una clasificación universal específica. La forma más común de categorizar a las demencias es por su etiología que puede ser de naturaleza degenerativa, vascular, mixta o secundaria a otra patología como tumores, infecciones, etc. (Tabla 2) (Kelley, 2009) (Molinuevo, 2009).

Tabla 2. Clasificación etiológica de las demencias (Kelley 2009) (Molinuevo 2009) (Jellinger 2013)	
Clasificación	Etiología
Enfermedades degenerativas	<ul style="list-style-type: none"> <li>» Enfermedad de Alzheimer</li> <li>» Degeneración Lobar Frontotemporal</li> <li>» Enfermedad Parkinson</li> <li>» Enfermedad de Huntington</li> <li>» Parálisis Supranuclear Progresiva</li> <li>» Demencia con cuerpos de Lewy</li> <li>» Demencia de tipo frontal con inclusiones Tau, ubiquitina o sin inclusiones</li> </ul>
Enfermedades vasculares	<p>Enfermedad multifocal-difusa</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Demencia de grandes vasos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>» Infartos múltiples cortico-subcorticales</li> </ul> </li> <li>• <b>Demencia de pequeño vaso</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>» Múltiples infartos lacunares (3-15mm) con lesiones perifocales en sustancia blanca</li> <li>» “Atrofia granular” de la corteza (microinfartos corticales multifocales)</li> <li>» Leucoencefalopatía subcortical (Binswanger)</li> <li>» Arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL)</li> <li>» Angiopatía arteriolesclerótica e hipertensiva</li> <li>» Angiopatía cerebral amiloide con o sin hemorragia</li> <li>» Enfermedad vascular inflamatoria o de la colágena (angiitis/arteritis primaria del sistema nervioso central, displasia fibromuscular)</li> <li>» Formas hereditarias de angiopatía cerebral amiloide</li> </ul> </li> <li>• <b>Hipoperfusión, demencia hipóxico-isquémica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>» Isquemia relacionada a antifosfolípidos</li> <li>» Encefalopatía hipóxico-isquémica difusa (necrosis cortical lacunar, postparo cardiaco, hipotensión)</li> </ul> </li> <li>• <b>Demencia por infarto venoso</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>» Grandes hemorragias, infartos congestivos simétricos debidos a trombosis del seno sagital</li> </ul> </li> </ul>

**Continúa Tabla 2. Clasificación etiológica de las demencias (Kelley 2009) (Molinuevo 2009) (Jellinger 2013)**

Clasificación	Etiología
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Demencia hemorrágica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>» Hemorragia subdural</li> <li>» Hemorragia subaracnoidea</li> <li>» Hemorragia intracerebral</li> <li>» Múltiples microsangrados (&lt;5mm), particularmente subcorticales</li> </ul> </li> <li><b>Enfermedad focal/ Demencia por infartos estratégicos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>» Infarto/ isquemia/ esclerosis temporal mesial (incluyendo hipocampo)</li> <li>» Infarto talámico o en caudado (especialmente núcleo dorsomedial y lesiones bilaterales)</li> <li>» Infarto fronto-cingular (arteria cerebral anterior)</li> <li>» Infarto en giro angular (hemisferio cerebral dominante, territorio de arteria cerebral anterior y media)</li> </ul> </li> </ul>
Tumores	<ul style="list-style-type: none"> <li>» Gliomas o linfomas del cuerpo caloso</li> <li>» Meningiomas frontales</li> <li>» Gliomatosis cerebri</li> <li>» Linfoma endovascular (“angioendoteliosis maligna”)</li> <li>» Síndromes paraneoplásicos (encefalitis límbica)</li> </ul>
Traumatismo	<ul style="list-style-type: none"> <li>» Hematoma subdural crónico</li> <li>» Demencia pugilística</li> <li>» Lesiones residuales de daño axonal difuso</li> </ul>
Infecciones y encefalopatías inflamatorias	<ul style="list-style-type: none"> <li>» Meningoencefalitis crónicas:</li> <li>» Bacterias (Brucella, Listeria, sífilis, o mycobacterias)</li> <li>» Hongos (criptococo)</li> <li>» Virus (Virus de Inmunodeficiencia Humana, Virus Herpes Simple)</li> </ul>
Enfermedades desmielinizantes	<ul style="list-style-type: none"> <li>» Esclerosis Múltiple y sus variedades</li> <li>» Leucodistrofias</li> </ul>
Trastornos metabólicos adquiridos y tóxicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>» Fármacos</li> <li>» Anoxia</li> <li>» Hipo e hipertiroidismo</li> <li>» Panhipopituitarismo</li> <li>» Uremia y demencia dialítica</li> <li>» Degeneración hepatocerebral adquirida</li> <li>» Deficiencia de B1, B12, ácido fólico, pelagra</li> <li>» Alcoholismo y otras drogas</li> </ul>
Enfermedades por depósito y metabólicas congénitas	<ul style="list-style-type: none"> <li>» Enfermedad de cuerpos polisacáridos</li> <li>» Lipoidosis</li> <li>» Mucopolisacaridosis</li> <li>» Aminoacidurias</li> </ul>
Otros	<ul style="list-style-type: none"> <li>» Status epiléptico (parcial complejo, ausencia)</li> <li>» Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (Enfermedad por priones)</li> <li>» Hidrocefalia normotensa</li> </ul>

Otra clasificación utilizada es de acuerdo a su localización; que la divide en demencia cortical (involucra predominantemente la corteza cerebral), demencia subcortical (afecta principalmente ganglios basales, tálamo y sustancia blanca profunda) y demencia cortico-subcortical (localización mixta). (Tabla 3) (Cooper, 2005).

<b>Tabla 3. Clasificación de las demencias de acuerdo a su localización (Cooper 2005)</b>	
<b>Localización</b>	<b>Ejemplos de demencias</b>
Demencia cortical	<ul style="list-style-type: none"> <li>» Enfermedad de Alzheimer</li> <li>» Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (Enfermedad por priones)</li> </ul>
Demencia subcortical	<ul style="list-style-type: none"> <li>» Demencia vascular</li> <li>» Parálisis Supranuclear Progresiva</li> <li>» Enfermedad de Parkinson</li> <li>» Enfermedad de Huntington</li> <li>» Enfermedad de Wilson</li> <li>» Demencia por VIH</li> </ul>
Demencia cortico-subcortical	<ul style="list-style-type: none"> <li>» Degeneración lobar frontotemporal</li> <li>» Variante conductual</li> <li>» Demencia semántica</li> <li>» Afasia progresiva no fluente</li> <li>» Demencia vascular</li> <li>» Demencia con Cuerpos de Lewy</li> <li>» Degeneración corticobasal</li> </ul>

Muchos tipos de demencia implican neurodegeneración, excepto la de tipo vascular. Recientemente, las demencias neurodegenerativas, han sido clasificadas por su base molecular (de acuerdo a la proteína anormal involucrada) en sinucleinopatías y taupatías. Dentro de las sinucleinopatías se encuentran la enfermedad de Parkinson (EP), la demencia con cuerpos de Lewy (DCLw) y la atrofia de múltiples sistemas. En las taupatías se incluyen la enfermedad de Alzheimer (EA), la degeneración lobar frontotemporal (DLFT), la parálisis supranuclear progresiva (PSP) y la degeneración corticobasal. (Hickey, 2008)

De acuerdo a su evolución, también pueden dividirse en demencia crónica y en demencia rápidamente progresiva (DRP). No existe una definición precisa de la DRP, sin embargo, se considera cuando la aparición de la demencia ocurre durante los primeros dos años posterior a la presencia del primer síntoma (cognoscitivo, conductual o motor). La nomenclatura VITAMINS, resume las categorías etiológicas de la DRP que incluye V: vascular, I: infecciosa, T: tóxico-metabólica, A: autoinmune, M: metástasis/neoplásica/paraneoplásica, I: iatrogénica, N: neurodegenerativa (como la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob) y S: sistémica. (Geschwind, 2007)

Las demencias pueden ser reversibles o irreversibles dependiendo de la etiología. Entre las causas reversibles se encuentran algunas metabólicas, infecciosas, vasculares, etc. (Tabla 4). (Tripathi, 2009)

Tabla 4. Causas reversibles de la Demencia (Tripathi 2009)			
Neuroquirúrgicas	Infecciosas e inflamatorias	Metabólicas	Otras
<ul style="list-style-type: none"> <li>» Hematoma subdural</li> <li>» Hidrocefalia normotensa</li> <li>» Tumores intracraneales</li> <li>» Absceso cerebral</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>» Meningitis (tuberculosa, fúngica, maligna)</li> <li>» Encefalitis (límbica, VIH, herpes)</li> <li>» Vasculitis cerebral</li> <li>» Neurosífilis</li> <li>» Enfermedad de Lyme</li> <li>» Enfermedad de Whipple</li> <li>» Sarcoidosis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>» Distiroidismo</li> <li>» Hipopituitarismo</li> <li>» Hipercalcemia</li> <li>» Enfermedad de Cushing</li> <li>» Enfermedad de Addison</li> <li>» Hipoglucemia</li> <li>» Deficiencia de B1, B6, B12</li> <li>» Deficiencia de folatos</li> <li>» Encefalopatía hepática</li> <li>» Enfermedad de Wilson</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>» Depresión</li> <li>» Epilepsia</li> <li>» Fármacos</li> <li>» Intoxicación</li> <li>» Alcoholismo</li> <li>» Apnea del sueño</li> </ul>

A continuación se abordarán los tipos de demencia más frecuentes.

### Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la causa más común de demencia en el mundo. Es un trastorno neurodegenerativo, progresivo e irreversible cuya principal manifestación clínica es la afectación de la memoria, que se acompaña de alteraciones de la conducta, problemas de comunicación y razonamiento, impidiendo la realización de actividades de la vida diaria.

La EA fue descrita por primera vez en 1906 por el Dr. Alois Alzheimer, médico psiquiatra y neuropatólogo alemán que presentó el caso de una mujer de 51 años que sufría de una enfermedad hasta entonces desconocida, caracterizada por alteración de la memoria, juicio y lenguaje acompañada de síntomas psiquiátricos, la autopsia cerebral de la paciente le permitió al Dr. Alzheimer identificar la presencia de placas amiloides y ovillos neurofibrilares que hoy caracterizan a la EA (Berrios, 1991).

A nivel internacional, la prevalencia reportada de EA se incrementa con la edad, siendo desde 5-10% en personas entre 60 y 65 años hasta un 45-50% en mayores de 85 años (Plassman, 2007). La incidencia anual también se incrementa con la edad, reportándose 53 casos nuevos por 1000 personas/año entre los 65 y los 74 años, y de 170 casos nuevos por 1000 personas/año para mayores de 85 años (Thies, 2013). En México, el Grupo de Investigación en Demencias 10/66, reportó que la prevalencia cruda de demencia es del 8.6% para población urbana y 8.5% para población rural (Llibre-Rodríguez, 2008).

### Demencia vascular

En los últimos años, ha evolucionado la terminología del deterioro cognoscitivo asociado a enfermedad cerebrovascular. Inicialmente el término empleado fue el de “demencia arterioesclerótica”, reemplazado más tarde por “demencia multi-infarto”, sin embargo debía incluir también el deterioro cognoscitivo asociado a una lesión vascular única. Posteriormente se utilizó el término de “demencia vascular”, independientemente de las características de las lesiones vasculares (múltiples o únicas, isquémicas o hemorrágicas). Actualmente se ha propuesto el término de “deterioro cognoscitivo vascular” que incluye todos los trastornos cognoscitivos asociados con enfermedad cerebrovascular, desde un deterioro cognoscitivo leve hasta la forma más severa, la demencia vascular (DV), además de los trastornos mixtos (aquellos asociados con otra patología como la EA).

La American Heart Association y la American Stroke Association (AHA-ASA) definen al “deterioro cognoscitivo vascular” como un síndrome con evidencia clínica de enfermedad vascular cerebral o con daño cerebral vascular subclínico y deterioro cognoscitivo que afecta al menos un dominio cognoscitivo. (Gorelick, 2011) (Gorelick, 2013) (Jellinger, 2013)

La DV ha sido considerada la segunda causa más común de demencia progresiva e irreversible, después de la EA, es responsable del 15 al 20% de todas las demencias. (Gorelick, 2013) La prevalencia estimada en la literatura es ampliamente variable debido a considerables diferencias metodológicas y geográficas entre los estudios (desde el 0.03% hasta el 85.2%), sin embargo, la mayoría se reporta entre el 8% y el 15% y se incrementa con la edad. (Jellinger, 2008) La incidencia se estima en 14.6 por 1000 personas/año. (Fitzpatrick, 2004)

## Demencia Mixta

La coexistencia de dos subtipos de demencia se denomina Demencia Mixta (DMx), la principal combinación la constituyen la EA y la DV (Zekry, 2002), sin embargo también es posible encontrar casos de EA con DCLw o con demencia asociada a enfermedad de Parkinson (DEP).

La EA y la DV constituyen las principales causas de demencia en adultos mayores, la mayoría de los reportes se enfocan a estas patologías como entidades independientes, pero existe cada vez más evidencia de que particularmente en adultos mayores las lesiones cerebrales asociadas a estos procesos ocurren de manera combinada y que al interactuar incrementan el riesgo de deterioro cognoscitivo clínicamente significativo (Snowdon, 1997).

La estimación de la incidencia y prevalencia de la DMx está afectada por 3 factores principales: la ausencia de criterios diagnósticos, la disponibilidad de neuroimagen y la confirmación por autopsia. Los estudios reportan una prevalencia desde el 1% entre sujetos de 65 a 69 años, hasta 20-50% en sujetos mayores de 85 años. La incidencia se reporta en 1 en 100 personas/año entre los 70-80 años hasta 2 por 100 personas/año en mayores de 80 años (Jellinger, 2007).

## Degeneración lobar frontotemporal

La degeneración lobar frontotemporal (DLFT) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva que ocasiona daño a las estructuras cerebrales localizadas en los lóbulos frontales y/o temporales. La característica principal de la DLFT es un declive gradual y progresivo en la conducta y/o el lenguaje. Tiene una edad de inicio menor a 60 años (en promedio 50-60 años), pero existen algunos casos reportados en menores de 40 años y en mayores de 80 años (Snowden, 2002). Conforme la enfermedad progresa el sujeto presenta mayor dificultad para planear y organizar actividades, para comportarse apropiadamente, para mantener relaciones laborales y sociales, para interactuar con otros y para cuidarse a sí mismo, lo que ocasiona un incremento en la dependencia.

En años recientes el término de demencia frontotemporal ha caído en desuso y se prefiere el término de DLFT, que incluye la variante conductual (DLFT-vc) y la afasia progresiva primaria (APP). La DLFT-vc se caracteriza por inicio temprano de alteraciones conductuales como desinhibición, apatía y pérdida de la empatía. La APP incluye las variantes: Demencia Semántica (DS), la afasia progresiva no fluente (APNF) y la variante logopénica (Figura 10) (Rascovsky, 2011) (Gorno-Tempini, 2011). La DS se caracteriza por la pérdida gradual y progresiva del significado de las palabras y el conocimiento semántico manifestado por la incapacidad para la nominación y comprensión del lenguaje. La APNF se caracteriza por alteración temprana del lenguaje hablado, repetición y sintaxis (Neary, 1998).

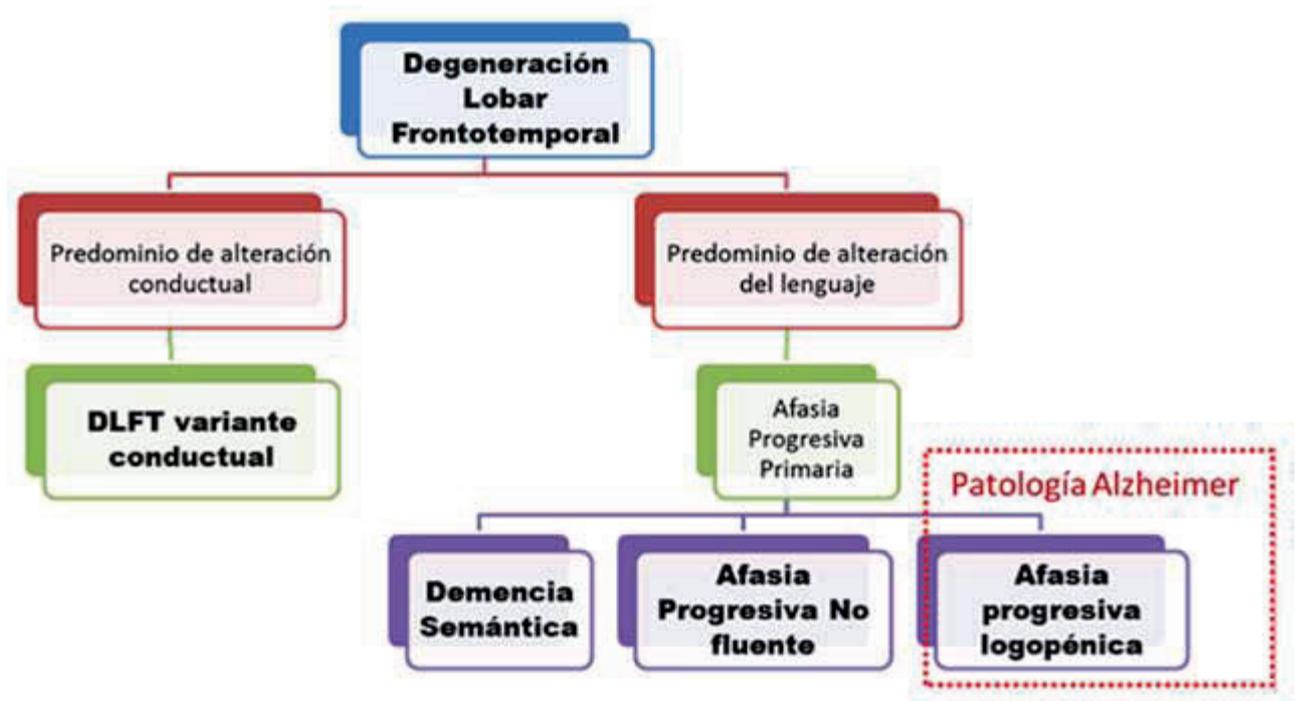


Figura 10. Clasificación de la Degeneración Lobar Frontotemporal (Yener 2010)

La DLFT se clasifica de acuerdo a la preponderancia del dominio afectado (conducta o lenguaje). DLFT: Degeneración Lobar Frontotemporal.

La DLFT representa el 10-20% de todos los casos de demencia. Es la segunda causa de demencia en menores de 60 años, sólo por debajo de la EA de inicio temprano. Se reporta una prevalencia entre 2.7 y 15.1 por 100,000 adultos menores de 65 años (Rabinovici, 2010). La DLFT-vc representa la mitad de los casos de DLFT, le siguen la APNF con el 25% de los casos y la DS con el 20% (Johnson, 2006).

### **Demencia con cuerpos de Lewy/ Demencia asociada a enfermedad de Parkinson**

En 1923, Friedrich Lewy describió la presencia de inclusiones citoplasmáticas en una serie de pacientes con parkinsonismo, de los cuales casi el 50% tenían demencia. Fue hasta 1984, cuando Kosaka describió por primera vez el hallazgo de cuerpos de Lewy (es decir, inclusiones citoplasmáticas eosinofílicas) en la corteza cerebral de algunos pacientes con demencia, en lugar de las placas neuríticas y los ovillos neurofibrilares característicos de la EA (Galasko, 2007) (Neef, 2006).

La demencia con cuerpos de Lewy (DCLw) ha pasado por varios términos incluyendo la enfermedad difusa de cuerpos de Lewy, demencia por cuerpos de Lewy, variante de cuerpos de Lewy de la EA, demencia senil de tipo cuerpos de Lewy y demencia asociada con cuerpos de Lewy corticales; finalmente en el consenso de un grupo de trabajo en 1995 donde se propusieron los criterios clínicos y neuropatológicos, y donde se reconoce la asociación pero no la causalidad, se propone el nombre de Demencia con cuerpos de Lewy (McKeith, 2004) (Galasko, 2007).

La DCLw es trastorno neurodegenerativo caracterizado por un deterioro cognoscitivo fluctuante, parkinsonismo espontáneo y alucinaciones visuales. Actualmente se reconoce que existen estrechas similitudes clínicas y patológicas entre la DCLw y la demencia asociada a Enfermedad de Parkinson (DEP). Clínicamente, se separan arbitrariamente estas 2 entidades por la "regla de 1 año" (si la demencia aparece en los primeros 12 meses del parkinsonismo, califica como una DCLw; si aparece después de 12 meses, se trata de DEP) (Hanagasi, 2013) (McKeith, 2004).

La DCLw es el segundo tipo más común de demencia degenerativa en los adultos mayores. En estudios clínicos de sujetos de 65 años o más, se reportaron prevalencias de DCLw y DEP de 0.7% y 0.3%, respectivamente, lo que sugiere que cada una podría representar hasta el 10% de todos los casos de demencia, una proporción consistente con las tasas descritas en series de autopsias hospitalarias de DCLw del 10 a 15% (McKeith, 2004). En un estudio de la comunidad de sujetos mayores de 75 años se encontró que la DCLw representa el 22% de todos los casos de demencia (Rahkonen, 2003).

## **2.3 Fisiopatología**

### **Enfermedad de Alzheimer**

Se han identificado diversas alteraciones moleculares como la acumulación de proteínas mal conformadas que en conjunto ocasionan daño oxidativo y reacción inflamatoria, con la consecuente disfunción sináptica y alteración en el metabolismo neuronal. Estas alteraciones ocasionan el desenlace final de neurodegeneración y muerte neuronal.

Los hallazgos histopatológicos característicos de la EA incluyen las placas amiloides conformadas por péptidos de beta amiloide ( $A\beta$ ) y los ovillos neurofibrilares conformados por proteína tau fosforilada, estos depósitos se localizan en las estructuras mediales de los lóbulos temporales. También se han identificado cambios como pérdida neuronal, alteraciones de la sustancia blanca, angiopatía amiloide, inflamación y daño oxidativo, como parte de la fisiopatología de la EA.

#### **a) Beta Amiloide**

Los péptidos de  $A\beta$  son productos naturales del metabolismo que consisten en fragmentos de 36 a 42 aminoácidos. La proteína precursora de amiloide (PPA) es fragmentada por acciones enzimáticas secuenciales que incluyen la BACE1 (Beta-site amyloid precursor protein-cleaving enzyme 1), las alfa, beta y gamma secretasas, que tienen como producto final los péptidos de  $A\beta$  (Tanzi, 2005). La vía amiloidogénica requiere de la actividad de la beta y gamma-secretasa, favorece el acúmulo de péptidos no solubles, mientras que la vía no amiloidogénica requiere de la actividad de la alfa-secretasa (Figura 11). Los péptidos de  $A\beta$  42 tienen tendencia a la agregación y al daño neuronal. El acúmulo de  $A\beta$  ocasiona alteración en la integridad neuronal, actividad alterada de las redes neurales y disminución de la actividad sináptica. El desequilibrio entre producción y eliminación causa acúmulo de  $A\beta$ . La proteína se agrega en forma de oligómeros que se unen y forman fibrillas, láminas y finalmente depósitos de placa amiloide (Walsh, 2007).

#### **b) Proteína Tau**

El acúmulo de proteína tau fosforilada en forma de ovillos neurofibrilares es la característica principal de las taupatías entre las que destaca la EA (Lee, 2001). El número de ovillos neurofibrilares es un marcador patológico de la severidad de la EA. La proteína tau promueve el ensamblaje y estabilidad de los microtúbulos y favorece el transporte axonal (Figura 12). La forma hiperfosforilada de tau es insoluble, tiene poca afinidad por los microtúbulos y se agrega en forma de filamentos helicoidales, provocando citotoxicidad y teniendo como desenlace el deterioro cognoscitivo progresivo (Santacruz, 2005).

Figura 11

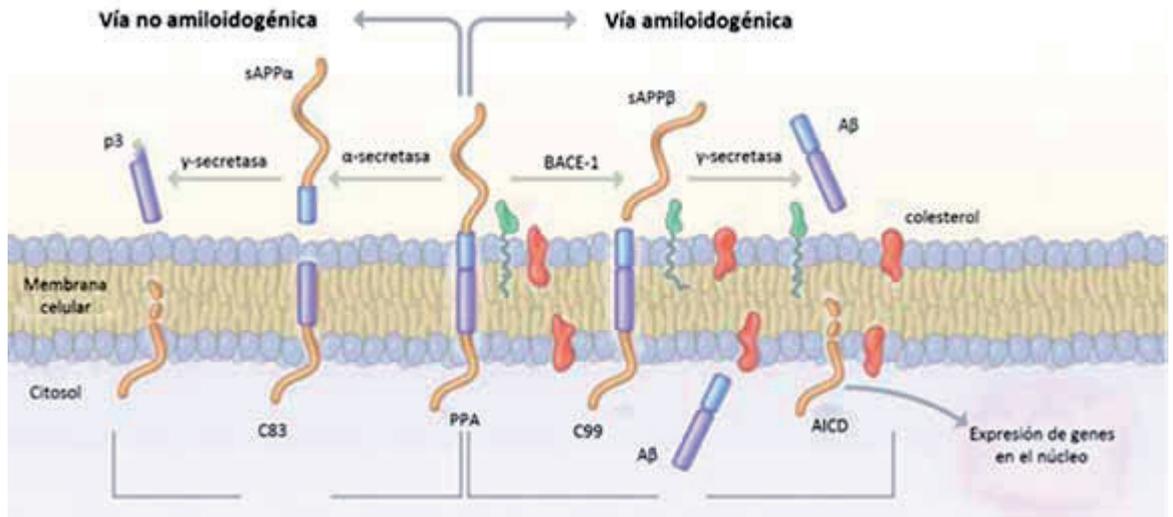


Figura 12

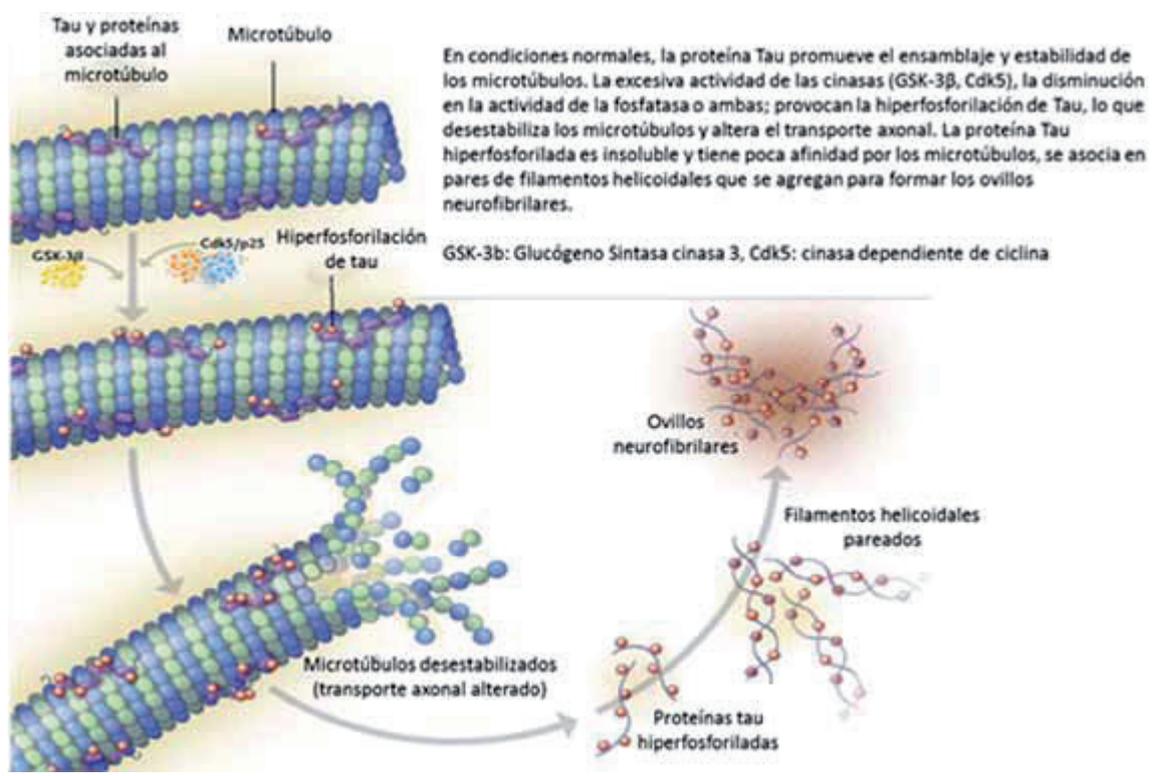


Figura 11 . Vía amiloidogénica y no amiloidogénica de proteólisis de la Proteína Precursora de Amiloide (Querfurth 2010)

Vía no amiloidogénica: La PPA es fragmentada por la  $\beta$ -secretasa liberando un dominio grande de PPA (sAPP $\beta$ ) y un fragmento carboxi-terminal 83 (C83), el cual es digerido por la  $\beta$ -secretasa, liberando al fragmento p3 extracelular y un AICD. Vía amiloidogénica: La PPA es el blanco de la BACE-1 ( $\beta$ -secretasa) en un sitio diferente, liberando un dominio corto de PPA (sAPP $\beta$ ) y un fragmento carboxilo-terminal 99 (C99) que es digerido por la  $\beta$ -secretasa, liberando péptido de A $\beta$  y un AICD. Los péptidos de A $\beta$  de 42 aminoácidos son insolubles y tienden a la agregación formando placas amiloides.

PPA: proteína precursora de amiloide, AICD: dominio intracelular de amiloide, BACE-1: Beta-site amyloid precursor protein-cleaving enzyme 1, A $\beta$ : beta amiloide.

Figura 12. Estructura y función de la proteína tau, formación de ovillos neurofibrilares (Querfurth, 2010)

En condiciones normales, la proteína Tau promueve el ensamblaje y estabilidad de los microtúbulos. La excesiva actividad de las cinasas (GSK-3 $\beta$ , Cdk5), la disminución en la actividad de la fosfatasa o ambas; provocan la hiperfosforilación de Tau, lo que desestabiliza los microtúbulos y altera el transporte axonal. La proteína Tau hiperfosforilada es insoluble y tiene poca afinidad por los microtúbulos, se asocia en pares de filamentos helicoidales que se agregan para formar los ovillos neurofibrilares. GSK-3b: Glucógeno Sintasa cinasa 3, Cdk5: cinasa dependiente de ciclina

### c) Otras alteraciones

Se han identificado otros mecanismos de neurodegeneración en la EA entre los que destacan la disfunción sináptica, la disfunción mitocondrial, las alteraciones en la insulina, las alteraciones vasculares y la inflamación.

- » La disfunción sináptica se refiere a la disminución de la actividad a nivel de la sinapsis mediada por la reducción en el número de vesículas disponibles, reducción del número de receptores de superficie, alteración en la liberación de neurotransmisores presinápticos y receptores postsinápticos (Wang, 2000).
- » A nivel mitocondrial se reporta un incremento en la formación de radicales superóxido, incremento del estrés oxidativo y apoptosis (Nunomura, 2001).
- » Las alteraciones en el metabolismo de carbohidratos se relacionan con incremento del riesgo de padecer EA, las vías de señalización de la insulina ocasionan una deficiencia energética y las hace vulnerables al estrés oxidativo y otros insultos metabólicos (Everenz, 2003).
- » Se ha reportado la coexistencia de EA con enfermedad vascular cerebral, lo que favorece la disrupción de la barrera hematoencefálica, las anomalías capilares y la isquemia cerebral (Greenberg, 2004).
- » La microglia crónicamente activada, como ocurre en el contexto de la EA, inicia una cascada de inflamación lo que puede agravar transitoriamente los síntomas de la enfermedad y a largo plazo incrementa la neurodegeneración (Akiyama, 2000).

### Demencia Vascular

No existe un método neuropatológico estandarizado para clasificar y medir el daño cerebrovascular. La DV es el resultado de lesiones vasculares (focales, multifocales o difusas) que llevan al deterioro de la función cerebral (Tabla 2) (Kling, 2013) (Jellinger, 2013). Las lesiones vasculares que están asociadas más frecuentemente son la aterosclerosis de las arterias cerebrales, la enfermedad cerebral de pequeño vaso y la angiopatía cerebral amiloide (Figura 13); estos trastornos habitualmente presentan mayor prevalencia y severidad con la edad. Existen otras formas de enfermedad vascular cerebral menos comunes como las vasculitis o las angiopatías hereditarias o inflamatorias.

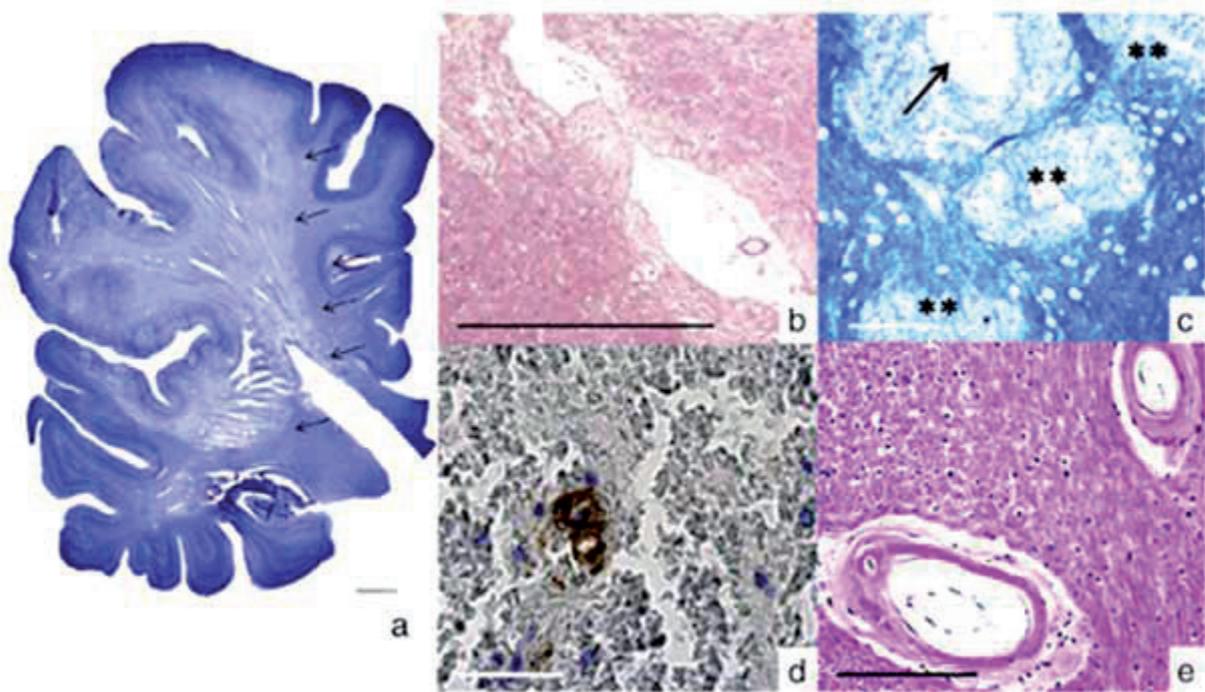


Figura 13. Principales cambios histopatológicos de la demencia vascular (Korczyń, 2012)

- a) Infarto isquémico con involucro de sustancia blanca y gris. Tinción de Nissl.
- b) Infarto lacunar caracterizado por una cavidad irregular y un vaso sanguíneo central rodeado por un borde de gliosis (flecha). Tinción hematoxilina y eosina.
- c) Lesión de sustancia blanca, se observan regiones con palidez de la mielina (\*\*\*) y un espacio perivascular amplio (flecha). Tinción de Kluever-Barrera.
- d) Angiopatía amiloide cerebral, se observan los depósitos de A $\beta$  en la pared de una arteria cortical en color marrón (flecha). Inmunotinción con anticuerpo contra A $\beta$ 17-24 (4G8; Covance).
- e) Enfermedad de pequeño vaso. Se observan 2 arterias de sustancia blanca con hialinización y fibrosis de la pared (flecha). Tinción hematoxilina y eosina.

Se distinguen 3 patrones principales de lesiones vasculares que llevan al desarrollo de DV:

1. Demencia multi-infarto
2. Demencia por infarto estratégico (en tálamo, lóbulo temporal medial/hipocampo, región orbitofrontal, etc.)
3. Encefalopatía vascular subcortical (lesiones confluentes de sustancia blanca central o periférica o infartos pequeños en regiones cerebrales subcorticales incluyendo tálamo, ganglios basales, cápsula interna, tronco encefálico y sustancia blanca cerebelosa).

Se han descrito otros tipos de DV:

**a) Encefalopatía post-isquémica, separada en 3 grupos:**

- » Necrosis laminar cortical, resultante de un paro cardiorrespiratorio.
- » Lesiones múltiples postisquémicas, secundarias a hipotensión.
- » Esclerosis hipocampal, caracterizada por pérdida celular y gliosis del Hipocampo que no es explicada por la EA, es de etiología hipóxico-isquémica en sujetos con falla cardíaca o hipoperfusión cerebral.

**b) Demencia hemorrágica.**

La localización de las lesiones vasculares es más importante que el volumen de tejido dañado. Los infartos lacunares subcorticales y los microinfartos múltiples diseminados representan las características morfológicas más comunes de la DV, mientras que los grandes infartos son menos comunes.

La DV es un trastorno heterogéneo, causado por lesiones vasculares en diversas áreas cerebrales funcionalmente importantes y por la interrupción de las vías que conectan a los ganglios basales con la corteza cerebral, de las vías córtico-corticales, así como de las vías ascendentes secundarias a lesiones en los ganglios basales, el tálamo, la sustancia blanca y áreas subfrontales. Las lesiones pequeñas situadas estratégicamente, causadas por una mezcla de enfermedad de pequeño o grandes vasos, pueden destruir las vías tálamo-cortical, estriato-cortical y la vía entre la región prefrontal y los ganglios basales; relacionadas con la memoria y la conducta (Jellinger, 2013).

En la DV, existen anomalías en los sistemas de neurotransmisores, particularmente en el sistema colinérgico del prosencéfalo basal, relacionadas con lesiones de sustancia blanca difusas y otras lesiones vasculares, que afectan las radiaciones axonales centrales de esta vía; causando desconexión generalizada de las proyecciones colinérgicas. La disfunción del sistema colinérgico puede causar disminución del flujo sanguíneo vascular e hipoperfusión como factores críticos en la patogénesis de la demencia vascular (Kim, 2012) (Román, 2005) (Román, 2006).

Por otro lado, los factores de riesgo vascular interactúan entre sí y pueden contribuir al riesgo de demencia a través de mecanismos celulares y moleculares que llevan al daño estructural del tejido cerebral y a la consecuente disfunción neuronal y deterioro cognoscitivo. (Figura 14) Estos mecanismos incluyen la excitotoxicidad debido a la liberación excesiva de glutamato, la alteración en las concentraciones de calcio intracelular debido a falla en los mecanismos reguladores de calcio, el compromiso de la barrera hematoencefálica, la activación de la microglia y la liberación de mediadores proinflamatorios. La hipoxia, debido a la perfusión insuficiente de las células neuronales, los oligodendrocitos y la mielina; desencadena la disfunción mitocondrial y el estrés oxidativo. Finalmente, la degeneración neuronal se produce a través de la necrosis, la apoptosis y/o la autofagia. (Kling, 2013).

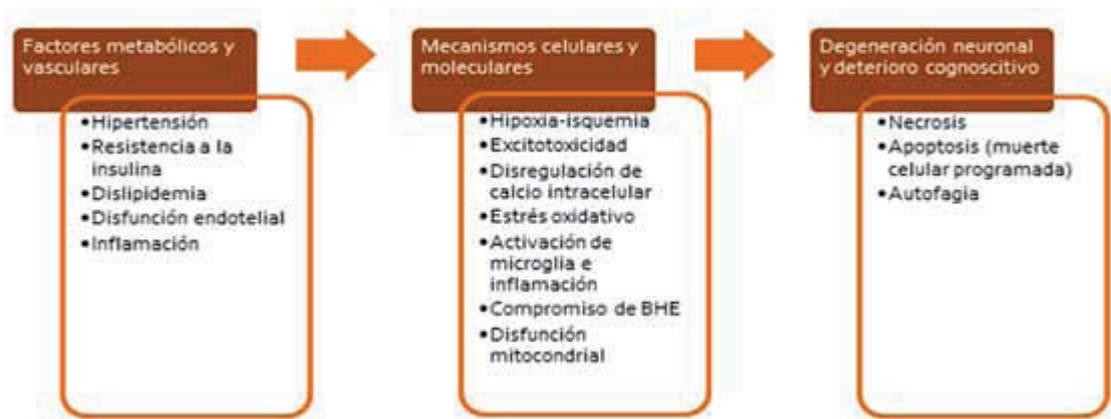


Figura 14. Interacción de factores de riesgo vascular y potenciales mecanismos para el desarrollo de demencia

Los factores de riesgo vascular, a través de mecanismos celulares y moleculares, llevan a daño estructural y funcional cerebral contribuyendo al deterioro cognoscitivo.

BHE: Barrera hematoencefálica.

### Demencia Mixta

La coexistencia de las lesiones cerebrales típicas de la EA (placas amiloides extracelulares y ovillos neurofibrilares intracelulares) y las lesiones cerebrales típicas de la DV (infartos cerebrales, múltiples infartos lacunares, infartos estratégicos, leucoencefalopatía isquémica periventricular), es cada vez más frecuente. Los reportes de autopsia de diferentes clínicas de memoria, indican que la patología vascular ocurre en el 24-28% de los casos de EA (Massoud, 1999).

Los hallazgos histopatológicos de EA ocurren de manera frecuente en adultos mayores asintomáticos, las manifestaciones clínicas de demencia ocurren cuando estos hallazgos se encuentran acompañados de infartos o enfermedad cerebrovascular difusa. Las consecuencias cognitivas de la EA y la DV son acumulativas. Existe evidencia de que la cascada de eventos que ocasiona el depósito de beta amiloide y proteína tau está precedida de la isquemia como resultado de la enfermedad cerebrovascular (Cassery, 2004).

Los cambios microvasculares en el cerebro envejecido y en el sujeto con EA incluyen la perfusión cerebral limitada, en particular disminución del flujo sanguíneo regional, reducción del transporte y utilización de glucosa, pérdida de la inervación vascular con impacto especial en el déficit colinérgico y de otros neurotransmisores, regulación cerebrovascular neurogénica limitada, cambios ultraestructurales en capilares y membranas basales y depósitos de A $\beta$  que afectan la barrera hematoencefálica e impiden la eliminación de los depósitos de amiloide. Los depósitos de A $\beta$  ocasionan microangiopatía, dañan el endotelio vascular vía óxido nítrico y ocasionan disfunción vascular. El acúmulo de esta cadena de acontecimientos tiene como consecuencia las alteraciones en el metabolismo neuronal, daño oxidativo mitocondrial, alteración en la degradación de proteínas, alteraciones en el citoesqueleto, alteración sináptica, pérdida neuronal que induce atrofia cerebral y finalmente el deterioro cognoscitivo progresivo hasta llegar a demencia (Jellinger, 2007) (Figura 15).

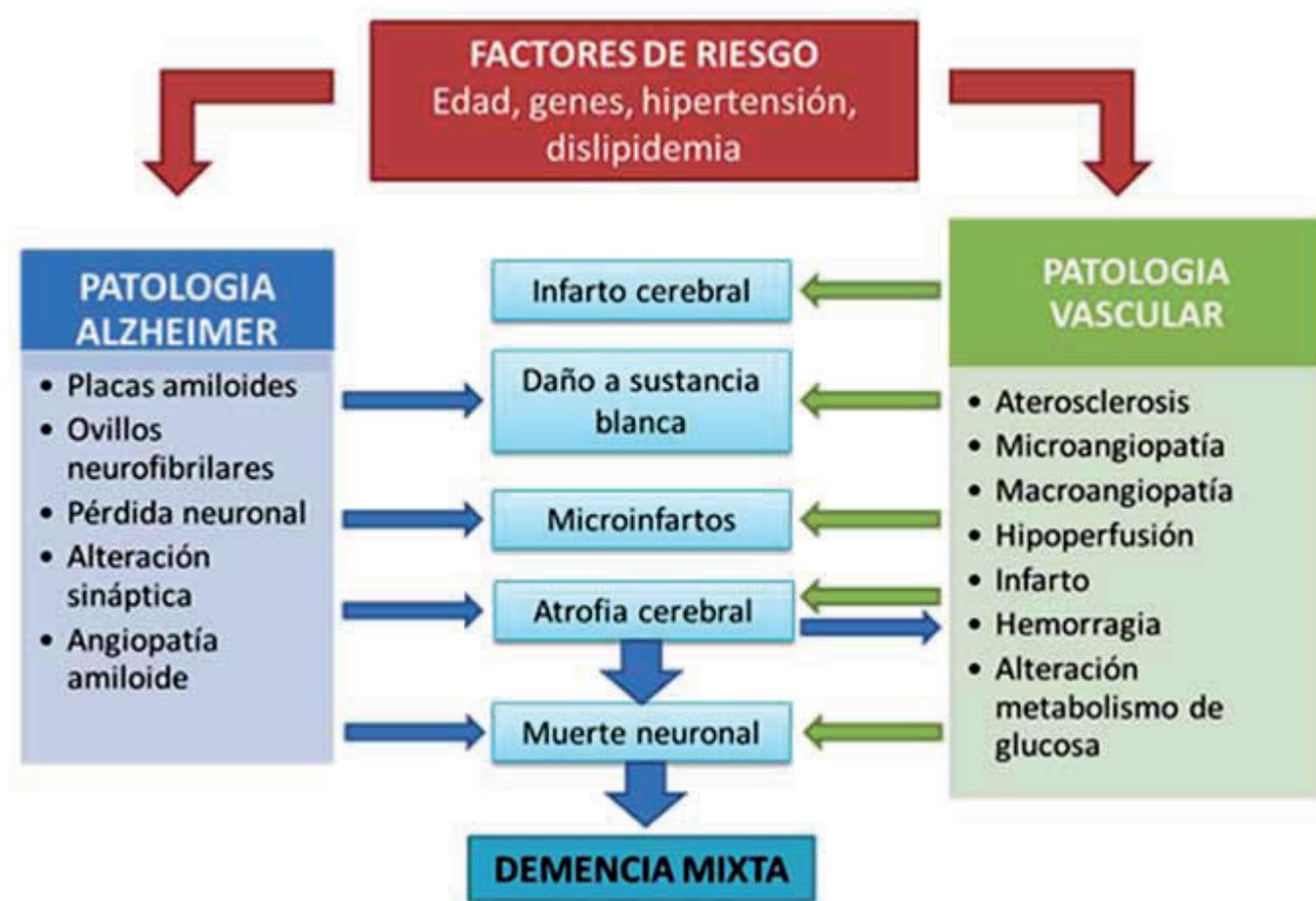


Figura 15. Interacción de la patología Alzheimer y la patología vascular en la Demencia Mixta (Jellinger 2007)

La Demencia Mixta se caracteriza por compartir factores de riesgo con Enfermedad de Alzheimer y Demencia Vascular. Los cambios asociados a patología Alzheimer, ocasionan daño a sustancia blanca, microinfartos, atrofia cerebral y muerte neuronal. Por otro lado los cambios asociados a patología vascular, ocasionan hipoperfusión cerebral, daño a sustancia blanca, microinfartos, atrofia cerebral y muerte neuronal, el desenlace final es la demencia mixta.

## Degeneración Lobar Frontotemporal

En estudios histopatológicos, todos los subtipos de DLFT demuestran daño en los lóbulos frontales y/o temporales, puede manifestarse además atrofia cortical o de ganglios basales de manera simétrica o asimétrica, e incluso despigmentación de la sustancia nigra en algunos casos. Los hallazgos consisten en microvacuolización y pérdida neuronal acompañada de neuronas edematizadas, pérdida de mielina y gliosis astrocítica. Se encuentran además inclusiones de proteínas anormales dentro del citoplasma y/o en el núcleo de las neuronas y células de la glía (Knopman, 1990).

Las inclusiones intracitoplasmáticas e intranucleares se subdividen dependiendo de su contenido en DLFT tau positivo (inclusiones de proteína tau) y DLFT ubiquitina positivo, que comprende inclusiones de proteína de respuesta transactiva unida a DNA (TDP-43) y proteína fusionada en sarcoma (FUS) (Urwin, 2010). El 50% corresponde a DLFT patología tau.

La DLFT con patología tau (tau positivo), también conocida como enfermedad de Pick, se caracteriza por inclusiones de proteína tau (cuerpos de Pick) en las células granulares del giro dentado, en las neuronas piramidales de la región CA1 del hipocampo y de los lóbulos frontales y temporales (Zhukareva, 2002).

La DLFT con patología TDP-43 se caracteriza por inclusiones de la proteína TDP-43 anormalmente fosforilada y ubiquitinizada, que se localizan en el núcleo o citoplasma de las neuronas. La proteína TDP-43 se encuentra normalmente presente en las neuronas y se encarga de la regulación de la transcripción, su conformación anormal impide la transcripción normal y ocasiona muerte neuronal (Davidson, 2007).

## Demencia con cuerpos de Lewy/ Demencia asociada a enfermedad de Parkinson

La DEP está asociada con la presencia de cuerpos de Lewy en regiones subcorticales del cerebro, predominantemente en la sustancia nigra mesencefálica y en el locus coeruleus. La DCLw se caracteriza por la presencia de cuerpos de Lewy en regiones subcorticales y corticales (frontotemporales), así como de placas de amiloide. Los ovillos neurofibrilares son menos frecuentes en la DCLw (Neef, 2006).

Los cuerpos de Lewy son inclusiones citoplasmáticas eosinofílicas que contienen depósitos de una proteína llamada  $\beta$ -sinucleína. Tanto la DEP como la DCLw pertenecen al grupo de las sinucleinopatías (Neef 2006). El patrón de distribución de la  $\beta$ -sinucleína dentro de las poblaciones neuronales selectivamente vulnerables, se considera que está íntimamente relacionado con las alteraciones clínicas observadas en ambos trastornos; los depósitos de  $\beta$ -sinucleína en el tronco encefálico son principalmente responsables de los síntomas motores extrapiramidales, mientras que el deterioro cognoscitivo se ha atribuido a la extensión límbica y neocortical de estos depósitos. Por lo tanto, se cree, que la DEP y la DCLw representan fenotipos en un continuo dentro del espectro de los trastornos de cuerpos de Lewy, en el que las manifestaciones clínicas predominantemente dependen de la distribución anatómica y de la carga de  $\beta$ -sinucleína (Jellinger, 2009).

Bioquímicamente, la DCLw está asociada con déficit de acetilcolina por una pérdida importante de neuronas colinérgicas y de acetilcolintransferasa; así como con déficit de dopamina como en la EP (Neef, 2006) (Ferman, 2007).

## 2.4 Genética

### Enfermedad de Alzheimer

La EA tiene dos formas de presentación principales: de inicio temprano y de inicio tardío. La EA de inicio temprano representa menos del 1% de todos los casos, se caracteriza por una edad de inicio menor a 60 años, tiene un patrón hereditario autosómico dominante y se asocia con mutaciones causales en 3 genes: gen de la proteína precursora de amiloide, gen de la presenilina 1 y gen de la presenilina 2. Por otro lado, la EA de inicio tardío corresponde al 99% restante de los casos de EA, la edad de presentación es mayor a 60 años, se relaciona con la presencia del gen de la apolipoproteína E- $\epsilon$ 4 (APOE  $\epsilon$ 4) y se han identificado otros factores epigenéticos.

#### a) EA de inicio temprano

- » Gen de la proteína precursora de amiloide (PPA):  
Localizado en el cromosoma 21, el cual codifica para la PPA, cuya función se relaciona con la transmisión sináptica. Las mutaciones en este gen favorecen la vía amiloidogénica en la que la PPA es blanco de las enzimas secretasas (beta y gamma) con la producción final de péptidos de beta-amiloide ( $A\beta$ ) que se condensan formando placas (Goate, 1991).
- » Gen de la Presenilina 1 (PSEN1):  
Localizado en cromosoma 14, codifica para la proteína presenilina 1 encargada de la regulación de las vías de señalización del calcio intracelular, del ciclo celular y de la muerte celular. La mutación en este gen favorece la vía amiloidogénica con acúmulo de  $A\beta$  (Sherrington, 1995).
- » Gen de la Presenilina 2 (PSEN2):  
Localizado en el cromosoma 1, codifica para la proteína presenilina 2. Es la principal causa de EA de inicio temprano. Su mutación favorece la actividad apoptótica y ocasiona neurodegeneración con acúmulo de  $A\beta$  (Renbaum, 1998).

**c) EA de inicio tardío**

- » Gen de APOE:  
Se localiza en el cromosoma 19, existen tres alelos conocidos: épsilon 2, 3 y 4. El alelo  $\beta$ -4 es un factor de riesgo para EA de inicio tardío, mientras que el alelo  $\beta$ -2 se ha identificado como un factor protector. La fuerza de asociación varía según la edad, sexo y número de alelos presentes, siendo el riesgo 2 a 3 veces mayor en los portadores de 1 alelo y hasta 8 a 12 veces mayor en los portadores de ambos alelos, comparados con no portadores. Su mutación se relaciona con mayor velocidad del deterioro cognoscitivo por acúmulo de A $\beta$  y depósitos de proteína tau, mayor atrofia hipocampal, mayor frecuencia de alteraciones neuropsiquiátricas y menor supervivencia (Corder, 1993).
- » Otras alteraciones genéticas en EA de inicio tardío:  
Recientemente se han identificado mutaciones específicas como las del receptor 1 del componente 3b/4b del complemento (CR1), proteína de ensamblaje fosfatidil-inositol-clatrina (PICALM), clusterina (CLU), proteína integradora de puente 1 (BIN1), entre otras (Van Es, 2009).

**Demencia Vascular**

Los factores genéticos para la enfermedad vascular cerebral y la DV no han sido estudiados ampliamente. Algunos factores genéticos pueden influenciar el desarrollo o curso del deterioro cognoscitivo vascular. El gen de la APOE  $\beta$ -4 además de su potencial papel amiloidogénico, es un factor de riesgo conocido para enfermedad aterosclerótica en general y puede incrementar el riesgo de deterioro cognoscitivo posterior a un evento vascular cerebral (Abboud, 2008).

Algunas enfermedades vasculares monogénicas raras, pueden llevar a un evento vascular cerebral así como a DV; por ejemplo la arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL), es una forma genética de enfermedad de pequeño vaso y está asociada con mutaciones en el gen Notch3 (Leblanc, 2006) (Jellinger, 2013) (Korczyń, 2012).

**Demencia Mixta**

La asociación del genotipo APOE-  $\beta$ 4 con incremento del riesgo de EA y de enfermedad cardiovascular sugiere un vínculo potencial entre la aterosclerosis, la enfermedad cerebrovascular y la EA (Haan, 1999).

**Degeneración Lobar Frontotemporal**

La DLFT se transmite con un patrón autosómico dominante, los estudios reportan que el 35-50% de los sujetos tienen historia familiar de DLFT. Los primeros casos reportados de DLFT se presentaron como demencia frontotemporal asociados a parkinsonismo ligados a cromosoma 17 (FTDP-17). Hace poco más de una década se identificaron mutaciones específicas en el gen de la Proteína Tau Asociada a Microtúbulo (MAPT) como causa de la DLFT, posteriormente se identificaron mutaciones en el gen de la progranulina (PGRN), ambos genes se encuentran en el cromosoma 17. Recientemente nuevos genes salieron a la luz como causa de la DLFT entre los que destacan el gen de la proteína 2B modificadora de la cromatina (CHMP2B), el gen de la proteína que contiene valosina (VCP), el gen de la proteína de unión al DNA-TAR (TARDBP) y el gen de la proteína fusionada en sarcoma (FUS) (See, 2010) (Tabla 5).

**Tabla 5. Mutaciones asociadas a la DLFT (See 2010)**

Cromosoma	Gen	Número de mutaciones	Tipo de inclusiones en el estudio histopatológico
17q21.32	MAPTt	37	Tau(+)
17q21.2	PGRN	>60	Ubiquitina (+)
1	TARDBP	?	Ubiquitina (+)
3	CHMP2B	?	Ubiquitina (+)
9p21.1	VCP	6	Ubiquitina (+)
16	FUS	?	Ubiquitina (+)

### Gen MAPT

Se localiza en el cromosoma 17 y codifica para la proteína Tau, la cual participa en la estabilización del microtúbulo y la integridad neuronal. Representa el 10 a 43% de las mutaciones causales de DLFT, las cuales se engloban como taupatías. Se han identificado 44 mutaciones de este gen, lo que tiene como consecuencia la producción de una proteína tau anormal con el consecuente ensamblaje alterado del microtúbulo y la promoción de la agregación de fibrillas (Garparini, 2007). Los síndromes clínicos asociados a esta mutación incluyen la DLFT-vc, DS, Parálisis Supranuclear Progresiva (PSP) y el Síndrome corticobasal (CBS).

### Gen PGRN

Representa entre el 10-26% de las mutaciones causales de DLFT. Se han identificado más de 60 mutaciones (Baker, 2006). El gen de la PGRN se localiza a 1.7 megabases (Mb) del gen MAPT (cromosoma 17q21). Este gen codifica para la proteína progranulina que juega un papel importante en múltiples procesos relacionados con la remodelación tisular incluyendo el desarrollo celular, reparación tisular e inflamación, sin embargo se conoce poco sobre su función a nivel de sistema nervioso central. Los portadores de esta mutación presentan hallazgos histopatológicos con inclusiones negativas para tau pero positivas para ubiquitina y para la proteína TDP-43 (Mackenzie, 2006). Los síndromes clínicos asociados a esta mutación incluyen DLFT-vc y APNF.

### Demencia con cuerpos de Lewy/ Demencia asociada a enfermedad de Parkinson

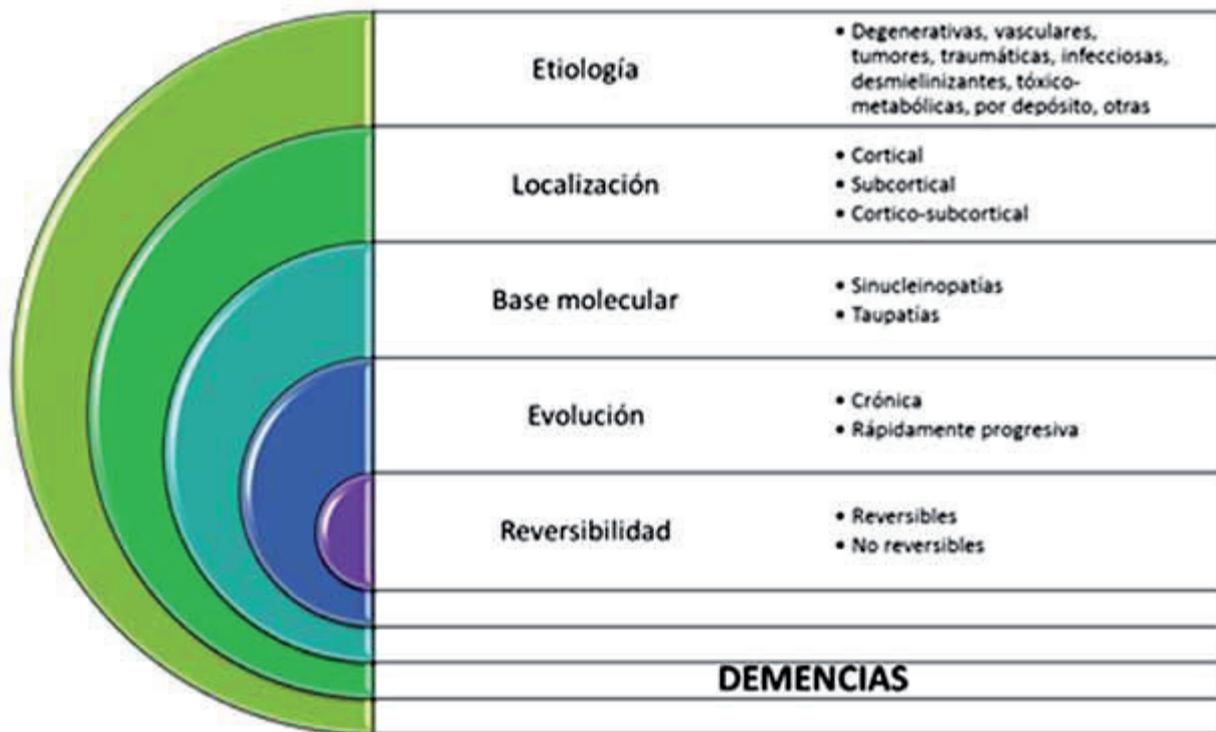
La mayoría de los casos de DCLw son esporádicos, no hay mutaciones en el gen de la  $\beta$ -sinucleína o en otros genes de la EP. En raros casos, se ha asociado con duplicación o triplicación del gen de la  $\beta$ -sinucleína, con un patrón de herencia autosómico dominante (McKeith, 2004) (Meeus, 2012).

## Recapitulación

### Recapitulación 1. Anatomía de las funciones cognitivas



Recapitulación 2. Clasificación de las demencias



## Recapitulación 3. Principales tipos de demencia

	Enfermedad de Alzheimer	Demencia vascular	Demencia Mixta (EA+DV)	Degeneración lobar Frontotemporal	Demencia con cuerpos de Lewy/ Demencia asociada a Parkinson
Epidemiología - Prevalencia	1ª causa de demencia - 60-65 años: 5-10% - >85 años: 45-50%	2ª causa de demencia - 8-15%	2-3ª causa de demencia - 65-69 años: 1% - >85 años: 20-50%	2ª causa de inicio temprano - 2.7-15.1 por 100,000	2ª causa degenerativa - 0.7% DCLw - 0.3% DEP
Clasificación	a) EA inicio temprano b) EA inicio tardío	c) Multifocal - Grandes vasos - Pequeño vaso - Hipoperfusión - Infarto venoso - Hemorrágico a) Focal (Infarto estratégico)		DLFT variante conductual Afasia progresiva primaria APNF DS Logopénica	
Patología	Placas amiloides (Beta amiloide) Ovillos neurofibrilares (proteína tau)	Aterosclerosis Enfermedad pequeño vaso Angiopatía cerebral amiloide	Placas amiloides Ovillos neurofibrilares Lesiones vasculares	Tau (+) Ubiquitina (+)	- Inclusiones intracitoplasmáticas de a-sinucleína (cuerpos de Lewy)
Genética	EA temprano: Gen PPA, PSEN1 y PSEN2 EA tardío: APOE-e4	Gen APOE-e4	Gen APOE-e4	Gen MAPT, PGRN	Gen a-sinucleína