

Guía oficial de práctica clínica
en Demencia

5

GUÍAS

diagnósticas y terapéuticas
de la Sociedad Española de

NEUROLOGÍA 2018



SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE NEUROLOGÍA

NEUROLOGÍA DE LA CONDUCTA Y DEMENCIAS
Sociedad Española de Neurología



Guía oficial de práctica clínica
en Demencia

GUÍAS

diagnósticas y terapéuticas
de la Sociedad Española de

NEUROLOGÍA 2018

5

COORDINADORES

Dra. María Sagrario Manzano

Hospital Universitario Infanta Cristina. Parla (Madrid).

Coordinadora del Grupo de Neurología de la Conducta y Demencias de la SEN

Dr. Juan Fortea

Unidad Alzheimer - Down

Fundació Catalana Síndrome de Down

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

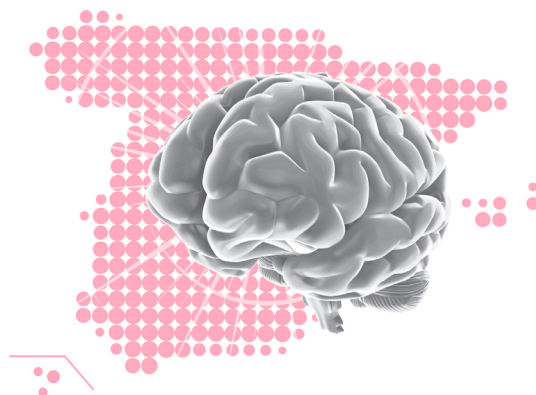
Dr. Alberto Villarejo

Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Dra. Raquel Sánchez del Valle

Hospital Clinic. IDIBAPS. Barcelona.

Vocal del Grupo de Neurología de la Conducta y Demencias de la SEN



Advertencias

La medicina es un área en constante evolución. Se recomienda a los lectores que contrasten la información y analicen los últimos datos aportados por la industria fabricante de cada fármaco para comprobar sus indicaciones, dosis recomendadas, efectos secundarios y contraindicaciones. Los autores y editores no pueden asumir la completa responsabilidad por actos médicos que pudieran estar relacionados con los contenidos de esta obra.



Realización: Luzán 5 Health Consulting, S.A.
Pasaje de la Virgen de la Alegría, 14
28027 Madrid
e-mail: luzan@luzan5.es
<http://www.luzan5.es>

Título original: Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2018. 5. Guía oficial de práctica clínica en demencias
© 2018, Sociedad Española de Neurología
ISBN: 978-84-17372-34-7. Depósito Legal: M-36109-2018.

Los contenidos expresados en cada uno de los capítulos reflejan la opinión de los autores de cada uno de ellos. En ningún caso, los miembros del comité de redacción, la editorial o los patrocinadores de la obra han de compartir necesariamente el contenido de cada uno de los capítulos, debiéndose remitir el lector a la bibliografía original o a los autores de cada supuesto en caso de precisar información adicional sobre lo publicado.

El titular del *copyright* se opone expresamente a cualquier utilización del contenido de esta publicación sin su expresa autorización, lo que incluye la reproducción, modificación, registro, copia, explotación, distribución, comunicación pública, transformación, transmisión, envío, reutilización, publicación, tratamiento o cualquier otra utilización total o parcial en cualquier modo, medio o formato de esta publicación. La infracción de los derechos mencionados puede ser constitutiva de delito contra la propiedad intelectual (artículos 270 y siguientes del Código Penal). Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida ni transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias o las grabaciones en cualquier sistema de recuperación de almacenamiento de información, sin el permiso escrito de los titulares del *copyright*.

Este proyecto ha supuesto el trabajo de dos años de colaboración de muchos neurólogos que centran su interés científico en el apasionante campo de las demencias. No hemos de obviar que la patología neurodegenerativa, sobre todo la enfermedad de Alzheimer, constituye la primera causa de discapacidad a nivel global. Por tanto, los neurólogos hemos de estar en continuo proceso de aprendizaje para, de esa forma, garantizar el abordaje integral y correcto de esta compleja área de la Neurología.

Se propone un formato dinámico, sujeto a modificaciones fáciles y ágiles de incorporar, de tal forma que la tarea de mis sucesores sea más sencilla y aplicable, dado el ingente conocimiento y avance en el campo de las demencias degenerativas año tras año.

Hemos intentado incorporar todo el conocimiento actualizado sobre las demencias, desde todas las ópticas, con un formato asequible al lector, basado en recomendaciones de consenso de expertos. Al no existir niveles de evidencia para todas las recomendaciones propuestas, mantenemos la uniformidad del texto, basándonos en dichas recomendaciones, quizá cuestionables para algunos lectores, y que pueden ser objeto de modificación y revisión periódica por los editores, que estaremos encantados de valorar, año tras año.

Para mí ha sido un orgullo y un privilegio poder trabajar con mis compañeros en este campo, intentando generar un documento de consenso nacional.

Por tanto, quiero agradecer a todos vuestra labor. Sólo deseo a los futuros lectores que este documento sea de utilidad y de interés.

María Sagrario Manzano Palomo

Sección de Neurología.

Hospital Universitario Infanta Cristina.

Parla (Madrid).

Coordinadora del Grupo de Neurología
de la Conducta y Demencias de la SEN

PRÓLOGO 3

1. ENFERMEDAD DE ALZHEIMER 11

Editado por Juan Fortea, Ignacio Illán-Gala y José Luis Molinuevo

- 1.1. Epidemiología de la enfermedad de Alzheimer 13**
Ignacio Illán-Gala
- 1.2. Costes sociosanitarios de la enfermedad de Alzheimer 18**
José Antonio Monge
- 1.3. Factores de riesgo de la enfermedad de Alzheimer 21**
Felix Viñuela
- 1.4. Etiopatogenia de la enfermedad de Alzheimer 23**
José Antonio Rojo Aladro
- 1.5. Nuevos criterios diagnósticos de la enfermedad de Alzheimer .. 26**
José Antonio Monge
- 1.6. Biomarcadores en la enfermedad de Alzheimer 35**
Guillermo Amer
- 1.7. Aspectos clínicos de la enfermedad de Alzheimer 42**
Helena Vico
- 1.8. Diagnóstico diferencial de la enfermedad de Alzheimer 50**
Guillermo Amer
- 1.9. Tratamiento farmacológico específico de la enfermedad
de Alzheimer 52**
José Antonio Rojo
- 1.10. Tratamiento farmacológico para síntomas neuropsiquiátricos
en la enfermedad de Alzheimer 55**
Estrella Morenas
- 1.11. Intervenciones cognitivas específicas en la enfermedad
de Alzheimer 58**
Felix Viñuela
- 1.12. Estimulación cognitiva, estimulación electrofisiológica
y ejercicio físico en la enfermedad de Alzheimer 60**
Helena Vico

2. ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y DISCAPACIDAD INTELECTUAL... 73

Editado por Juan Fortea, José Luis Molinuevo e Ignacio Illán-Gala

- 2.1. Enfermedad de Alzheimer y discapacidad intelectual 75**
Bessy Benejam, Laura Videla, Susana Fernández, Isabel Barroeta,
María Carmona

3. DEMENCIA CON CUERPOS DE LEWY Y DEMENCIA ASOCIADA A ENFERMEDAD DE PARKINSON83

Editado por Alberto Villarejo

3.1. Resumen introductorio	85
Alberto Villarejo	
3.2. Generalidades, concepto y definiciones	87
Guillermo García-Ribas	
3.3. Neuropatología	89
Guillermo García-Ribas	
3.4. Epidemiología, factores de riesgo y pronóstico de la demencia con cuerpos de Lewy y enfermedad de Parkinson con demencia .	90
Sara García-Ptacek	
3.5. Características clínicas y diagnóstico de la demencia con cuerpos de Lewy	93
Alberto Villarejo	
3.6. Criterios clínicos y diagnóstico clínico de demencia en la enfermedad de Parkinson	97
Jaime Kulisevsky	
3.7. Exploraciones complementarias (neuropsicológicas, neuroimagen, neurofisiológicas, genéticas y biomarcadores)..	103
Alberto Marcos	
3.8. Tratamiento farmacológico y no farmacológico de la demencia con cuerpos de Lewy y enfermedad de Parkinson ..	106
David A. Pérez	

4. DEGENERACIÓN LOBULAR FRONTOTEMPORAL..... 113

Editado por Raquel Sánchez del Valle

4.1. Introducción	115
Isabel Hernández	
4.2. Demencia frontotemporal variante conductual	116
Isabel Hernández	
4.3. Afasia progresiva primaria	121
Jordi Matías-Guiu Antem	
4.4. Degeneración corticobasal	125
José Luis Dobato	
4.5. Parálisis supranuclear progresiva	129
José Luis Dobato	
4.6. Neuropatología de las degeneraciones lobulares frontotemporales	136
Ellen Gelpi	
4.7. Estrategias de tratamiento en la demencia frontotemporal ..	140
Norberto Rodríguez	

5. DETERIORO COGNITIVO VASCULAR..... 151

Editado por Sagrario Manzano y Raquel Manso

- 5.1. Introducción. Epidemiología. Subtipos de deterioro cognitivo vascular 153**
Sagrario Manzano, Raquel Manso
- 5.2. Manifestaciones clínicas y evaluación del paciente 156**
Ana Pampliega
- 5.3. Diagnóstico y criterios clínicos 160**
Ana Pampliega
- 5.4. Neuropsicología del deterioro cognitivo vascular 165**
Joan Bello, Natalia García-Casares
- 5.5. Neuroimagen en el deterioro cognitivo vascular 170**
Natalia García-Casares, María Elena Toribio-Díaz
- 5.6. Tratamiento del deterioro cognitivo vascular 174**
M^a Elena Toribio-Díaz
- 5.7. Demencia mixta y factores de riesgo vascular 181**
Natalia García-Casares, Eugenia Marta Moreno

6. ENFERMEDADES PRIÓNICAS 193

Editado por Raquel Sánchez del Valle y Sagrario Manzano

- 6.1. Introducción 195**
Mario Riverol
- 6.2. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob 199**
María Gómez
- 6.3. Otras prionopatías 204**
Marta Blázquez

7. OTRAS DEMENCIAS 209

Editado por Sagrario Manzano

- 7.1. Introducción 211**
María Ángeles Del Real Francia
- 7.2. Demencias de origen autoinmune 214**
Míriam Eimil, María José Gil
- 7.3. Trastornos cognitivos asociados a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana 226**
Vicente Peset
- 7.4. Neurosífilis 232**
Lorenzo Morlán
- 7.5. Demencia de origen metabólico 238**
Vicente Medrano

7.6. Hidrocefalia a presión normal	242
Marcos Llanero	
7.7. Demencia postraumática	247
María José Gil, Miriam Eimil	
8. ASESORAMIENTO GENÉTICO EN DEMENCIAS	261
Editado por Raquel Sánchez del Valle	
8.1. Introducción	263
Raquel Sánchez del Valle	
8.2. Asesoramiento genético en la enfermedad de Alzheimer	265
Raquel Sánchez del Valle	
8.3. Asesoramiento genético en degeneración lobular frontotemporal	267
Estrella Gómez	
8.4. Asesoramiento genético en enfermedades priónicas	271
Raquel Sánchez del Valle	
9. ASPECTOS JURÍDICOS DE LAS DEMENCIAS	277
Editado por Sagrario Manzano	
9.1. Aspectos jurídicos de las demencias	279
M ^a Ángeles Ceballos	
10. CONDUCCIÓN DE VEHÍCULOS Y DEMENCIAS	291
Editado por Sagrario Manzano	
10.1. Conducción de vehículos y demencias	293
Carmen Terrón	

ÍNDICE DE AUTORES

Guillermo Amer

Servicio de Neurología. Hospital Universitari Son Espases. Palma de Mallorca.

Isabel Barrieta

Unidad Alzheimer - Down.
Fundación Catalana Síndrome de Down.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. CIBERNED

Joan Bello

Hospital Moisès Broggi. L'Hospitalet/Sant Joan Despí. Barcelona

Bessy Benejam

Unidad Alzheimer - Down.
Fundación Catalana Síndrome de Dow.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. CIBERNED

Marta Blázquez

Hospital Universitario Central de Asturias.
Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de Oviedo

María Carmona

Unidad Alzheimer - Down
Fundación Catalana Síndrome de Down.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. CIBERNED

M^a Ángeles Ceballos

Hospital 12 de Octubre. Madrid

José Luis Dobato

Hospital Universitario Fundación Alcorcón.
Facultad de Medicina, Universidad Rey Juan Carlos. Madrid

Miriam Eimil

Hospital Universitario de Torrejón (Madrid)

Susana Fernández

Unidad Alzheimer - Down.
Fundación Catalana Síndrome de Down.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. CIBERNED

Juan Fortea

Unidad Alzheimer - Down.
Fundación Catalana Síndrome de Down.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. CIBERNED

Natalia García-Casares

Departamento de Medicina Facultad de Medicina. Centro de Investigaciones Médico-Sanitarias (CIMES).
Universidad de Málaga

Sara García-Ptacek

Karolinska Institutet, Department of Neurobiology, Care Sciences and Society, Center for Alzheimer research, Division of Clinical Geriatrics, 141 57 Huddinge. Karolinska University Hospital, Department of Geriatric Medicine, 141 86 Stockholm. Södersjukhuset, Department of Internal Medicine. Section for Neurology 118 83, Stockholm, Sweden

Guillermo García-Ribas

Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Ellen Gelpi

Banco de Tejidos Neurológicos. Biobanco-Hospital Clínic-Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS).
Barcelona

María José Gil

Hospital Universitario de Torrejón (Madrid)

María Gómez

Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Católica de Murcia

Estrella Gómez

Fundación Jiménez Díaz. Madrid

Isabel Hernández

Fundació ACE. Barcelona Alzheimer Treatment & Research Center, Barcelona.

Ignacio Illán-Gala

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. Instituto de investigación Biomédica del Hospital de Sant Pau (IIB Sant Pau). Centro de investigación Biomédica en Red de Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED). Universidad Autónoma de Barcelona.

Jaime Kulisevsky

Hospital Sant Pau. Barcelona. Instituto de investigación Biomédica del Hospital de Sant Pau (IIB Sant Pau). Centro de investigación Biomédica en Red de Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED). Universidad Autónoma de Barcelona (UAB), Universitat Oberta de Catalunya (UOC)

Marcos Llanero

Hospital Ruber Juan Bravo. Madrid

Raquel Manso

Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.
IBSAL, Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca.

María Sagrario Manzano

Hospital Infanta Cristina. Parla

Alberto Marcos Dolado

Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

Jordi Matías-Guiu Antem

Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

Vicente Medrano

Hospital General Universitario. Virgen de la Salud de Elda (Alicante).

José Luis Molinuevo

Barcelona Beta Brain Research Center. Pascual Maragall Foundation. Unidad de Alzheimer y otros trastornos cognitivos. Servicio de Neurología. Hospital Clinic-IDIBAPS. Barcelona

José Antonio Monge

Hospital General Universitario de Alicante. Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL).

Estrella Morenas

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Instituto de Investigación Biomédica Sant Pau (IBB Sant Pau). Centro de investigación Biomédica en Red de Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED)

Lorenzo Morlán

Hospital Universitario de Getafe (Madrid)

Ana Pampliega

Hospital Marina Baja. Alicante. Universidad Miguel Hernández

David Andrés Pérez

Hospital 12 de Octubre. Madrid.

Vicente Peset

Hospital de Sagunto (Valencia). Universidad Católica de Valencia.

María Ángeles del Real

Hospital General Universitario de Ciudad Real

Mario Riverol

Clínica Universidad de Navarra.

Norberto Rodríguez

Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife.

José Antonio Rojo

Hospital Universitario de Canarias. Tenerife.

Raquel Sánchez Del Valle

Hospital Clinic. IDIBAPS. Barcelona. Vocal del Grupo de Neurología de la Conducta y Demencias de la SEN

Carmen Terrón

Hospital Nuestra Señora del Rosario. Hospital La Zarzuela. Madrid

M.ª Elena Toribio

Hospital Universitario del Henares. Coslada (Madrid).

Helena Vico

Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia

Laura Videla

Unidad Alzheimer - Down. Fundación Catalana Síndrome de Down. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. CIBERNED

Alberto Villarejo

Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

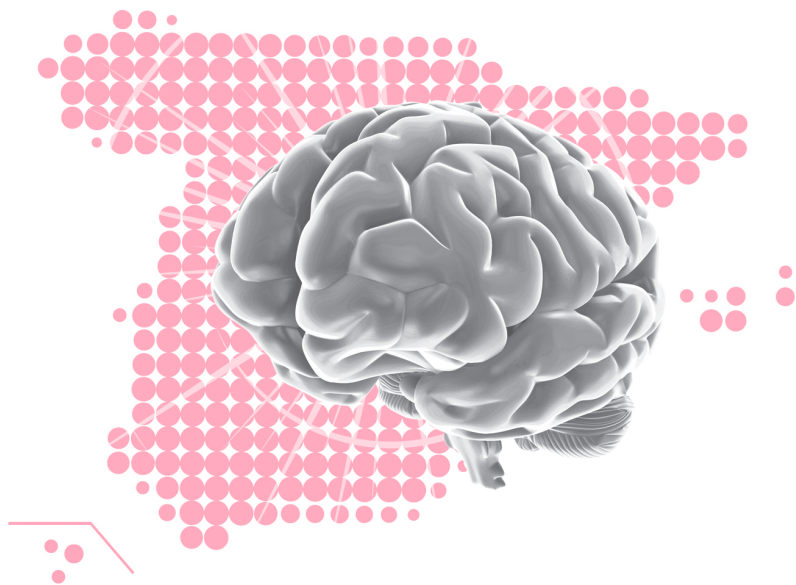
Felix Viñuela

Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla
Hospital Victoria Eugenia. Sevilla.

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

1

Editado por Juan Fortea, Ignacio Illán-Gala
y José Luis Molinuevo



1.1. EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Ignacio Illán-Gala

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la primera causa de demencia neurodegenerativa a nivel mundial y supone un problema sanitario de primer orden. En estos momentos, se estima que 40 millones de personas en el mundo padecen una demencia atribuible a la EA y se prevé que esta cifra aumente de forma exponencial en las próximas décadas¹. Esto se debe al envejecimiento progresivo de la población, que expone a una proporción cada vez mayor de personas al riesgo de desarrollar una demencia neurodegenerativa. Como consecuencia, en los próximos 20 años se espera que la prevalencia de la demencia debida a la EA se doble¹.

Los estudios epidemiológicos permiten estimar la prevalencia e incidencia de la EA. Constituyen, por lo tanto, una herramienta esencial para el desarrollo y ajuste de las políticas de salud pública destinadas a hacer frente a esta epidemia². Sin embargo, existen numerosos factores que, por un lado, dificultan la realización, y por otro, limitan la interpretación de los estudios epidemiológicos en la EA:

- ▶ La inexactitud del diagnóstico clínico de demencia tipo EA (hasta un 20 % de error en series con confirmación neuropatológica) y otras demencias cuyos criterios diagnósticos se han actualizado recientemente.
- ▶ La dificultad para el diagnóstico en fase de deterioro cognitivo leve (DCL) que requiere del uso de biomarcadores todavía con escasa difusión.
- ▶ Las dificultades derivadas del seguimiento clínico de grandes cohortes (fundamentalmente debidas a las pérdidas durante el seguimiento).
- ▶ La limitada fiabilidad de los registros poblacionales (a menudo con información insuficiente para el diagnóstico etiológico retrospectivo).
- ▶ La restricción geográfica de los escasos estudios poblacionales (limita la extrapolación de los resultados al resto de la población).

Estas y otras limitaciones ayudan a entender la variabilidad de las cifras de prevalencia e incidencia reportadas en los estudios llevados a cabo hasta el momento. Sin embargo, sus resultados nos han permitido estimar la prevalencia e incidencia de la demencia debida a la EA, así como apreciar diferentes tendencias epidemiológicas.



DATOS DE PREVALENCIA DE DEMENCIA TIPO ALZHEIMER

La **figura 1** muestra las tasas de prevalencia de los estudios seleccionados de acuerdo con la declaración PRISMA en una revisión sistemática reciente³. En esta revisión se incluyeron los artículos publicados entre 2002 y 2012 con los datos epidemiológicos de la demencia por EA en Europa y EEUU. Como vemos, en España, se ha reportado una prevalencia de entre 2,8 y 3,9 % en el rango quinquenio entre los 75 y los 79 años y de entre 7,2 y 34,1 % en mayores de 85 años. Estas cifras son similares a las que muestran otros estudios europeos y americanos.

Todos los estudios observan un aumento exponencial de la prevalencia de la demencia tipo EA con la edad. De hecho, su prevalencia se duplica cada 5 años. Otro aspecto frecuente en estos estudios es analizar únicamente la demencia tipo EA y no estudiar las fases más iniciales de DCL (o EA prodrómica si se ha objetivado una EA con biomarcadores). La prevalencia de EA prodrómica es desconocida. Se ha estimado que alrededor del 15 % de la población mayor de 65 años tiene DCL, y hoy sabemos que, en alrededor del 50 %, la causa es una EA. La prevalencia de la EA sería, por lo tanto, mucho más alta en caso de tener en cuenta su fase prodrómica.

Además, en los últimos años, varios estudios de base poblacional han analizado el número de sujetos cognitivamente sanos con biomarcadores fisiopatológicos de EA positivos. La frecuencia de fisiopatología EA aumenta desde el 5 % a los 65 años hasta el 35-40 % a los 90 años⁴. En este sentido, la amiloidosis cerebral estudiada mediante tomografía por emisión de positrones (PET) de amiloide se evidencia en el 10 % de los individuos de 65 años y en el 30 % a los 70 años.

Cabe destacar que, hasta el momento, no se han realizado estudios poblacionales bien diseñados que estudien la mortalidad específicamente atribuible a la EA en el conjunto de nuestro país. Sin embargo, deben destacarse valiosos datos proce-

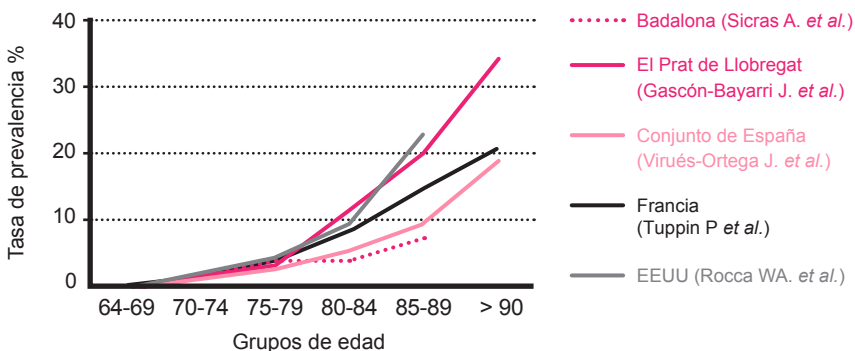


Figura 1. Tasas de prevalencia por 100 personas de demencia tipo EA (estudios incluidos en Takizawa C. et al. 2015)³.

dentos del estudio NEDICES que sugieren que la EA suele omitirse como causa de muerte en los certificados de defunción⁵. Esto ocurre con más frecuencia en personas de edad avanzada y se ha relacionado con la creencia, todavía muy arraigada en la sociedad, de que la demencia es una consecuencia inevitable del envejecimiento. A pesar de esto, en EEUU la EA ya representa la quinta causa de muerte en mayores de 65 años, y se ha objetivado un importante incremento en las notificaciones de la EA como causa de muerte⁶.

DATOS DE INCIDENCIA DE DEMENCIA TIPO ALZHEIMER

El aumento de la incidencia de la demencia tipo EA con la edad es también una constante en los diferentes estudios. Sin embargo, a diferencia de lo que acontecía con las cifras de prevalencia de la demencia tipo EA, las tasas de incidencias de demencia tipo EA presentan importantes variaciones. Por ejemplo, en Reino Unido se ha reportado una incidencia de 0,04 casos por cada 1.000 personas-año entre los 45 y 65 años de edad, mientras que en EEUU se ha reportado una incidencia de 16,8 por 1.000 personas-año en ese mismo rango de edad. Existen también diferencias llamativas dentro de un mismo país como las observadas en EEUU, donde la incidencia de la demencia tipo EA entre los 65 y 74 años oscila entre 2,3 y 16,8 casos por 1.000 habitantes-año³. Esta heterogeneidad probablemente refleja la diversidad de poblaciones estudiadas, así como diferentes abordajes metodológicos. En nuestro medio, la incidencia de la demencia tipo EA entre los 75 y 79 años varía desde 2,4 hasta 4,3 casos por 1.000 habitantes-año. En la **figura 2**, se presentan los datos de incidencia de la demencia tipo EA de algunos de los estudios recientes más relevantes en España, Europa y EEUU.

En los últimos 5 años, varios estudios poblacionales europeos han evidenciado un descenso de la incidencia de demencia ajustada por la edad. Este descenso, que

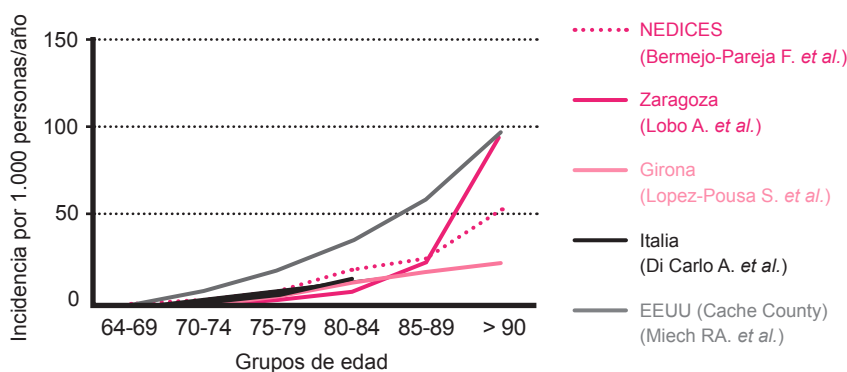


Figura 2. Tasas de incidencia por 1.000 personas/año de demencia tipo EA.



obvia el envejecimiento de la población y se centra en la prevalencia de la demencia tipo EA en un determinado rango de edad, se ha relacionado con un mayor control de los factores de riesgo cardiovascular y un estilo de vida más saludable en general, sugiriendo una posible eficacia de la prevención primaria^{2,7}.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA DEMENCIA TIPO ALZHEIMER CON RESPECTO A OTROS SUBTIPOS CLÍNICOS DE DEMENCIA: DATOS DISPONIBLES Y LIMITACIONES

El diagnóstico diferencial de la EA incluye un amplio abanico de presentaciones clínicas relacionadas con diferentes enfermedades neurodegenerativas y no neurodegenerativas. En este sentido, son escasos los estudios epidemiológicos que han registrado de forma sistemática datos clínicos y biomarcadores (topográficos y fisiopatológicos) que permitan realizar un diagnóstico etiológico de alta probabilidad. Existen en nuestro medio excepciones a destacar como el registro de demencia de Girona (ReDeGi) que analizó durante el periodo entre 2007 y 2010 un amplio abanico de etiologías:

- ▶ 57 % de casos de EA.
- ▶ 6,4 % casos de demencia vascular.
- ▶ 5,2 % de casos de demencia con cuerpos de Lewy.
- ▶ 3,9 % de síndromes relacionados con la degeneración lobular frontotemporal, entre otros⁸.

Estudios recientes sugieren que la frecuencia de otras enfermedades neurodegenerativas diferentes a la EA podría estar infraestimada por encima de los 65 años. Sería por tanto recomendable que futuros estudios tuvieran en cuenta el creciente espectro clínico de las demencias neurodegenerativas aplicando los nuevos criterios diagnósticos que han emergido del análisis de las grandes series neuropatológicas⁹.

Recomendaciones

- La EA es la primera causa de demencia neurodegenerativa y se prevé que su prevalencia aumente en los próximos años como consecuencia del envejecimiento de la población, aunque su incidencia está disminuyendo en probable relación con la mejora en los estilos de vida.
- Los avances en el diagnóstico de la EA todavía no se han visto reflejados en los estudios epidemiológicos en nuestro medio al no haberse llevado a cabo estudios con biomarcadores, por lo que la prevalencia e incidencia del continuo clínico de la EA en España sigue siendo desconocida.
- Sería recomendable que, de acuerdo con los últimos criterios diagnósticos de la EA, los próximos estudios epidemiológicos en nuestro medio incorporaran biomarcadores fisiopatológicos para aumentar la certeza diagnóstica y consideraran la fase prodrómica de la EA.
- Se desconoce la verdadera mortalidad atribuible a la EA, habiéndose evidenciado un infrarreconocimiento de la EA como causa de mortalidad en la población anciana.
- Urge el desarrollo de políticas sanitarias destinadas a garantizar el adecuado diagnóstico y acceso a los tratamientos (presentes y futuros) de la EA en nuestro país, así como la puesta en marcha de registros nacionales que permitan precisar la verdadera prevalencia e incidencia de la EA.

1.2. COSTES SOCIOSANITARIOS DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

José Antonio Monge

Las demencias, y en particular la debida a la EA, conllevan una importante carga social y económica. La provisión de cuidados para los pacientes es un tema complejo y costoso del que es necesario tener información actualizada. La organización y el modelo del uso de recursos cambian con el tiempo y son muy dependientes de la cultura, la situación socioeconómica y el sistema de salud de cada país.

Existe unanimidad en todos los estudios publicados acerca del considerable aumento de los costes sociosanitarios a medida que aumenta la gravedad de la enfermedad¹⁰⁻¹⁵, tanto en los países desarrollados¹⁰⁻¹⁴ como en los que se encuentran en vías de desarrollo¹⁵. Además, dichos costes se multiplican cuando los pacientes se encuentran institucionalizados, considerándose entonces que el 74 % del gasto se debe a este factor¹⁶. Estos datos justifican la búsqueda de tratamientos que al menos retrasen la progresión de la enfermedad y permitan a los pacientes vivir en su domicilio el máximo tiempo posible.

Los costes sociosanitarios en pacientes no institucionalizados se pueden dividir en 4 grupos¹⁰:

- ▶ Costes relacionados directamente con la salud del paciente: las medicaciones, noches de hospital, visitas a servicios de Urgencias y visitas a consultas externas.
- ▶ Costes relacionados con el entorno social del paciente: de la vivienda, cuidados comunitarios, adaptaciones estructurales de la vivienda, consumibles y soporte financiero recibido.
- ▶ Costes relacionados con la salud del cuidador: medicaciones por el hecho de serlo, noches de hospital, visitas a servicio de Urgencias y a consultas externas.
- ▶ Costes relacionados con el impacto socio-laboral de la enfermedad en el cuidador: costes del tiempo y de la pérdida de horas de trabajo.

Según el informe de la Alzheimer's Disease International de 2015, el coste total mundial estimado de las demencias asciende a 818 mil millones de dólares americanos¹⁷.

En EEUU, los gastos totales en demencia por EA y otras demencias menos frecuentes ascendió a 226 mil millones de dólares en 2015. El gasto anual para un paciente que vive en la comunidad se calculó en 28.100 dólares mientras que para los pacientes institucionalizados ascendió a 75.000 dólares¹⁸.

En un estudio realizado en 3 países europeos, con sistemas de salud diferentes (Francia, Alemania y Reino Unido), el coste medio total anual estimado por paciente difería significativamente entre los grupos con EA leve (17.400 € de media), moderada (24.000 € de media) y moderadamente grave/grave (36.000 € de media) en cada país. Todos los costes, excepto los relacionados con la salud del cuidador, aumentaban con la gravedad de la enfermedad. Por su parte, los costes de cuidados informales del cuidador suponen la mayor proporción de los costes sociosanitarios totales, aumentando con la gravedad de la enfermedad¹⁰.

En España, se calcula que el coste medio por paciente y año oscila entre 17.100 y 28.200 €¹²⁻¹⁴. Sólo un estudio muestra costes inferiores, pero se realizó en una población predominantemente rural, lo que se relaciona con una menor frecuencia de acceso a los servicios sociosanitarios y mayor carga familiar no documentada¹⁴. Las categorías más importantes del gasto eran los cuidados informales y los medicamentos. Como ya se ha indicado, el coste aumenta con el empeoramiento cognitivo, con una media anual de 14.956 € en los leves, 25.562 € en los moderados y 41.669 € en los graves, en los que una parte de los pacientes precisan institucionalización¹³. La mayor parte de estos costes son financiados por la propia familia, lo que se añade al sufrimiento propio que provoca la enfermedad¹². Teniendo en cuenta todos los niveles de gravedad, se estima que el coste total en España del tratamiento de EA, en pacientes mayores de 65 años, es de unos 10.000 millones de euros anuales, lo que viene a representar el 1,5 % del producto interior bruto nacional¹³. En EEUU, se calcula que el coste anual de la demencia por EA y otras demencias supondrá más de un trillón de dólares en 2050, es decir, cinco veces más que el gasto actual¹⁸. Si aceptamos que nuestro sistema de salud en la asistencia a las demencias tenderá a parecerse cada vez más al sistema estadounidense, el coste total para la fecha descrita rondaría los 50 mil millones de euros anuales. Por ello, cualquier medida que pudiera reducir estos costes tendría un impacto importante en la economía nacional.

Según un reciente estudio inglés, la identificación y tratamiento precoces de los pacientes con EA ahorran gastos y proporcionan beneficios en salud, con respecto al tratamiento tardío o su ausencia. Se calcula que reducirían los costes en cuidados de la salud personal en unos 3.600 £ (4.400 €) por paciente y reducirían los costes sociales en unos 7.750 £ (9.500 €) por paciente, todo ello a pesar de tener que valorar 17 pacientes para diagnosticar un solo caso de demencia por EA¹⁹. Estos datos deberán ser refrendados en nuevos estudios.

En nuestro país, un estudio realizado sobre coste-efectividad del diagnóstico precoz de EA recomienda la determinación de las proteínas A β , tau total y tau fosforilada en LCR como una alternativa diagnóstica coste-efectiva desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud²⁰. En nuestro conocimiento, no existen actualmente estudios similares para el uso de PET amiloide ni de comparación entre ambas técnicas.



Teniendo en cuenta los nuevos criterios diagnósticos de la enfermedad, los futuros estudios de coste-efectividad parecen obligados a tener en cuenta una serie de puntos clave, como son:

- ▶ Las consecuencias para los pacientes si el diagnóstico se desplaza hacia los estadios predemencia.
- ▶ La reducción de las diferencias entre las poblaciones de los ensayos clínicos y los pacientes tratados en la práctica clínica.
- ▶ La traslación de los objetivos de los ensayos clínicos a medidas que sean válidas para los pacientes y diseñadores de políticas.
- ▶ Cómo medir los efectos de las futuras terapias modificadores del curso clínico de la enfermedad y la valoración de costes en relación con los resultados en la práctica clínica.
- ▶ Por último, el esperado desarrollo de fármacos modificadores del curso clínico de la EA puede cambiar el panorama actual, y conllevar un inicial incremento del gasto sanitario, que tendrá que ser valorado a medio y largo plazo.

Recomendaciones

- La EA tiene un elevado coste socio-sanitario a nivel nacional y es esperable que este coste se dispare en los próximos años como consecuencia del aumento de la prevalencia de la enfermedad.
- Los costes sociosanitarios atribuibles a la EA aumentan de forma paralela al deterioro funcional, cognitivo, la comorbilidad, y la presencia de síntomas neuropsiquiátricos de los pacientes, siendo máximos en el momento de institucionalización.
- El diagnóstico precoz y tratamiento de la EA podría disminuir el coste socioeconómico de la enfermedad.
- Teniendo en cuenta los recientes avances en el diagnóstico de la EA, los futuros estudios de coste-efectividad deberán tener en cuenta las consecuencias socioeconómicas de adelantar el diagnóstico de la EA a los estadios predemencia.
- Deberán desarrollarse asimismo métodos costo-eficientes adaptados a nuestro entorno sanitario que permitan el acceso precoz al diagnóstico etiológico y a los eventuales tratamientos que puedan desarrollarse en un futuro.

1.3. FACTORES DE RIESGO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Felix Viñuela

La EA es una enfermedad neurodegenerativa. No obstante, su etiología aún no está establecida en los casos esporádicos no determinados genéticamente. Los factores de riesgo son aquellas situaciones o condiciones que aumentan la probabilidad de desarrollar la enfermedad. Clásicamente se consideran marcadores de riesgo aquellos factores de riesgo no modificables, y se reserva la consideración de factores de riesgo propiamente dichos, a los que sí que son modificables. Los marcadores de riesgo claramente establecidos para la EA son la edad, el sexo, y los factores genéticos. La edad constituye el primer y más importante marcador de riesgo. La incidencia y prevalencia de la EA progresivamente y de forma directa con el envejecimiento, tal como demuestran los estudios epidemiológicos. Otro marcador de riesgo es el sexo. Por causas todavía no completamente dilucidadas, la incidencia de la enfermedad es ligeramente mayor en mujeres, y la prevalencia, muy dependiente de la mayor mortalidad global en varones, es tres veces mayor. La enfermedad de EA hereditaria con un patrón autosómico dominante supone menos del 1 % de todos los casos de enfermedad, relacionadas principalmente con las formas de inicio en edades tempranas y vinculadas a tres genes: APP, PSEN1 y PSEN2. La asociación entre el gen de la APOE y la EA está también claramente establecida.

Hay tres polimorfismos de este gen: el alelo E3 es el más frecuente en población caucásica. El alelo E4 aumenta el riesgo, mientras que el alelo E2 es un factor protector. Los factores de riesgo vascular (hipertensión arterial en edad media de la vida, dislipemia, obesidad, sedentarismo, hábito tabáquico, diabetes mellitus), de forma individual o agrupada, constituyen otros factores de riesgo importante en la incidencia de la EA. Un estudio reciente demuestra la relación entre la progresión del deterioro cognitivo según la puntuación de riesgo Framingham, que es un valor compuesto de diversos factores de riesgo vascular²¹.

Existen también evidencias de que la diabetes mellitus aumenta el riesgo de demencia, no sólo mediante mecanismos vasculares, sino incidiendo en la fisiopatología de la EA. Los antecedentes de traumatismo craneales, ya sea único o repetido, parece ser otro factor de riesgo de la enfermedad. La depresión en etapas tardías de la vida no solamente constituye un potencial diagnóstico diferencial sindrómico frente al síndrome demencia, o una potencial comorbilidad en el mismo proceso neurodegenerativo, sino que también hay evidencias que sustentan que constituye en sí mismo un factor de riesgo de la enfermedad, aumentando el riesgo de demencia



entre un 83 % y un 104 %²². Este vínculo se hace más claro con las evidencias de que la depresión sufrida en etapas tempranas y medias de la vida multiplica por dos la probabilidad de presentar demencia en edad avanzada. Estudios de cohorte prospectivos poblacionales apuntan que la participación en actividades cognitivamente estimulantes es un factor preventivo de la enfermedad²³. Por el contrario, un nivel educacional bajo y poco estimulante, desde el punto de vista cognitivo, constituiría un factor de riesgo para la enfermedad, probablemente vinculado con el adelanto de la expresión clínica de la enfermedad al disponer de una menor reserva cognitiva. En la misma línea, hay evidencias que indican que determinados tipos de entrenamiento cognitivo podrían retrasar el deterioro cognitivo en personas mayores²⁴.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

En definitiva, la intervención sobre los factores de riesgo modificables de la EA constituye en el momento actual una de las alternativas más eficaces para la prevención activa de la misma y la reducción de su incidencia²⁵. Se estima que la mitad de los casos de EA se puede atribuir a siete factores de riesgo potencialmente modificables: diabetes mellitus, hipertensión arterial en edad media de la vida, obesidad en edad media de la vida, tabaquismo, inactividad física, depresión, inactividad cognitiva o bajo nivel educativo, por lo que una reducción de entre un 10 y un 25 % en dichos factores de riesgo podría potencialmente prevenir entre 1,1 y 3,0 millones de casos de demencia tipo EA en el mundo, un esfuerzo que parece que ya está dando resultados en determinados países²⁵.

Recomendaciones

- Los marcadores de riesgo claramente establecidos para la EA son la edad, el sexo y el haplotipo APOE.
- La hipertensión arterial en edad media de la vida, la hipercolesterolemia, la obesidad, el sedentarismo, el hábito tabáquico y la diabetes mellitus son factores de riesgo tanto para el desarrollo de demencia en general como para el desarrollo de demencia secundaria a la EA.
- El daño cerebral traumático aumenta el riesgo de desarrollar demencia por la EA, especialmente en sujetos de más de 65 años²⁶.
- El diagnóstico de depresión de inicio precoz (antes de los 60 años) aumenta el riesgo tanto para el desarrollo de demencia en general como para el desarrollo de demencia secundaria a la EA.
- Se recomienda el tratamiento adecuado de los factores de riesgo modificables de la EA (hipertensión arterial en edad media de la vida, la hipercolesterolemia, la obesidad, el sedentarismo, el hábito tabáquico, la diabetes mellitus) como estrategia de prevención.

1.4. ETIOPATOGENIA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

José Antonio Rojo

Los principales hallazgos histopatológicos que definen la EA son la degeneración neuronal y la pérdida sináptica en el contexto de la presencia de placas neuríticas o seniles extraneuronales, compuestas fundamentalmente por agregados de β -amiloide ($A\beta$), y los ovillos neurofibrilares (ONF) intraneuronales de proteína tau.

En los últimos años, se han producido grandes avances en el entendimiento de la patogenia de la EA como consecuencia del desarrollo de biomarcadores que permiten detectar *in vivo* tanto la neurodegeneración como el depósito de amiloide fibrilar y los depósitos de proteína tau hiperfosforilada. Como consecuencia de estos avances, se ha propuesto un modelo que establece una secuencia temporal en la alteración de los biomarcadores. Tanto en las formas genéticas como en las de inicio tardío o “esporádicas” (en las que no se detecta una alteración en ninguno de los tres principales genes causales), los cambios en los biomarcadores son detectables entre 10 y 25 años antes del inicio de los síntomas en una secuencia similar.

Existe una amplia evidencia clínica y experimental, tanto en las formas genéticamente determinadas como en los casos de inicio tardío, de que el desequilibrio entre la producción y el aclaramiento de ciertas especies derivadas de la proteína precursora del amiloide (PPA), especialmente la isoforma $A\beta_{42}$, que es un factor iniciador o al menos precoz en la EA. La PPA es una proteína transmembrana codificada por el gen APP (cromosoma 21) cuya función todavía hoy se desconoce. Se escinde de forma fisiológica por la secretasa β (BACE) y la γ (con su subunidad catalítica presenilina), liberando péptidos $A\beta$ de diferente número de aminoácidos, siendo la isoforma $A\beta_{42}$ la más implicada en la EA²⁷. Los monómeros $A\beta$ se agregan formando oligómeros solubles, que son las formas que han demostrado su neurotoxicidad en los estudios experimentales tanto por su probable toxicidad directa (sobre la función sináptica y de la activación de microglial), como por su papel iniciador de la cadena neurodegenerativa. De hecho, el deterioro cognitivo apenas se correlaciona con depósitos de amiloide, y sí con la pérdida de sinapsis y niveles de oligómeros $A\beta$ ²⁸. Los oligómeros pueden unirse a su vez en filamentos y fibrillas, y pueden acabar formando diferentes tipos de placas. Si bien la presencia de placa de amiloide fibrilar es un hallazgo frecuente en sujetos ancianos sin demencia, el estudio de las placas de sujetos que fallecieron con y sin demencia ha demostrado que en los sujetos sin demencia los niveles de oligómeros $A\beta$ eran claramente superiores en los sujetos que fallecieron con un diagnóstico de demencia.



La otra proteína más implicada en los estudios neuropatológicos es la proteína tau (gen MAPT, cromosoma 17), que pertenece al grupo de proteínas asociadas a los microtúbulos. Su función principal parece ser estabilizar los microtúbulos, que proporcionan soporte estructural a las neuronas e intervienen en el transporte axonal. Al contrario que en el caso de la PPA, no se han identificado mutaciones en el gen MAPT que se relacionen con la EA. Por el contrario, las mutaciones en MAPT se han relacionado con los diversos síndromes relacionados con la degeneración lobular frontotemporal, caracterizados por presencia de inclusiones neurogliales de proteína tau diferentes a las observadas en la EA. En la EA se produce una hiperfosforilación y plegamiento anormal de tau, que disminuye su capacidad de unión a tubulina y conduce a la desorganización de los microtúbulos y del flujo axonal. La hiperfosforilación de tau es el resultado del desequilibrio de la acción de diferentes quinasas (fosforiladoras, como GSK-3 β) y fosfatasas. Además, la hiperfosforilación de tau permite su agregación en forma de oligómeros solubles y filamentos helicoidales pareados (FHP). Estos constituyen el componente principal de los ONF, aunque los FHP se encuentran también en las neuritas distróficas que rodean a las placas amiloideas maduras. Los ONF se relacionan con la degeneración axonal, la pérdida de sináptica y los síntomas cognitivos.

Las formas solubles de A β y tau interactúan de forma sinérgica en estudios experimentales y este sinergismo se ha evidenciado asimismo en estudios con biomarcadores en sujetos presintomáticos y en pacientes con DCL. En efecto, A β parece ser el iniciador principal de la patogénesis, mientras que para producir toxicidad es probable que requiera a su vez de la proteína tau²⁸. Por otro lado, se ha descrito que las proteínas A β y tau pueden actuar de forma similar a la de los priones, lo que justificaría el patrón de propagación peculiar de las placas y ovillos en el cerebro de neurona a neurona²⁹. Por último, queda por aclarar gran parte de la complejidad de procesos y fases de reacción celular que se producen entre las manifestaciones clínicas y las alteraciones bioquímicas que pueden iniciarse décadas antes³⁰.

Otra fuente fundamental de información para el entendimiento de la patogenia de la EA es el estudio de su arquitectura genética. Se han identificado múltiples genes relacionados con el procesamiento de la PPA (NCST, APH1, PEN2, ADAM10, NEP), limpieza de A β (APOE, CR1, CLU), mecanismo relacionados con al endocitosis (PI-CALM, BIN1, SORL1, CD2AP, EPHA1, CD33), procesamiento lipídico (CLU, SORL1, ABCA7), respuesta inmunológica (TREM2, CR1, CLU, ABCA7, CD33, EPHA1) y fosforilación de la proteína tau (variante p.A152T del gen MAPT, GSK3 β , CDK5, TTBK1) que se han relacionado con la EA. Estos hallazgos ilustran la complejidad de esta enfermedad y permiten orientar futuras investigaciones dirigidas a profundizar en la patogenia de la EA.

A pesar de los avances obtenidos en los últimos años y de los esperanzadores resultados de las terapias antiamiloide en la fase prodrómica de la enfermedad, toda-

vía quedan interrogantes sobre la etiopatogenia de la EA. Futuros estudios deberán investigar la función exacta de la PPA, profundizar en la relación existente entre las especies tóxicas de A β y tau, así como en los mecanismos de progresión de la patología y el papel de el sistema inmune y endosomal en la EA.

Recomendación

- Pese a los importantes avances que se han producido en los últimos años, la etiopatogenia de la EA sigue sin estar del todo aclarada. Aunque parece evidente la importancia en la fisiopatología de la cascada amiloide y la proteína tau, en los últimos años se han suscitado múltiples interrogantes sobre su significado y consecuencias reales, sobre la importancia relativa de cada uno de estos procesos frente al otro y de cómo interaccionan entre sí, y sobre la implicación de otras vías independientes o no de A β y tau. Un mayor conocimiento de la fisiopatología facilitará el desarrollo de fármacos eficaces para la EA.

1.5. NUEVOS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

José Antonio Monge

INTRODUCCIÓN

Desde el año 1984, los criterios diagnósticos más utilizados para la demencia de tipo Alzheimer (DTA) eran los del grupo NINCDS-ADRDA³¹. Su sensibilidad era adecuada (media del 81 %) pero su especificidad era aproximadamente del 70 %, que podía disminuir hasta el 48 % si se incluían los casos de DTA posible. Sin embargo, con el creciente conocimiento de las bases biológicas de la enfermedad y el desarrollo de biomarcadores, se pusieron en evidencia diferentes limitaciones de aquellos criterios diagnósticos. Entre ellas, destacamos:

- ▶ La histopatología de la enfermedad puede encontrarse en un amplio espectro clínico (normal [DCL] demencia).
- ▶ La ausencia de conocimiento, en aquel tiempo, de datos que distingan la enfermedad de otras demencias.
- ▶ La no inclusión de resultados de PET y LCR.
- ▶ La demostración de que muchas presentaciones no amnésicas también son DTA.
- ▶ La ausencia de información acerca de la genética de la enfermedad.
- ▶ La presencia de DTA tanto por debajo de 40 años como por encima de 90.
- ▶ Que la "DTA posible" se había mostrado como una entidad muy heterogénea.
- ▶ Finalmente, la dificultad para diferenciar la transición entre el DCL y la demencia³²⁻³⁴.

CRITERIOS DEL INTERNATIONAL WORKING GROUP FOR NEW RESEARCH CRITERIA FOR THE DIAGNOSIS OF ALZHEIMER DEMENTIA

Teniendo en cuenta esas limitaciones, el International Working Group for new research criteria for the diagnosis of AD (IWG) publicó en 2007 unos criterios que se centran en un núcleo clínico de deterioro temprano y significativo de la memoria episódica, que debe estar acompañado por al menos uno o varios biomarcadores anormales en las exploraciones de neuroimagen estructurales como la resonancia magnética (RM), las exploraciones de neuroimagen moleculares con PET, o el análisis de amiloide β y proteínas tau en el LCR. En dicha publicación, se actualizaron los términos de DCL global, amnésico, demencia por EA y se utilizaron por primera vez los conceptos de EA preclínica y prodrómica³².

En 2010, los mismos autores revisaron la definición de EA con la finalidad de obtener una cobertura diagnóstica más amplia del espectro clínico de la enfermedad y propusieron un léxico común como referencia para las comunidades investigadora y clínica. El pilar fundamental de este nuevo léxico era considerar la EA como una entidad clínica y sintomática que incluye las fases de predemencia y demencia³³.

CRITERIOS DEL NATIONAL INSTITUTE OF AGING Y LA ALZHEIMER'S ASSOCIATION

Durante el año 2011, el National Institute of Aging y la Alzheimer's Association (NIA-AA) publicaron una nueva actualización de los criterios diagnósticos de demencia de Alzheimer (DA), de DCL, de DCL debido a EA, de los estadios preclínicos de la enfermedad y realizaron una clasificación de los biomarcadores de EA, así como de los criterios para su uso³⁴.

En la **tabla I** desarrollamos los criterios diagnósticos para cada una de las fases de la enfermedad, según esta clasificación. La mayor diferencia respecto a los criterios IWG-2007 es utilizar el término "demencia de Alzheimer" en todos los estadios de la enfermedad.

CRITERIOS IWG-II

La comparación entre los criterios IWG-2007 y NIA-AA mostraban diferencias en el abordaje, terminología y uso de marcadores cognitivos y biomarcadores³⁵, por lo que, en 2014, el IWG realizó una nueva publicación considerando las fortalezas y limitaciones de sus criterios previos y proponiendo avances para mejorar el diagnóstico de EA³⁶. Éste requiere la presencia de un fenotipo clínico apropiado (que puede ser típico o atípico) y de un biomarcador fisiopatológico consistente con la presencia de la anatomopatología de la enfermedad. Propusieron la RM con volumetría y la PET con fluorodesoxiglucosa como mejores monitorizadores del curso de la enfermedad y, por último, elaboraron unos criterios diagnósticos específicos para las formas atípicas de EA, EA mixta y las etapas preclínicas de la enfermedad.

En la **tabla II** desarrollamos los criterios diagnósticos para cada una de las fases de la enfermedad.

En la **tabla III**, comparamos los criterios IWG-1, NIA-AA y IWG-2, exceptuando los criterios para la forma preclínica.



Tabla I. Criterios NIA-AA (2011)

DEMENCIA DE ALZHEIMER PROBABLE.	DETERIORO COGNITIVO LEVE DEBIDO A DEMENCIA DE ALZHEIMER.
<p>1. CON CRITERIOS CLÍNICOS.</p> <p>1.1 Únicamente criterios clínicos: criterios de demencia, a los que se añaden los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Comienzo insidioso en meses o años. - Empeoramiento cognitivo por informe u observación. - Los déficits cognitivos iniciales más relevantes en la historia y en el examen afectan a una de las siguientes categorías: <ul style="list-style-type: none"> * Presentación amnésica * Presentación no amnésica: afectación del lenguaje, visuoespacial o ejecutiva. <p>1.2. Con otros criterios que aumentan el nivel de certeza</p> <p>1.2.1 Con deterioro cognitivo documentado, especialmente con estudio neuropsicológico previo.</p> <p>1.2.2 Evidencia de una mutación genética (APP, PSEN1, PSEN2).</p> <p>2. CON EVIDENCIA DEL PROCESO FISIOPATOLÓGICO.</p> <p>En personas que cumplen los criterios clínicos de EA probable, el uso de biomarcadores cuando son positivos uno de depósito de proteína β-amiloide (LCR o PET) y otro de degeneración neuronal (tau en LCR, PET-FDG o RM estructural), pueden aumentar la certeza de que la base del síndrome demencial es el proceso fisiopatológico de EA.</p>	<p>1. CRITERIOS CLÍNICOS DE DCL.</p> <p>1.1 Preocupación por la presencia de un cambio cognitivo respecto a su nivel anterior, obtenido del paciente, de un informador o de un clínico que conoce al paciente.</p> <p>1.2 Alteración en una o más esferas cognitivas, mediante la evidencia de bajo rendimiento en una o más esferas cognitivas, respecto a lo esperable para su edad y nivel educativo.</p> <p>1.3 Preservación de la independencia en las capacidades funcionales.</p> <p>1.4 Ausencia de demencia.</p> <p>2. DCL DEBIDO A EA DE ALTA PROBABILIDAD.</p> <p>El paciente cumple los criterios clínicos de DCL, pero además tiene biomarcadores positivos para Aβ y neurodegeneración.</p> <p>3. DCL DEBIDO A EA DE PROBABILIDAD INTERMEDIA.</p> <p>El paciente cumple criterios clínicos de DCL y además tiene un biomarcador de depósito de Aβ positivo pero los de neurodegeneración no examinados o un biomarcador de neurodegeneración positivo y los de depósito de Aβ no examinados.</p> <p>4. DCL DEBIDO A EA IMPROBABLE.</p> <p>Pacientes que cumplen criterios clínicos de DCL pero con ambos tipos de biomarcadores negativos.</p>

<p>DEMENCIA DE ALZHEIMER PRECLÍNICA.</p> <p>Estadio 1. Amiloidosis cerebral asintomática. Pacientes con evidencia de acúmulo de proteína Aβ cerebral pero sin evidencia de datos de neurodegeneración ni sintomatología cognitiva o conductual.</p> <p>Estadio 2. Amiloidosis positiva y evidencia de disfunción sináptica y/o neurodegeneración incipiente. Son individuos con evidencia de positividad para amiloide y presencia de uno o más marcadores de neurodegeneración.</p> <p>Estadio 3. Amiloidosis positiva con evidencia de neurodegeneración y deterioro cognitivo sutil.</p>	<p>DEMENCIA DE ALZHEIMER PROBADA.</p> <p>Cuando los pacientes cumplen los criterios clínicos y cognitivos de EA, y el estudio neuropatológico demuestra la presencia de patología EA.</p>
<p>DEMENCIA DE ALZHEIMER POSIBLE.</p> <p>1. CON CRITERIOS CLÍNICOS.</p> <p>1.1 Por evolución atípica. Por la presencia de comienzo rápido de las alteraciones cognitivas, insuficientes detalles históricos o insuficiente documentación objetiva de deterioro progresivo</p> <p>1.2 Por presentación mixta etiológica. En personas que cumplen criterios de EA clínica pero presentan evidencia de a) enfermedad cerebrovascular concomitante, b) hallazgos compatibles con demencia con cuerpos de Lewy o c) evidencia de otras enfermedades neurológicas o no neurológicas así como medicaciones que puedan afectar la cognición.</p> <p>2. CON EVIDENCIA DEL PROCESO FISIOPATOLÓGICO. En personas que cumplen los criterios clínicos de una demencia no-DA pero tienen evidencia de proceso fisiopatológico de EA mediante biomarcadores (con alteración en las dos categorías) o cumplen los criterios neuropatológicos de EA.</p>	<p>DEMENCIA DE ALZHEIMER IMPROBABLE.</p> <p>1. No cumple con los criterios clínicos de EA.</p> <p>2. Cumple unos de los siguientes criterios:</p> <p>a) A pesar de cumplir criterios clínicos de posible o probable EA, existe suficiente evidencia para un diagnóstico alternativo como demencia por VIH, demencia por enfermedad de Huntington, u otras que raramente se pueden mezclar con EA.</p> <p>b) A pesar de cumplir con los criterios clínicos de EA posible, los biomarcadores de Aβ y neurodegeneración son negativos.</p>



Tabla II. Criterios IWG-2 (2014)

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER TÍPICA. (A + B en cualquier estadio).	ENFERMEDAD DE ALZHEIMER ATÍPICA (A+B en cualquier estadio).
<p>A. Presencia de fenotipo clínico específico (temprana y significativa afectación de la memoria episódica:</p> <ul style="list-style-type: none">- que es progresiva durante más de 6 meses- objetivada mediante un test específico para EA) <p>B. Una evidencia "in vivo" de la patología de EA (descenso de los niveles de proteína Aβ 1-42, junto con un aumento de T-tau o P-tau en LCR; aumento del depósito del trazador en PET amiloide o presencia de una mutación autosómica dominante de EA (en PSEN1, PSEN2 o APP).</p> <p>C. Se añaden una serie de criterios de exclusión cuando aparecen datos inusuales en historia clínica, exploración o la presencia de otras enfermedades suficientemente graves como para justificar las alteraciones de la memoria y síntomas relacionados.</p>	<p>A. Fenotipo clínico específico (uno de los siguientes).</p> <ul style="list-style-type: none">- variantes posteriores (occipitotemporal o biparietal),- variante logopéunica,- variante frontal- variante del síndrome de Down. <p>B. En todas ellas debe existir al menos una de las evidencias siguientes de patología de Alzheimer: descenso de los niveles de proteína Aβ 1-42, junto con un aumento de T-tau o P-tau en LCR; aumento del depósito del trazador en PET amiloide o presencia de una mutación autosómica dominante de EA (en PSEN1, PSEN2 o APP).</p> <p>C. Se añade una serie de criterios de exclusión cuando aparecen datos inusuales en historia clínica, exploración o la presencia de otras enfermedades suficientemente graves como para justificar las alteraciones de la memoria y síntomas relacionados.</p>
ENFERMEDAD DE ALZHEIMER MIXTA (A + B).	ENFERMEDAD DE ALZHEIMER PRECLÍNICA.
<p>A. Evidencia clínica y biomarcadores de EA (se requieren ambos):</p> <ul style="list-style-type: none">- Síndrome amnésico de tipo hipocámpico o uno de los fenotipos clínicos de EA atípica.- Descenso de Aβ₁₋₄₂ junto con aumento de T-tau o P-tau en LCR, o un aumento de la retención del trazador de PET amiloide. <p>B. Evidencia clínica y de biomarcador de patología mixta.</p> <p>I) Para enfermedad cerebrovascular (se requieren los dos siguientes):</p> <ul style="list-style-type: none">- Historia documentada de ictus, o rasgos neurológicos focales, o ambos- Evidencia en RM de una o más de las siguientes: lesiones vasculares que se corresponden con la clínica, enfermedad de pequeño vaso, infartos lacunares estratégicos o hemorragias cerebrales.	<p>1. PACIENTES ASINTOMÁTICOS CON RIESGO DE EA (deben darse A+B):</p> <p>A. Ausencia de fenotipo clínico específico (deben darse los dos siguientes)</p> <ul style="list-style-type: none">- Ausencia de síndrome amnésico de tipo hipocámpico- Ausencia de cualquier fenotipo clínico de EA atípica <p>B. Evidencia <i>in vivo</i> de patología de Alzheimer (uno de los siguientes):</p> <ul style="list-style-type: none">- Descenso de Aβ₁₋₄₂ junto con aumento de T-tau o P-tau en LCR- Aumento de la retención del amiloide fibrilar en PET.

- II) Para enfermedad con cuerpos de Lewy (se requieren los dos siguientes):
- Uno de los siguientes: signos extrapiramidales, alucinaciones precoces o fluctuaciones cognitivas, más PET scan de transportador de dopamina anormal.
- 2. EA PRESINTOMÁTICA (deben darse A+B):**
- A. Ausencia de fenotipo clínico específico (deben darse los dos siguientes)
 - Ausencia de síndrome amnésico de tipo hipocámpico
 - Ausencia de cualquier fenotipo clínico de EA atípica
 - B. Mutación autosómica dominante de EA probada en PSEN1, PSEN2 o APP, u otros genes probados (incluyendo la trisomía 21 del síndrome de Down).

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN PARA EA ATÍPICA.

- A. Historia clínica.
 - Comienzo brusco
 - Alteración de la memoria episódica precoz y dominante.
- B. Otras enfermedades suficientemente graves para justificar los síntomas.
 - Depresión mayor
 - Enfermedad cerebrovascular
 - Enfermedades metabólicas, inflamatorias o tóxicas.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN PARA EA TÍPICA.

- A. Historia clínica.
 - Comienzo brusco
 - Aparición temprana de los siguientes síntomas: alteraciones de la marcha, crisis comiciales, cambios mayores y dominantes del comportamiento.
- B. Rasgos clínicos.
 - Focalidad neurológica, signos extrapiramidales precoces, alucinaciones precoces, fluctuaciones cognitivas
- C. Otras enfermedades suficientemente graves para justificar los síntomas.
 - Demencia no-EA, depresión mayor, enfermedad cerebrovascular, enfermedades metabólicas, inflamatorias o tóxicas que requieren investigaciones específicas, cambios en RM secuencias FLAIR o T2 en el lóbulo temporal medial que puedan ser compatibles con lesiones vasculares o infecciosas.



Tabla III. Comparación entre los diferentes criterios diagnósticos de la enfermedad de Alzheimer

CRITERIOS IWG-1 (2007 + 2010).	CRITERIOS NIA-AA (2011)	CRITERIOS IWG-2 (2014)
DEFINIDA: Clínica + patológica	PROBADA: Fisiopatológicamente.	DEFINIDA: Clínica + biológica + patológica
PROBABLE: - Deterioro de memoria episódica + - Manifestaciones de apoyo: - RM - LCR - PET - GENÉTICA	PROBABLE: - Con criterios clínicos - Con nivel de certeza aumentado. POSIBLE: - Con criterios clínicos. PROBABLE O POSIBLE con evidencia del proceso fisiopatológico de EA.	TÍPICA: - Fenotipo clínico específico + - Evidencia <i>in vivo</i> de patología EA ATÍPICA: - Fenotipo clínico específico + - Evidencia <i>in vivo</i> de patología EA
Criterios de exclusión de EA.	Improbable	Criterios de exclusión - EA típica - EA atípica
EA prodrómica	DCL debido a EA	EA prodrómica
EA MIXTA.	DA MIXTA: - Criterios clínicos de EA acompañados de: - Enfermedad cerebrovascular - Signos de demencia de Lewy - Otra enfermedad o situación que pueda afectar la cognición.	EA MIXTA: - Evidencia clínica y de biomarcadores de EA + - Evidencia clínica y de biomarcadores de patología mixta.

CRITERIOS IWG PARA LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER PRECLÍNICA

Tras los criterios emitidos por NIA-AA y IWG-2, en la reunión del IWG de julio 2015, se establecieron unos nuevos criterios de EA preclínica³⁷ (con positividad en los biomarcadores la patología Alzheimer) y de los pacientes asintomáticos con riesgo de desarrollar la enfermedad, pero con positividad solamente en uno de los grupos de biomarcadores fisiopatológicos (amiloidosis positivos o tau positivos). En la **tabla IV** se presenta la comparación entre los 3 criterios.

Tabla IV. Comparación de los criterios para EA preclínica

Definición	NIA-AA, 2011	IWG-2, 2014	IWG-3, 2016
Comienzo de EA. - Con la primera lesión cerebral - Con el primer síntoma de EA - Cuando hay evidencia de patología A β y tau	+	+	+
EA preclínica puede detectarse en individuos asintomáticos. - Cuando hay evidencia de patología A β - Cuando hay evidencia de patología A β y tau	+ (estadio 1) + (estadio 2)	+ (PET) + (LCR)	+
Asintomáticos con riesgo de EA se puede detectar en individuos cognitivamente normales. - Cuando hay evidencia de patología A β ("asintomático A+") o evidencia de patología tau ("asintomático T+").			+

NUEVO MARCO DE INVESTIGACIÓN DEL NIA-AA

En el año 2018 se ha publicado un nuevo marco conceptual para la investigación en la EA³⁸. La innovación de estos criterios de investigación con respecto a los de 2011 radica en que la EA pasa a definirse de manera estrictamente biológica (es decir, mediante el perfil de biomarcadores) sin tener en cuenta el fenotipo ni el estadio clínico. Este nuevo marco conceptual está ideado para su aplicación en estudios de investigación. Sin embargo, supone un cambio de paradigma ya que estos criterios no se basan ya en el paradigma clínico-patológico que había imperado en las últimas décadas. Este nuevo marco de investigación está fuertemente influido por el sistema de clasificación basado en biomarcadores propuesto por Jack *et al.* 2016³⁹. En este sistema (conocido como sistema A/T/N) se propone la dicotomización de los sujetos (independientemente del fenotipo y del estadio clínico) en función de la positividad o negatividad de los biomarcadores en tres categorías fisiopatológicas diferentes: amiloidosis cerebral (A), patología tau (T) y neurodegeneración (N). De este modo, todos los pacientes con un biomarcador de amiloidosis cerebral positivo (es decir, A+/T-/N-; A+/T+/N+; A+/T+/N- o A+/T-/N+) estarían dentro de lo que se denomina "el continuo de la enfermedad de Alzheimer". Este sistema debe validarse en los próximos años, antes de poder aplicarse en la práctica clínica habitual, pero ha recibido ya algunas críticas por su enfoque amiloide-céntrico, y por presentar algunas limitaciones que deberán abordarse en un futuro de cara a la actualización de los criterios diagnósticos vigentes en la actualidad (NIA-AA de 2011 y IWG-II de 2014)⁴⁰.



Recomendaciones

- Para el diagnóstico de la EA, tanto en la fase de DCL como en la fase de demencia se recomiendan los criterios diagnósticos NIA-AA y los criterios IWG-2.
- En la práctica clínica habitual, no se recomienda el diagnóstico preclínico de la EA.

1.6. BIOMARCADORES EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Guillermo Amer

Los biomarcadores permiten el estudio *in vivo* de cambios estructurales y moleculares relacionados con el proceso patológico de la EA. Éstos permiten avanzar hacia una clasificación de las enfermedades neurodegenerativas según su patología molecular^{41,42}. La inclusión de los biomarcadores en los criterios diagnósticos de la EA^{32,34,36,57-59} permite aumentar la precisión del diagnóstico clínico, lo que resulta útil tanto en el ámbito de la investigación como en la práctica asistencial.

Los biomarcadores se clasifican en biomarcadores patofisiológicos y topográficos³⁶. Esta distinción es importante puesto que los biomarcadores topográficos no son específicos de una etiología concreta. Por ejemplo, la atrofia hipocampal puede observarse como correlato de neuroimagen de múltiples patologías y no es específica de la EA. Sin embargo, los biomarcadores patofisiológicos permiten identificar al menos un elemento distintivo de una etiología concreta como sucede con la PET de amiloide, que se relaciona con el depósito cerebral fibrilar de amiloide. Cabe destacar que con frecuencia se cometen errores conceptuales a la hora de evaluar la precisión de los biomarcadores patofisiológicos, especialmente los biomarcadores en LCR. En primer lugar, se debe tener en cuenta que el uso del diagnóstico clínico como referencia para evaluar la precisión de los biomarcadores en LCR ha demostrado infraestimar en al menos un 10 % la precisión de los biomarcadores. Esto debe tenerse en cuenta al evaluar los valores de sensibilidad y especificidad de los biomarcadores en LCR. En segundo lugar, los biomarcadores pueden ser sensibles a cambios fisiopatológicos que pueden pasar desapercibidos en el estudio neuropatológico, especialmente si éste se limita al estudio de una muestra limitada de regiones cerebrales. Finalmente, la concurrencia de múltiples patologías puede explicar en ocasiones algunos discrepantes. Estas limitaciones explican que ningún biomarcador tenga una precisión diagnóstica del 100 %.

En este capítulo, se discutirán los biomarcadores que han demostrado su utilidad en la práctica clínica habitual.

BIOMARCADORES EN FLUIDOS CORPORALES⁴³⁻⁵⁵

El estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) obtenido por medio de punción lumbar (PL) ha demostrado ser una técnica bien tolerada con baja frecuencia de complicaciones⁴³.



En el LCR se han identificado 3 biomarcadores principales para el diagnóstico de la EA^{44,45}. Son el polipéptido de 42 aminoácidos, en forma monomérica, denominado β -amiloide 1-42 ($A\beta$ 1-42), que se encuentra en concentraciones menores a las observadas en los sujetos normales y se asocia al depósito amiloide cerebral en forma de placas seniles corticales. La proteína tau total (T-tau) que se relaciona con la pérdida neuronal, y la forma fosforilada (P-tau) que se relaciona con la degeneración neurofibrilar cortical, están en concentración mayor a la observada en los sujetos normales. Este patrón de $A\beta$ 1-42 bajo y T-tau y P-tau elevadas es característico de la EA. La sensibilidad y especificidad para EA del uso conjunto de estos 3 biomarcadores principales es mayor del 85 %, tanto en el estadio de demencia como de DCL⁴⁶ (que progresará a demencia EA). Los resultados de un metanálisis corroboran la capacidad de estos biomarcadores para la identificación de la demencia debida a EA respecto de sujetos normales y de DCL que progresa a demencia EA respecto de DCL estable⁴⁴. Estos biomarcadores principales de EA en LCR se consideran biomarcadores patofisiológicos en los criterios IWG-2 para el diagnóstico de la enfermedad³⁶.

Diversos estudios han evaluado la utilidad de estos biomarcadores principales en LCR en la práctica clínica. El consenso de la Alzheimer's Biomarkers Standardization Initiative concluyó su utilidad en los pacientes con demencia de inicio temprano (menores de 65 años de edad), en estadio prodrómico y en la sospecha de forma atípica de EA que plantea un diagnóstico diferencial complejo⁴⁷. No se recomienda su determinación para apoyar el diagnóstico en los sujetos con demencia EA típica³⁴. Sin embargo, cada vez hay más evidencia de su utilidad para identificar las fenocopias de EA de predominio límbico. Este último supuesto es relevante en los ensayos clínicos; sin embargo, al no haber recomendaciones de consenso en la práctica clínica, la decisión debe individualizarse.

Recientemente se han publicado las recomendaciones sobre el uso de biomarcadores en LCR para el diagnóstico de la EA prodrómica. Se concluye que existe evidencia de alta calidad que apoya el papel de los biomarcadores en LCR comparados con la información clínica aislada, para predecir tanto el deterioro funcional en pacientes con DCL⁵⁶ como la conversión a demencia tipo Alzheimer. Sin embargo, no se encontró evidencia que respalde su capacidad para cambiar la actitud clínica, mejorar la calidad de vida de los pacientes o reducir los costes derivados del proceso diagnóstico. Tampoco se encontraron evidencias de que los biomarcadores en LCR sean superiores al PET de amiloide.

De forma paralela, se han publicados las recomendaciones para el uso de biomarcadores en LCR para el diagnóstico de la EA en fase de demencia leve o diagnóstico de demencia de etiología incierta. De forma análoga, se concluye que existe evidencia que apoya el uso de los biomarcadores en LCR en este contexto, puesto que permiten confirmar o descartar la EA como causa de demencia. Sin embargo, no se encontraron evidencias que permitan afirmar que los biomarcadores en LCR sean superiores a otros biomarcadores de imagen para este fin.

La aplicación clínica de los biomarcadores principales en LCR se ha visto dificultada por la variabilidad de los resultados entre laboratorios. Este problema depende de diferencias en el procesamiento preanalítico y analítico de las muestras de LCR, además de las diferencias entre los lotes de los reactivos comerciales para su determinación⁴⁵. Se han establecido normas de consenso para la estandarización de los procesos preanalíticos^{48,49} y analíticos⁵⁰⁻⁵² para reducir esta fuente de variabilidad. En el momento de redactar esta guía, se están empezando a utilizar métodos automatizados de análisis que permitirán en un futuro próximo establecer puntos de corte universales. Sin embargo, hasta que esto sea realidad, es requisito indispensable, para una correcta interpretación de los resultados, disponer de puntos de corte validados en el propio centro donde se realice el análisis.

Otra fuente de variabilidad en los niveles de A β 1-42 se debe a las diferencias interindividuales en la producción de A β . Debido a que los niveles de A β 1-40 no cambian de forma significativa en la EA, la proporción A β 1-42/ A β 1-40 puede facilitar la detección de niveles bajos de A β 1-42 en los sujetos con elevada o baja producción de A β ^{53,54}.

Por último, no existe un consenso en cuanto al “perfil de EA” o valoración global de estos biomarcadores en LCR. En los criterios NIA-AA⁵⁶ y los recientes del International Working Group (IWG-2)³⁶ se indica que debe existir una alteración de la proteína A β 1-42, unida a una alteración de T-tau y/o P-tau. Sin embargo, en una amplia muestra con confirmación patológica los cocientes T-tau/A β 1-42 y P-tau/A β 1-42 han mostrado la mayor precisión para el diagnóstico de EA con áreas bajo la curva ROC de 0,917 y 0,856 respectivamente. En un estudio reciente se comparó la precisión diagnóstica de los diferentes perfiles de líquido, encontrándose que el cociente T-tau/A β 1-42 era la medida más precisa y reproducible⁴³.

BIOMARCADORES DE IMAGEN

Estos biomarcadores ofrecen una imagen del sistema nervioso que puede depender directamente de la estructura anatómica evaluada, biomarcador de imagen estructural, o bien de la distribución de un compuesto químico específico, biomarcador de imagen molecular.

En el caso de los biomarcadores de imagen molecular, si el compuesto químico está directamente relacionado con la etiopatogenia de la EA se considera un biomarcador de imagen molecular patofisiológico, por ejemplo, PET-amiloide y PET-tau. Si el compuesto químico está relacionado con cambios como consecuencia del proceso etiopatogénico, se considera un biomarcador de imagen molecular topográfico, por ejemplo, PET-FDG. Los biomarcadores de imagen estructural están relacionados con los cambios como consecuencia del proceso etiopatogénico, y se clasifican como biomarcadores de imagen topográficos.



BIOMARCADORES DE IMAGEN TOPOGRÁFICOS: RESONANCIA MAGNÉTICA CEREBRAL

Los estudios de imagen estructural siempre han desempeñado un papel fundamental en la evaluación clínica de los pacientes con demencia. Inicialmente sólo permitían excluir patologías específicas como la tumoral o vascular. El avance tecnológico permitió la mejora progresiva en el detalle anatómico de las imágenes, de modo que se identificaron patrones de atrofia cerebral característicos de la EA y otras enfermedades neurodegenerativas. Esto permitió el paso de un uso de la neuroimagen con el fin de excluir patologías distintas de la EA a aportar datos que apoyasen de forma positiva el diagnóstico de la enfermedad⁵⁵. La técnica de neuroimagen estructural de elección es la imagen de RM. Si la RM está contraindicada o no disponible, la tomografía computarizada (TC) con equipos multicorona ofrece imágenes que permiten identificar un patrón de atrofia característico de la EA en la evaluación de la demencia en la práctica clínica.

En la EA típica, la RM muestra atrofia cerebral de predominio temporal medial, hipocampo y corteza entorrinal, y de corteza posterior. En las formas atípicas de EA, la atrofia del hipocampo puede ser mínima y presentar atrofia de predominio posterior⁵⁵. Se han definido escalas visuales semicuantitativas para determinar al grado de atrofia temporal medial^{60,61} y de atrofia posterior⁶². En la práctica clínica debe considerarse el patrón global de la atrofia cerebral y no sólo basarse en el grado de atrofia temporal medial. Si no disponemos de otros biomarcadores, la atrofia temporal medial aislada no es un buen biomarcador para la EA⁶³. En pacientes de edad avanzada, mayores de 85 años, la atrofia del hipocampo sólo tiene una sensibilidad de 63 % y una especificidad de 69 % para EA⁶⁴.

Los métodos cuantitativos de RM, por ejemplo, volumetría y grosor de corteza cerebral, son importantes para estudios de investigación. Permiten desvelar patrones de atrofia sutiles característicos de EA en los diferentes estadios de la enfermedad como marcadores de riesgo de progresión⁶⁵. A pesar de que estos métodos se aplican de forma intensiva en los estudios de investigación, todavía no son de uso habitual en la práctica clínica.

La RM es la técnica de elección para la evaluación de la patología vascular asociada. En particular, permite la detección de microhemorragias que, según algunos autores, podrían considerarse un biomarcador de EA⁶⁶.

BIOMARCADORES DE IMAGEN TOPOGRÁFICOS: PET-FDG

Los estudios de imagen molecular usan trazadores que permiten obtener el patrón de captación y su cinética, que muestra y cuantifica la presencia o la actividad de

un proceso bioquímico específico (vías metabólicas, actividad enzimática, receptores y transportadores). La PET y la tomografía computarizada por emisión de fotón simple (SPECT) son las dos técnicas más frecuentemente utilizadas. En la sospecha de EA, la SPECT se usa menos que la PET debido a la mayor resolución espacial y temporal de ésta.

La PET-FDG cerebral usa como trazador la fluorodesoxiglucosa (18FDG), que es un análogo de la glucosa. La disminución en la captación de este trazador indica hipometabolismo de la glucosa, que en la EA se piensa que está en relación con lesión neuronal y disfunción sináptica. Una PET-FDG normal prácticamente excluye que la clínica cognitiva del paciente sea atribuible a una enfermedad neurodegenerativa⁶⁷.

En la EA, en estadio DCL y demencia, se observa hipometabolismo de predominio cingular posterior y temporoparietal posterior. El cambio más precoz es el hipometabolismo cingular posterior. Característicamente, la captación de la corteza sensitiva motriz está preservada incluso en fases avanzadas de la enfermedad. La afectación hemisférica puede ser asimétrica e incluso unilateral. La corteza visual primaria, ganglios basales, tálamo, tronco y cerebelo suelen estar relativamente preservados⁶⁸.

Este patrón puede mostrarse en mapas tridimensionales de la superficie cerebral estandarizados, que permite su comparación con valores normativos de sujetos normales⁶⁹⁻⁷¹. Esas técnicas pueden facilitar la detección del patrón de hipometabolismo característico de la EA u otras enfermedades neurodegenerativas⁷².

La revisión Cochrane de la utilidad diagnóstica de la PET-FDG en pacientes con DCL⁷³ no recomienda su uso rutinario en la práctica clínica. Sin embargo, la Asociación Europea de Medicina Nuclear mantiene la recomendación del uso de la PET-FDG en el DCL para valorar el riesgo de progresión a EA y para ayudar al diagnóstico diferencial en la sospecha de EA⁷⁴.

En España, la SEMNIM y la SEN, en un documento de consenso⁷⁵, establecen las recomendaciones de uso de la PET-FDG:

- ▶ General: pacientes con alta sospecha de enfermedad neurodegenerativa como causa del deterioro cognitivo bien documentado de forma objetiva en un paciente, en los que la información aportada por el PET-FDG pueda aumentar la certeza diagnóstica.
- ▶ En el DCL persistente o progresivo para la evaluación del riesgo de progresión a EA.
- ▶ En pacientes mayores de 80 años con PET amiloide positivo, para valorar el riesgo de EA sintomática.
- ▶ En pacientes con sospecha de EA atípica.
- ▶ Deterioro cognitivo o demencia de inicio temprano (menores de 65 años).



BIOMARCADORES DE IMAGEN PATOFISIOLÓGICOS: PET-AMILOIDE

Se dispone de 3 trazadores de A β para su uso clínico, florbetapir, florbetaben y flutemetamol. Estos trazadores marcan de forma precisa la carga de amiloide A β fibrilar cerebral. La positividad de la PET-amiloide con cualquiera de estos 3 trazadores se corresponde con una presencia moderada o alta de placas seniles neuríticas en el estudio neuropatológico. Debido a que la presencia de amiloide cerebral es una condición necesaria pero no suficiente para el diagnóstico de la EA, la PET-amiloide tiene una utilidad diagnóstica mayor para la exclusión de la EA, con alto valor predictivo negativo, que para el diagnóstico positivo de la EA, con un valor predictivo positivo sólo moderado. La tasa de PET-amiloide positiva en sujetos cognitivamente sanos aumenta con la edad. En sujetos mayores de 65 años cognitivamente sanos, hasta un 35 % presenta una PET-amiloide positiva. De este modo, para el diagnóstico de EA en pacientes ancianos con PET-amiloide positiva debería complementarse con evidencia de patología tau y neurodegeneración^{34,38,75}.

Se considera adecuado efectuar estudio de PET-amiloide en pacientes con⁷⁶:

- ▶ Déficit cognitivo documentado de forma objetiva.
- ▶ Diagnóstico etiológico incierto, en el que se considera la posibilidad de EA, después de estudio completo efectuado por un experto en demencias.
- ▶ Cuando se espera que la certeza diagnóstica y el tratamiento pueden cambiar por el resultado de la PET-amiloide.

En concreto, se considera adecuado el uso la PET-amiloide en:

- ▶ DCL persistente o progresivo de etiología no aclarada.
- ▶ Curso atípico o presentación mixta (EA posible).
- ▶ Demencia de inicio temprano (menores de 65 años).

No se considera apropiado la realización de PET-amiloide en:

- ▶ EA probable con edad de inicio típica.
- ▶ Para evaluar la gravedad de la demencia.
- ▶ Cuando el único motivo es la presencia de historia familiar de EA, la positividad para APOE4 o la sospecha de ser portador de una mutación para EA.
- ▶ Sujetos asintomáticos o sin déficit cognitivo objetivado en la exploración.
- ▶ Para uso legal, cobertura de seguros, cribado de salud para selección de empleo y otros usos no médicos.

BIOMARCADORES DE IMAGEN PATOFISIOLÓGICOS: PET-TAU

En fase de desarrollo⁶⁸, en la actualidad se están evaluando diversos trazadores que marcan la carga de degeneración neurofibrilar. Se espera que pueda ser útil en la confirmación del diagnóstico de la EA en combinación con la PET-amiloide y en la evaluación de la respuesta al tratamiento.

Recomendaciones

- Se recomienda la realización de al menos una prueba de imagen estructural para el diagnóstico de la EA en cualquiera de sus fases. La elección de la técnica de imagen dependerá de la disponibilidad en cada centro.
- Los biomarcadores fisiopatológicos y especialmente los biomarcadores en LCR son capaces de predecir el diagnóstico patológico de EA con un alto grado de precisión.
- Se recomienda el estudio de biomarcadores en LCR para el diagnóstico de la EA prodrómica.
- Se recomienda la realización de una PET-amiloide para el diagnóstico de la EA prodrómica en sujetos menores de 75 años.
- Se recomienda el estudio de biomarcadores en LCR para apoyar el diagnóstico de EA en fase de demencia en los casos en los que se sospeche una EA atípica.
- Se recomienda la realización de PET-amiloide para apoyar el diagnóstico de EA en fase de demencia en los casos en los que se sospeche una EA atípica.

1.7. ASPECTOS CLÍNICOS DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Helena Vico

Desde un punto de vista clínico, la EA puede dividirse en dos grandes fases: una fase preclínica, que puede extenderse más de una década y en la que por definición no es posible objetivar alteraciones cognitivas, y una fase sintomática en la que los síntomas cognitivos y conductuales se hacen evidentes. Esta segunda fase sintomática incluye un amplio abanico de fenotipos en un espectro de gravedad que se compone de una fase mínimamente sintomática en la que el paciente es plenamente funcional (deterioro cognitivo subjetivo y deterioro cognitivo sutil); una fase de DCL en la que la funcionalidad del paciente se encuentra preservada a pesar del deterioro cognitivo evidente; y en último lugar una fase de demencia en la que el paciente pierde su autonomía. En este capítulo abordaremos los diferentes constructos clínicos que nos permiten estadiar y fenotipar el continuo clínico de la EA.

DETERIORO COGNITIVO SUBJETIVO

El deterioro cognitivo subjetivo (DCS) o queja subjetiva cognitiva (QSC)^{37,77-79} es la autopercepción de la pérdida del rendimiento previo en uno o más dominios cognitivos, no detectable en la exploración neuropsicológica. Puede considerarse el inicio de la fase clínica de la EA, previa al desarrollo de DCL, postulándose como el primer indicador sintomático del proceso neurodegenerativo subyacente. De hecho, se ha observado una mayor frecuencia de depósito cerebral de amiloide en los pacientes con DCS cuando se compara con individuos de la misma edad sin DCS tanto en muestras poblacionales como hospitalarias. Sin embargo, el DCS es frecuente en la población general y globalmente el incremento del riesgo individual de desarrollar una demencia tipo Alzheimer es relativamente bajo. De hecho, el DCS comprende un grupo heterogéneo de etiologías, en el que no todos los individuos que la presentan progresan a demencia. Por lo tanto, resulta esencial identificar los factores relacionados con un mayor riesgo para el desarrollo de deterioro cognitivo debido a la EA, ya que esta fase constituye una potencial diana de intervención precoz. Los factores asociados con un mayor riesgo de progresión cognitiva a demencia en sujetos con DCS son:

- ▶ La presencia de DCS de carácter fundamentalmente mnésico (quejas mnésicas).
- ▶ Inicio reciente (últimos 5 años).

- ▶ Edad al inicio \geq 60 años.
- ▶ Preocupación acerca de los síntomas cognitivos experimentados: la sensación de presentar un rendimiento cognitivo inferior al de las personas de su misma edad.
- ▶ La presencia de un informador fiable que corrobore la existencia de un DCS.

DETERIORO COGNITIVO LEVE DEBIDO A LA EA

La exploración neuropsicológica evidencia un rendimiento cognitivo por debajo esperable para la edad y nivel educacional. En este momento, el paciente aún mantiene la independencia funcional en las actividades de la vida diaria e inicia la fase de DCL⁸⁰.

Sin embargo, el DCL comprende un grupo heterogéneo de etiologías neurodegenerativas y no neurodegenerativas. Puede clasificarse en DCL amnésico o no amnésico, en función de la afectación o preservación de la memoria y en DCL uni o multidominio, según el número de áreas cognitivas afectadas⁸¹. El interés de esta clasificación radica en que tiene implicaciones pronósticas. Los pacientes que presentan un mayor riesgo de progresión a demencia tipo EA son los clasificados como (de mayor a menor riesgo): DCL amnésico multidominio, DCL amnésico, DCL no amnésico multidominio y DCL no amnésico. Sin embargo, se han propuesto otras clasificaciones con implicaciones pronósticas en DCL, como la propuesta por Edmonds *et al.* que incluyen: DCL amnésico, DCL anómico, DCL disejecutivo y DCL normal (límite de la normalidad con menor riesgo de progresión).

El diagnóstico de DCL debido a EA (o EA prodrómica) requiere por definición la realización de biomarcadores fisiopatológicos (ver capítulo de criterios diagnósticos). En la EA prodrómica, la afectación de memoria suele estar afectada, no obstante, el perfil mnésico es variable y en algunos casos la memoria puede estar preservada. Algunos autores han defendido la especificidad del "síndrome amnésico de tipo hipocampal" como una huella neuropsicológica de la EA prodrómica, sin embargo, en nuestro medio sólo el 61,9 % de estos pacientes con este perfil mnésico tenía EA prodrómica definida por biomarcadores en líquido cefalorraquídeo.

DEMENCIA

El empeoramiento cognitivo progresivo conlleva la afectación gradual de las actividades diarias habituales y desemboca en un deterioro significativo que interfiere con el mantenimiento de la independencia funcional y marca el inicio de la demencia, que evolucionará sucesivamente desde la fase leve, en la que las actividades instrumentales están ligeramente afectadas y las actividades básicas (por ejemplo, comer o vestirse) preservadas, hasta la fase avanzada, en la que el paciente es completamente dependiente.



La demencia secundaria a la EA es clínicamente heterogénea. La presentación amnésica típica se observa en casi el 70 %; se caracteriza por disfunción de la memoria episódica, con dificultad para adquirir y recordar información nueva, que se manifiesta con repetición de preguntas y comentarios, pérdida de objetos, olvido de citas y nombres. En el 30 % restante se observan fenotipos no amnésicos, que se caracterizan por una menor frecuencia de APOE4 y una mayor atrofia cortical³⁴. La edad media de la demencia por EA predominantemente amnésica suele ser inferior a la de la demencia por EA no amnésica. Sin embargo, en un gran estudio multicéntrico reciente que incluyó a más de 1.800 pacientes de cuatro grandes cohortes, la edad media de los pacientes con demencia por EA predominantemente amnésica y no amnésica fue bastante similar (71,5 y 70,4 años respectivamente).

Dentro de las formas no amnésicas de la EA, se consideran cuatro subtipos basados en la sintomatología que predomina el cuadro clínico inicial (a modo orientativo, los dos primeros años de evolución sintomática): los pacientes con una alteración prominente del lenguaje, los pacientes con una alteración visoperceptiva prominente, los pacientes con un síndrome disejecutivo y/o conductual prominente y los pacientes con un síndrome corticobasal (que puede acompañarse en algunos casos de sintomatología visoperceptiva prominente)⁸²⁻⁸⁶. Además, se ha reportado un quinto subgrupo caracterizado por un curso clínico más rápido de lo habitual y se ha denominado EA rápidamente progresiva⁸⁷. A continuación, discutiremos las características clínicas principales de estos subgrupos atípicos y su diagnóstico diferencial.

EA CON AFECTACIÓN PROMINENTE DEL LENGUAJE

El lenguaje supone la principal limitación de los pacientes durante los primeros dos años de evolución clínica y la memoria se encuentra relativamente preservada. Estos pacientes verifican por lo tanto los criterios principales del síndrome de afasia primaria progresiva. En la mayoría de pacientes la alteración del lenguaje se caracteriza por dificultad para la evocación de palabras (los pacientes saben lo que quieren decir, pero no encuentran la palabra, beneficiándose de claves fonológicas), presentan un discurso menos expresivo y conciso, con pausas y circunloquios. Una característica fundamental es la dificultad para la repetición, especialmente de palabras sin sentido (logatomos) y frases largas. La memoria semántica suele estar preservada y los pacientes también suelen verificar los criterios de la variante logopénica de la afasia primaria progresiva. Sin embargo, algunos pacientes presentan agramatismo evidente y su clasificación puede ser controvertida.

EA CON AFECTACIÓN VISOPERCEPTIVA PROMINENTE

Estos pacientes se engloban dentro del síndrome de atrofia cortical posterior, cuyos criterios diagnósticos se han actualizado recientemente. Típicamente, los pacientes

suelen referir una disminución en la agudeza visual, por lo que suelen ser derivados inicialmente al oftalmólogo. En la primera visita pueden presentar una combinación variable de diferentes síntomas y signos entre los que se incluyen (por orden de frecuencia según el panel de expertos de los nuevos criterios diagnósticos): déficit de percepción espacial, simultagnosia, déficit de percepción de objetos, dispraxia de construcción, agnosia del entorno, apraxia oculomotora, "apraxia del vestido", ataxia óptica, alexia, confusión derecha/izquierda, acalculia, apraxia ideomotora (no melocinética), prosopagnosia perceptiva, agrafia, defecto campimétrico homónimo y agnosia digital. Típicamente los pacientes presentan un patrón de atrofia/hipometabolismo posterior. La memoria suele estar preservada, aunque deben emplearse instrumentos adecuados (no visuales) para su valoración. Otras enfermedades neurodegenerativas, como la degeneración corticobasal y otras taupatías primarias, o la demencia con cuerpos de Lewy pueden presentarse con este síndrome. El diagnóstico de EA atípica debe apoyarse en biomarcadores fisiopatológicos, especialmente cuando los pacientes presentan signos extrapiramidales y verifican los criterios actuales de síndrome corticobasal (síndrome frontoespacial). La presencia de elementos sugestivos de α sinucleinopatía como las fluctuaciones cognitivas, las alucinaciones o el trastorno de conducta de sueño REM pueden orientar al diagnóstico de demencia con cuerpos de Lewy. Además, deben descartarse el diagnóstico de enfermedad priónica mediante la realización de secuencias adecuadas de RM.

EA CON AFECTACIÓN CONDUCTUAL Y/O DISEJECUTIVA PROMINENTE

Se trata de una variante infrarreconocida de la EA (de hecho, no está recogida en los criterios de la NIA-AA). El fenotipo es muy similar al observado en los pacientes con la variante conductual de la demencia frontotemporal, por lo que los biomarcadores fisiopatológicos son de gran utilidad para su diagnóstico. Esta variante se ha caracterizado recientemente gracias a grandes cohortes de pacientes con confirmación neuropatológica y biomarcadores topográficos y fisiopatológicos. Los pacientes suelen presentar un cuadro predominantemente conductual (con predominio de la apatía y menor frecuencia de alteraciones alimentarias y conductas obsesivas/ritualísticas) que puede llegar a verificar los criterios de la variante conductual de la demencia frontotemporal. Sin embargo, las alteraciones conductuales suelen ser menos prominentes y los pacientes suelen estar más deteriorados desde un punto de vista cognitivo en el momento del diagnóstico. Cabe destacar que no suele evidenciarse atrofia focal frontal prominente, y los estudios de neuroimagen han mostrado una atrofia cortical posterior similar a la observada en la EA típica (por lo que el término "frontal" para este subtipo de EA atípica puede ser engañoso). Las alteraciones conductuales pueden acompañarse de un perfil neuropsicológico predominantemente disejecutivo (relativa preservación de la memoria). Existe además un subgrupo de pacientes con una presentación eminentemente disejecutiva que no suelen presentar alteraciones conductuales más allá de apatía. Estos pacientes



representan la variante predominantemente disejecutiva de la EA y suelen diagnosticarse erróneamente de depresión^{34,88}.

EA RÁPIDAMENTE PROGRESIVA

Existe un subgrupo de pacientes con EA que se caracterizan por un curso clínico más rápido de lo habitual. Estos casos se identificaron inicialmente en cohorte de pacientes con demencia rápidamente progresiva en los que el estudio neuropatológico reveló la presencia de EA como único hallazgo. De modo orientativo, se ha propuesto para su diagnóstico una bajada anual de más de 6 puntos en el MMSE, aunque las definiciones son variables y no existe consenso. Suelen fallecer en 1-3 años. Estos pacientes suelen presentar además signos extrapiramidales y sintomatología psicótica. El diagnóstico diferencial incluye las enfermedades priónicas y otras causas de demencia rápidamente progresiva. Los biomarcadores fisiopatológicos resultan útiles en el diagnóstico diferencial, ayudando a descartar causas tratables de demencia rápidamente progresiva.

ESTADIAJE DE LA EA TÍPICA

En la práctica clínica es habitual el uso de la escala GDS-FAST (**tabla V**), que determina el grado de afectación funcional basándose en la gravedad de la afectación cognitiva⁸⁹, así como el Cuestionario de Actividad Funcional, que mide la capacidad para realizar actividades habituales y utiliza un punto de corte para diferenciar los estadios de DCL y demencia⁹⁰. La escala CDR (**tabla VI**), más compleja, se utiliza en determinadas ocasiones para medir el grado de demencia⁸⁹.

Recomendaciones

- El diagnóstico de DCL debido a EA (o EA prodrómica) requiere por definición la realización de biomarcadores fisiopatológicos (ver capítulo de criterios diagnósticos).
- En la práctica clínica es habitual el uso de la escala GDS-FAST (tabla I), que determina el grado de afectación funcional basándose en la gravedad de la afectación cognitiva.
- Se recomienda uso escalas (por ejemplo: GDS-FAST o CDR), para determinar la gravedad del deterioro cognitivo.

Tabla V. Escala de Deterioro Global GDS-FAST

Estadio GDS	Estadio FAST	Diagnóstico clínico	Características clínicas
GDS 1. Ausencia de déficit cognitivo	1. Ausencia de déficit funcional	Normal (MMSE 30)	No hay déficit cognitivo ni funcional, subjetivo ni objetivo
GDS 2. Déficit cognitivo muy leve	2. Déficit funcional subjetivo	Normal para la edad. Olvidos (MMSE 25-30)	Quejas de pérdida de memoria (ubicación de objetos, nombres de personas, citas, etc.)
GDS 3. Déficit cognitivo leve	3. Déficit en tareas ocupacionales y sociales complejas, generalmente observadas por familiares y amigos	Deterioro límite (MMSE 20-27)	Afectación en más de un área: *Desorientación espacial *Evidencia de bajo rendimiento laboral *Dificultad para recordar nombres, evidente para los familiares *Acabada la lectura tiene poca información *Olvida la ubicación de objetos de valor *El déficit de concentración es evidente para el clínico *Ansiedad leve o moderada *Se inicia la negación como mecanismo de defensa
GDS 4. Déficit cognitivo moderado	4. Déficits observables en tareas complejas como el control de los aspectos económicos personales o planificación de comidas cuando hay invitados	Demencia EA leve (MMSE 16-23)	Déficits manifiestos: *Olvido de hechos cotidianos recientes *Déficit en el recuerdo de su historia personal *Dificultad de concentración evidente en operaciones de resta *Incapacidad para planificar viajes, vida social o realizar actividades complejas *Labilidad afectiva *Mecanismos de negación dominan el cuadro *Conserva la orientación en tiempos y personas, el reconocimiento de caras y personas familiares y la capacidad de viajar a lugares desconocidos
GDS 5. Déficit cognitivo moderadamente grave	5. Decremento de la habilidad en escoger la ropa adecuada en cada estación del año o según las ocasiones	Demencia EA moderada (MMSE 10-19)	Necesita asistencia en determinadas actividades básicas de la vida diaria (excepto higiene y comida) *Es incapaz de recordar aspectos importantes de su vida cotidiana *Desorientación temporoespacial frecuente *Dificultad para contar en orden inverso desde 40, de 4 en 4, o desde 20 de 2 en 2 *Es capaz de retener su nombre y el de los familiares más íntimos



Tabla V. Escala de Deterioro Global GDS-FAST

Estadio GDS	Estadio FAST	Diagnóstico clínico	Características clínicas
GSD 6. Déficit cognitivo grave	6. Decremento en la habilidad para vestirse, bañarse y lavarse a) Disminución de la habilidad de vestirse solo b) Disminución de la habilidad para bañarse solo c) Disminución de la habilidad para lavarse y arreglarse solo d) Disminución de la continencia urinaria e) Disminución de la continencia fecal	Demencia EA moderadamente grave (MMSE: 0-12)	Olvida el nombre de sus familiares más íntimos *Retiene algunos datos del pasado *Desorientación temporoespacial *Tiene dificultad para contar de 10 en 10 en orden directo o inverso *Puede necesitar asistencia para actividades de la vida diaria *Puede presentar incontinencia *Recuerda su nombre y diferencia los familiares de los desconocidos *Hay trastorno del ritmo diurno *Presenta cambios en la personalidad y la afectividad
GSD 7. Déficit cognitivo muy grave	7. Pérdida del habla y de la capacidad motora: a) Capacidad de habla limitada a unas 6 palabras b) Capacidad de habla limitada a una única palabra c) Pérdida de la capacidad para caminar solo sin ayuda d) Pérdida de la capacidad para estar sentado sin ayuda e) Pérdida de la capacidad para sonreír f) Pérdida de la capacidad para mantener la cabeza erguida	Demencia EA grave (MMSE: 0)	Pérdida de todas las capacidades verbales (el lenguaje puede quedar reducido a gritos, gruñidos, etc.) *Incontinencia urinaria *Necesidad de asistencia en la higiene personal *Pérdida de las funciones psicomotrices *Con frecuencia se observan signos neurológicos

Tabla VI. Clasificación clínica de las demencias (CDR)

Demencia	Sano (CDR 0)	Cuestionable (CDR 0,5)	Ligera (CDR 1)	Moderada (CDR 2)	Grave (CDR 3)
Memoria	Sin pérdida de memoria ni olvidos leves	Trastornos leves de memoria. Evocación parcial de los recuerdos; "olvidos benignos"	Pérdida moderada de la memoria, sobre todo para los recuerdos recientes, con repercusión de la vida diaria	Pérdida grave de la memoria. Sólo se conserva material fuertemente consolidado. Los recuerdos recientes se olvidan rápidamente	Pérdida grave de la memoria. Sólo se conservan recuerdos fragmentados.
Orientación	Completamente orientado	Completamente orientado, aunque con ligeras dificultades para la orientación temporal	Algunas dificultades de orientación en el tiempo; orientación con respecto al lugar del examen; puede haber desorientación geográfica con respecto a otros lugares	Normalmente desorientado en el tiempo y a menudo en el espacio	Sólo orientado en relación con las personas
Juicio, resolución de problemas	Resuelve correctamente los problemas; juicio adecuado en relación con la capacidad que disfrutaba en el pasado	Ligera alteración en la capacidad de resolución de problemas, semejanzas y diferencias	Dificultad moderada para comprender problemas complejos; juicio social normalmente conservado	Alteración grave en la comprensión de problemas, semejanzas y diferencias. La valoración social está normalmente alterada	Incapaz de razonar o resolver problemas
Actividades sociales	Nivel de autonomía mantenido en el trabajo, negocios, compras y actividades sociales	Si existe alteración, ésta es leve	No puede realizar independientemente estas actividades, aunque todavía participe en algunas. Puede aparecer normal ante una observación superficial	Incapaz de autonomía fuera de su domicilio	Incapaz de autonomía fuera de su domicilio
Actividades domésticas y pasatiempos	Se mantiene bien la vida en casa, los pasatiempos y las actividades intelectuales	Estas actividades se mantienen; sólo están ligeramente disminuidas	Las actividades domésticas se hallan levemente disminuidas, pero de forma evidente. Los trabajos difíciles y los pasatiempos complicados son abandonados	Preservada la capacidad para trabajos sencillos; los centros de interés son muy imitados y la actividad poco sostenida	Únicamente actividad funcional en su propia habitación
Cuidados personales	Autonomía completa	Autonomía completa	Necesita estímulos esporádicamente	Necesita ayuda para vestirse, lavarse y mantener el aseo personal	Necesita mucha ayuda en sus cuidados personales; a menudo hay incontinencia

1.8. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Guillermo Amer

Desde un punto de vista neuropatológico, según la distribución de la degeneración neurofibrilar la EA puede clasificarse como:

- ▶ Típica (75-80 % de los casos) cuando hay distribución límbica y neocortical algo menos intensa.
- ▶ De predominio límbico (14 %) cuando la afectación límbica es mucho mayor que la neocortical.
- ▶ Con relativa preservación hipocampal (11 %) cuando la afectación neocortical es mucho mayor que la hipocampal⁸⁶.

Las formas extratemporales podrían tener un peor pronóstico. Antes de la era de los biomarcadores, las formas atípicas^{84,85} y el predominio de la clínica psiquiátrica eran las presentaciones con mayor dificultad para el diagnóstico clínico de la EA. Con la ayuda de los biomarcadores, podemos identificar la presencia de patofisiología EA que permita establecer un diagnóstico de mayor probabilidad en los casos atípicos.

Desde el punto de vista clínico, las formas atípicas de EA son las de presentación no amnésica que no cumplen el criterio de presentar otros déficits cognitivos asociados³⁴, por lo que pueden cumplir criterios de diagnóstico de otras enfermedades neurodegenerativas. Se incluyen pacientes con afasia primaria progresiva, fundamentalmente la forma logopéica^{87,88}, trastornos de conducta frontal/disejecutivo^{89,90}, atrofia cortical posterior^{91,92} y síndrome corticobasal⁹³⁻⁹⁵. Estas formas atípicas focales deberían presentar biomarcadores patofisiológicos positivos para EA, tanto de patología amiloide como tau y de neurodegeneración, para el diagnóstico de máxima probabilidad de EA^{34,38}. Si bien los niveles bajos de A β 1-42 en LCR o PET-amiloide positiva sugieren EA, los niveles altos de A β 1-42 o PET-amiloide negativa lo son de patología no Alzheimer, el nivel de A β 1-42 o el resultado del PET-amiloide por sí solo no es suficiente para establecer el diagnóstico diferencial de la EA⁹⁶⁻⁹⁸. Otra forma atípica de EA es la de predominio límbico, que se caracteriza en la clínica por déficit amnésico muy predominante, lentamente progresivo, de inicio senil con frecuencia en mayores de 75 años. En la práctica clínica, debido a que es una forma de presentación amnésica, habitualmente no se distingue de la EA típica, salvo por un curso clínico más lento. Dado que su pronóstico es diferente al de la EA típica⁸⁶, puede ser relevante su identificación en los ensayos clínicos y en algunas situaciones clínicas concretas.

Las formas de presentación amnésica de la EA, típica y límbica, en su mayoría reúnen criterios clínicos de demencia EA probable, supuesto en el que en la práctica clínica no suele plantearse el uso de biomarcadores patofisiológicos³⁴, salvo en el caso de la fase de DCL. Ahora bien, es bien conocida la posibilidad de enfermedades que simulen la EA en los pacientes con demencia de presentación amnésica, como la taupatía primaria asociada a la edad, la esclerosis del hipocampo del anciano y la enfermedad de granos argirófilos. Aunque la identificación de estas enfermedades es muy importante en los ensayos clínicos, su relevancia en la práctica clínica no está definida. Sin embargo, recientemente se han identificado algunos pacientes con encefalitis límbica autoinmune con características clínicas sugestivas de demencia EA amnésica^{99,100}, su identificación en la práctica clínica es muy relevante por la posibilidad de tratamiento inmunomodulador. La fluctuación de los síntomas, la presencia de temblor o cefalea y un curso rápidamente progresivo que puede acompañarse de crisis epilépticas son claves para el diagnóstico de las denominadas “demencias autoinmunes”.

Un problema diagnóstico todavía no resuelto por completo con los biomarcadores disponibles en la actualidad es el de la alta frecuencia de comorbilidad en el anciano con demencia^{100,102,103}. En la práctica clínica podemos evaluar la carga de patología vascular¹⁰⁴ y la posibilidad de demencia con cuerpos de Lewy¹⁰⁵ asociada a EA evaluando de forma sistemática por la presencia de alucinaciones visuales recurrentes, fluctuaciones cognitivas, la presencia de trastorno de conducta del sueño REM, la presencia de un síndrome rígido acinético y DatScan patológico.

La demencia EA en el síndrome de Down con frecuencia puede pasar inadvertida si no se tiene especial atención a su detección^{106,107}. Estas guías cuentan con un capítulo específico de demencia en el contexto de discapacidad intelectual.

Recomendaciones

- Desde el punto de vista clínico, las formas atípicas de EA son las de presentación no amnésica que no cumplen el criterio de presentar otros déficits cognitivos asociados. Se incluyen pacientes con afasia primaria progresiva, trastornos de conducta frontal/disejecutivo atrofia cortical posterior y síndrome corticobasal.
- Las formas de presentación amnésica de la EA, típica y límbica, en su mayoría reúnen criterios clínicos de demencia EA probable, supuesto en el que en la práctica clínica no suele plantearse el uso de biomarcadores patofisiológicos, salvo en el caso de la fase de DCL.
- Un problema diagnóstico todavía no resuelto por completo con los biomarcadores disponibles en la actualidad es el de la alta frecuencia de comorbilidad en el anciano con demencia.

1.9. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO ESPECÍFICO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

José Antonio Rojo

INHIBIDORES DE LA ACETILCOLINESTERASA

Los inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa (IACE), donepezilo, galantamina y rivastigmina han demostrado mejoría sintomática en cognición, actividades de la vida diaria y síntomas psicológicos y conductuales en la EA, sin diferencias significativas entre ellos en eficacia o seguridad^{108,109}. Aunque su impacto en los estudios es globalmente modesto (mejorías promedio de 2,7 puntos en ADAS-cog frente a placebo), el beneficio en cada paciente puede ser muy variable¹¹⁰. Están aprobados para la EA leve a moderadamente grave, aunque también han demostrado eficacia en fase grave de la enfermedad¹¹¹.

La *tolerabilidad* suele ser buena, siendo los efectos adversos más frecuentes náuseas, vómitos, diarrea, mareo, pérdida de peso y cefalea, así como reacción cutánea con los parches. Los gastrointestinales son más frecuentes con rivastigmina oral que con otros IACE, aunque en parches tiene buena tolerabilidad. También pueden favorecer bradicardias, bloqueo arteriovenoso (AV) y síncope, por lo que debería considerarse realizar electrocardiograma (ECG) en pacientes de riesgo. La rivastigmina tiene menos interacciones que los otros IACE, dado que no se metaboliza por el citocromo P450.

MEMANTINA

La memantina es un antagonista no competitivo de los receptores glutamatérgicos NMDA. Ha demostrado mejoría en cognición, estado clínico global, actividades de la vida diaria y alteraciones conductuales en EA moderada y grave^{108,109}. Al igual que los IACE, aunque el beneficio global es modesto (mejoría promedio de 2,97 puntos en escala SIB), la respuesta interindividual es variable¹¹⁰. Está autorizada en la EA en fases moderada a grave.

Es un fármaco generalmente muy bien tolerado, con efectos adversos similares al placebo en algunos estudios. Los más frecuentes son mareo, estreñimiento, somnolencia, cefaleas, hipertensión y agitación. En pacientes con insuficiencia renal grave, la dosis debe reducirse. Se ha demostrado también un cierto beneficio con el uso combinado de IACE y memantina frente a monoterapia con IACE en EA moderada a grave¹¹².

Tabla VII. Presentaciones y dosis de los IACE y memantina en la EA

	PRESENTACIONES	ESCALADA y DOSIS DE MANTENIMIENTO
Donepezilo	- Comprimidos 5 y 10 mg. - Comprimidos bucodispersables 5 y 10 mg	5 mg diarios el primer mes y 10 mg posteriormente (habitualmente en noche)
Galantamina	- Cápsulas de liberación prolongada 8, 16 y 24 mg - Solución oral 4 mg/ml.	Cápsulas: 8 mg el primer mes, con aumento mensual de 8 mg/día hasta 16 o 24 mg (en desayuno) Solución: 8 mg/día el primer mes en desayuno y cena, con aumento mensual de 8 mg/día, hasta 16 o 24 mg/día en 2 dosis
Rivastigmina	- Cápsulas 1,5, 3, 4,5 y 6 mg - Solución oral 2 mg/ml - Parches 4,6, 9,5 y 13,3 mg	Oral: 1,5 mg en desayuno y cena 2-4 semanas, y aumento de 3 mg/día cada 2-4 semanas hasta 6-12 mg/día en 2 dosis Parches: 4,6 mg/día 1 o 2 meses, y 9,5 mg posteriormente. Puede aumentarse a 13,3 mg tras 6 meses
Memantina	- Comprimidos 10 y 20 mg - Comprimidos 5, 10, 15 y 20 mg (envase de iniciación) - C. bucodispersables 10 y 20 mg - Solución oral 5 mg/pulsación	5 mg/día la primera semana, con aumento de 5 mg diarios cada semana, hasta 20 mg/día en 1 o 2 dosis (10 mg si hay insuficiencia renal)

OTROS TRATAMIENTOS

La eficacia del Ginkgo Biloba en la demencia sigue siendo controvertida. Diversos estudios realizados, en su mayoría con poblaciones heterogéneas, muestran resultados inconsistentes. Metanálisis recientes concluyen que en pacientes tratados con extracto de Ginkgo Biloba EGb 761 a dosis de 240 mg/día puede verse mejoría de las funciones cognitivas, en las actividades de la vida diaria y en la impresión clínica global, especialmente en aquellos con síntomas conductuales¹¹³. En España, sólo se ha aprobado su uso en “deterioro cognitivo asociado a la edad”, aunque la EMA también incluye su uso para mejorar la calidad de vida de los pacientes adultos con demencia leve.

En Europa está disponible también Souvenaid[®], alimento de uso médico específico, que en pacientes con EA leve (con MMSE medio 24-25 puntos) no tratados con IACE ha demostrado una mejoría en memoria, aunque sin beneficios en cognición global



o funcionalidad. No ha demostrado beneficios en pacientes tratados con IACE en fases moderadas de la enfermedad (MMSE medio 19,4). Tiene una buena tolerabilidad y no interacciona con los IACE ni con la memantina¹¹¹.

Recomendaciones

- Se recomienda tratamiento con uno de los tres IACE en fases leve a moderada de la EA, y ha de considerarse también su uso en fase grave. La elección del IACE debe hacerse basándose en sus efectos adversos, interacciones, tolerabilidad y las preferencias del paciente y cuidadores en cuanto a la forma de administración. En caso de intolerancia o ineficacia al IACE iniciado, puede probarse a utilizar otro de ellos.
- Se recomienda tratamiento con memantina en pacientes con EA moderada y grave. Su uso combinado con un anticolinesterásico en estas fases es más beneficioso que la monoterapia con IACE.
- No hay evidencia científica sobre el momento de retirada de estos tratamientos en la demencia avanzada, por lo que esta decisión ha de individualizarse, considerándose cuando se estime que ya no ofrezca beneficios al paciente (por ejemplo: pérdida de todas las capacidades cognitivas y funcionales), y reanudando el tratamiento si se objetiva empeoramiento tras su supresión.

1.10. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO PARA SÍNTOMAS NEUROPSIQUIÁTRICOS EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Estrella Morenas

Paralelamente al desarrollo de los síntomas cognitivos que definen la enfermedad, la mayoría de los pacientes presenta también síntomas neuropsiquiátricos y/o no cognitivos que pueden llegar a causar una gran repercusión negativa en su calidad de vida y en la de sus familiares y cuidadores¹¹⁴.

TRASTORNOS DEL SUEÑO

Los trastornos del sueño son uno de los síntomas no cognitivos más frecuentes en las personas con EA, calculándose que aproximadamente un 75 % de ellas presentan algún tipo de alteración. Estas alteraciones repercuten negativamente en el rendimiento cognitivo tanto del paciente como del cuidador, pudiendo exacerbar posibles síntomas conductuales en el primero además de una sobrecarga para el segundo¹¹⁴. Terapias orientadas a recuperar el correcto ciclo circadiano como la exposición lumínica han demostrado su utilidad en el tratamiento de este problema^{114,115}. Tratamientos con melatonina parecen mejorar la calidad subjetiva de sueño, pero no sus parámetros objetivos en los pacientes con EA¹¹⁶. A pesar de su uso frecuente, la utilidad de las benzodiazepinas, así como de la mirtazapina en el tratamiento de los trastornos del sueño en pacientes con EA no está demostrada^{130,117}. Por el contrario, sí que existe evidencia de que el tratamiento con trazodona (50 mg) mejora el sueño nocturno, aunque no la hipersomnolencia diurna u otros parámetros asociados a la calidad del sueño¹¹⁵.

DEPRESIÓN

A pesar de la escasa efectividad y la posibilidad de efectos adversos, la primera línea de tratamiento de la depresión en la EA siguen siendo los antidepresivos^{114,118,119}. Entre ellos, los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina suelen ser la primera elección por su mejor tolerabilidad¹¹⁴. Algunos estudios han demostrado un mayor efecto sobre los síntomas depresivos de los inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina y los antidepresivos tricíclicos, aunque se recomienda precaución en su uso e individualización debido a sus efectos secundarios¹¹⁴. Como se ha comentado con anterioridad, los fármacos anticolinesterásicos, en especial la rivastigmina y la memantina también son útiles para el manejo de la sintomatología depresiva¹¹⁹.



APATÍA

La apatía es uno de los síntomas más frecuentes y más persistentes a lo largo de todos los estadios de la EA. Frecuentemente se solapa con la disfunción ejecutiva¹¹⁹. Se ha visto que los anticolinesterásicos pueden reducir la apatía en pacientes con EA en estadios moderado y grave^{114,120}. En un ensayo controlado y varios no controlados el metilfenidato (20 mg/día) también mostró eficacia combatiendo este síntoma, mejorando también la atención y las puntuaciones en MMSE¹²⁰.

AGITACIÓN/AGRESIVIDAD

La frecuencia de agitación y/o agresividad en los pacientes con diagnóstico de EA llega a ser de un 20 % en aquellos no institucionalizados y de alrededor de un 50 % en los institucionalizados¹²¹. La identificación de desencadenantes o factores que influyan en su aparición, así como la consideración de medidas no farmacológicas son cruciales en el manejo de este síntoma¹²². Los tratamientos con antipsicóticos atípicos han demostrado una eficacia subóptima, además de ser causa potencial de numerosos efectos secundarios cardiovasculares y neurológicos, por lo que deben ser reservados para las situaciones más graves o de riesgo^{123,124}. Se ha comprobado que tanto el citalopram como el escitalopram son igual de efectivos que la risperidona en el tratamiento de la agitación¹¹⁴, habiéndose demostrado también cierta eficacia de la carbamazepina, aunque las posibles interacciones y efectos secundarios de la última hacen que su uso sea limitado¹²². El tratamiento con benzodiazepinas debe ser evitado por riesgo de síndrome confusional, caídas y otros efectos colaterales¹²².

PSICOSIS

Los síntomas psicóticos pueden variar desde síntomas leves que no causen distrés en el paciente ni en su entorno a delirios graves que incluso puedan poner en peligro al paciente o causar daño a terceras personas¹²⁴. Los fármacos más utilizados para su tratamiento son los antipsicóticos atípicos, aunque los fármacos anticolinesterásicos también contribuyen al control de estos síntomas^{114,124}. Tanto la quetiapina como el aripiprazol han mostrado eficacia en la mejoría de los síntomas frente a placebo. La eficacia de la olanzapina sólo está datada a dosis mayores de 7,5 mg¹²³. El tratamiento debe ser individualizado en cada caso y administrarse sólo cuando la sintomatología repercuta en el bienestar del paciente o su entorno¹²³.

Recomendaciones

- A pesar de su uso frecuente, la utilidad de las benzodiazepinas así como de la mirtazapina en el tratamiento de los trastornos del sueño en pacientes con enfermedad de Alzheimer no está demostrada.
- Sí que existe evidencia de que el tratamiento con trazodona (50 mg) mejora el sueño en la enfermedad de Alzheimer, aunque no la hipersomnolencia diurna u otros parámetros asociados a la calidad del sueño.
- Los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina suelen ser la primera elección por su mejor tolerabilidad para el tratamiento de la depresión en la enfermedad de Alzheimer.
- Los anticolinesterásicos pueden reducir la apatía en pacientes con enfermedad de Alzheimer en estadios moderado y grave, aunque la terapia no farmacológica es la mejor elección.
- La identificación de desencadenantes o factores que influyan en la aparición de los trastornos de conducta, así como la consideración de medidas no farmacológicas son cruciales en el manejo de estos síntomas.
- Los fármacos más utilizados para el tratamiento de la psicosis asociada a enfermedad de Alzheimer son los antipsicóticos atípicos, aunque los fármacos anticolinesterásicos también contribuyen al control de estos síntomas.

1.11. INTERVENCIONES COGNITIVAS ESPECÍFICAS EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Felix Viñuela

Los fármacos disponibles actualmente para la EA sólo consiguen enlentecer la progresión de los síntomas, no disponiéndose en el momento actual de fármacos modificadores de la enfermedad eficaces para reducir su gravedad y restaurar la función cognitiva. Esta situación ha llevado a la necesidad de buscar nuevas estrategias terapéuticas.

Actualmente existe una evidencia creciente de que las intervenciones cognitivas en personas con DCL y demencia producen cambios en el patrón de activación cerebral, lo que sugiere que pueden aumentar la reserva cognitiva y producir cambios neurobiológicos. Además, la ausencia de efectos secundarios hace que sean una opción apropiada también como tratamiento preventivo. Sin embargo, aún no ha quedado aclarado si estos cambios sólo son temporales mientras dura la intervención, o son estables, así como la posibilidad de relación entre el tipo de intervención y la permanencia de los cambios¹²⁵.

En la literatura destacan tres tipos de intervenciones cognitivas, definidas en cuanto a nivel de especificidad y personalización de la intervención, con la intención de buscar en las intervenciones más específicas una potencial mayor efectividad en estadios más precoces de la enfermedad, y una mayor intensidad de su efecto clínico, y un potencial efecto modificador neurobiológico (**tabla VIII**).

ENTRENAMIENTO COGNITIVO

Es un tipo de intervención cognitiva específica centrada en la ejercitación supervisada de determinados procesos o actividades cognitivas que, si son adecuadamente seleccionados, mejoraría la capacidad funcional de la actividad entrenada¹²⁶, y además mejoraría los procesos cognitivos derivados o dependientes de la misma. La realización intensiva y repetida de estos ejercicios cognitivos puede aumentar o restaurar la función cerebral y la reserva cognitiva mediante mecanismos de neuroplasticidad. La mayoría de programas realizan un entrenamiento específico de una función cognitiva o de un grupo de dominios relacionados, cuya aplicación puede ser individual o grupal y puede incluir programas informatizados de entrenamiento. Una de sus dificultades estriba en la selección adecuada de los procesos cognitivos que han de ser ejercitados, para que los beneficios puedan generalizarse y ser funcionalmente relevantes. La evidencia científica actual sugiere que el entrenamiento cognitivo puede mejorar la

Tabla VIII. Características diferenciales entre entrenamiento cognitivo (EnC), rehabilitación cognitiva (RC) y estimulación cognitiva (EsC)

	EnC	RC	EsC
Tipo intervención	Específica estructurada	Específica Individualizada	No específica
Foco intervención	Procesos cognitivos aislados	Habilidades cognitivas para AVD	GLOBAL
Formato	Grupal o individual	Individual	grupal

AVD: actividades de la vida diaria.

cognición en ancianos sanos y pacientes con EA, que parte de estos beneficios podría mantenerse y transferirse a áreas no entrenadas y que la combinación con IACE u otras intervenciones puede aumentar el beneficio¹²⁷; no obstante, la evidencia es reducida y todavía pendiente de confirmación mediante metanálisis¹²⁸.

REHABILITACIÓN COGNITIVA

Es una intervención cognitiva específica y personalizada. Se basa en la consecución de objetivos específicos centrados en la mejora de la funcionalidad. Utiliza estrategias de restauración, compensación y sustitución de las funciones cognitivas fundamentadas en fenómenos de neuroplasticidad sináptica, que, mediante una aproximación individual, trata de mejorar directamente las dificultades cognitivas más relevantes para el paciente y su familia, y facilitar la participación en actividades concretas de la vida diaria. Aunque la evidencia actual es escasa, un ensayo clínico reciente ha demostrado restauración funcional en regiones cerebrales conservadas en estadios iniciales de la EA mediante técnicas de RM funcional¹²⁹.

Recomendaciones

- Debido a que los fármacos existentes sólo consiguen desacelerar los síntomas, debemos buscar nuevas estrategias terapéuticas.
- El entrenamiento cognitivo se centra en la ejercitación supervisada de determinados procesos o actividades cognitivas que mejoran la capacidad funcional de la actividad entrenada.
- La rehabilitación cognitiva pretende optimizar directamente las dificultades cognitivas más importantes para el paciente y su familia, y así hacer más fácil su participación en las actividades de la vida diaria.

1.12. ESTIMULACIÓN COGNITIVA, ESTIMULACIÓN ELECTROFISIOLÓGICA Y EJERCICIO FÍSICO EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Helena Vico

ESTIMULACIÓN COGNITIVA

Es una intervención cognitiva general (no específica). Habitualmente se realiza en un contexto social en grupos pequeños. Sus orígenes se remontan a la orientación a la realidad (OR), que se desarrolló a fines de los años cincuenta del siglo XX como una respuesta a la confusión y la desorientación en los pacientes mayores de las unidades hospitalarias de los EEUU, en la que se relaciona información de aspectos básicos importantes como persona, lugar y tiempo y reminiscencia, que intenta evocar recuerdos del paciente con la ayuda de estímulos significativos para él (por ejemplo: fotos, música, etc.). Otras actividades incluyen, entre otros, la discusión de los eventos pasados y presentes y de temas de interés, juegos de palabras, rompecabezas, música y actividades prácticas como cocinar o la jardinería. Actualmente hay evidencia científica consistente que indica que los programas de estimulación cognitiva mejoran la cognición y la calidad de vida en los pacientes con EA. Se ha observado que estos beneficios son independientes de los efectos farmacológicos de los inhibidores de la acetilcolinesterasa (ICE) y que se produce un efecto aditivo cuando se asocian ambas terapias. Sin embargo, no se han observado cambios consistentes en el estado de ánimo, la conducta, la funcionalidad o en la sobrecarga del cuidador y se necesitan más estudios para valorar la aceptabilidad coste-efectividad¹²¹.

1.12.2. ESTIMULACIÓN ELECTROFISIOLÓGICA

La estimulación cerebral eléctrica o magnética puede inducir neuroplasticidad, por lo que se considera una prometedora herramienta terapéutica.

- a) *La estimulación magnética transcraneal repetitiva y la estimulación transcraneal de corriente directa son los principales métodos no invasivos de neuroestimulación. Ambos han demostrado ser capaces de producir una modulación duradera de la excitabilidad cortical que puede aumentar la función cerebral. En varios estudios se ha observado una mejoría cognitiva en pacientes con EA, sin embargo estos resultados hay que interpretarlos con cautela, debido a las importantes diferencias metodológicas y a que los ensayos focalizaban en las*

regiones temporales y corteza prefrontal dorsolateral, que pueden no ser las áreas más representativas, especialmente en la fase prodrómica de la EA. Además, hay que considerar el riesgo potencial de sufrir crisis epilépticas¹³⁰.

Otro método no invasivo emergente es el tratamiento electromagnético transcraneal, que ha demostrado revertir la disfunción cognitiva y el depósito β -amiloide en ratones y podría tener un papel relevante, modificador de la EA, mediante los mecanismos de antiagregación de β -amiloide, aumento de la función mitocondrial y aumento de la actividad neuronal.

b) *La estimulación cerebral profunda es un método invasivo que requiere la implantación estereotáctica de electrodos intracerebrales. Actualmente es una opción terapéutica en algunas enfermedades neurológicas resistentes al tratamiento farmacológico, como enfermedad de Parkinson o distonía. En varios estudios en fase I y uno recientemente completado en fase II, se ha observado que la estimulación del fórnix, hipotálamo o núcleo basal de Meynert puede influenciar en la actividad de los circuitos neuronales patológicos que subyacen en la EA y, por tanto, mejorar o estabilizar la función cognitiva de estos pacientes. Por lo tanto, a pesar de los riesgos quirúrgicos, podría ser considerada en un futuro como una posible opción terapéutica¹³¹.*

EJERCICIO FÍSICO

Muchos estudios han demostrado una asociación positiva entre el ejercicio físico aeróbico regular y la función cognitiva. Se hipotetiza que la función cerebrovascular y la reserva cognitiva pueden actuar sinérgicamente y que el ejercicio físico puede aumentar el flujo sanguíneo cerebral en reposo y la “reserva cerebrovascular”, favoreciendo una mayor neurogénesis y reserva cognitiva.

En niños y adultos jóvenes, niveles más altos de ejercicio físico aeróbico se han relacionado con cambios en los patrones de activación cerebral medidos por RM funcional y con un mejor desempeño en tareas cognitivas, y probablemente ejercen un efecto duradero y protector frente al riesgo de deterioro cognitivo futuro¹³². Los estudios realizados en ancianos, sin embargo, no han mostrado que el ejercicio físico se asocie de forma consistente a un mejor rendimiento cognitivo, debido a una amplia variabilidad interindividual, probablemente asociada a la plasticidad neurovascular. Además, el ejercicio físico intenso puede tener efectos perjudiciales, particularmente en presencia de factores de riesgo cerebrovasculares y metabólicos.

En la fase preclínica, con factores de riesgo modificables de la enfermedad, como la resistencia a la insulina¹³³ de la EA, hay evidencia de que la actividad física regular puede modificar la patología de la enfermedad, disminuyendo la carga de β -amiloide.



En pacientes con DCL, el ejercicio físico aeróbico se ha asociado a una mejoría leve en la cognición y en pacientes con demencia a una mejoría cognitiva de moderada intensidad y a una mejoría en la funcionalidad. No obstante, las muestras eran pequeñas y los periodos de seguimiento cortos, por lo que se concluye que el ejercicio físico tiene el potencial de mejorar la cognición en pacientes con DCL y demencia EA leve, aunque se necesitan más estudios¹³⁴.

Recomendaciones

- Se dispone de evidencia preliminar de que la rehabilitación cognitiva es útil en estadios iniciales de enfermedad de Alzheimer.
- Se dispone de evidencia de que la terapia de estimulación cognitiva es útil en pacientes con demencia Alzheimer en fase leve a moderada.
- Se dispone de evidencia limitada de que la neuroestimulación no invasiva, mediante estimulación magnética transcraneal repetitiva y estimulación transcraneal de corriente directa, puede ser útil en pacientes con enfermedad de Alzheimer.
- Actualmente no se dispone de evidencia suficiente para establecer una recomendación de la utilidad de la estimulación craneal profunda en la enfermedad de Alzheimer.
- Se dispone de evidencia de que el ejercicio físico es útil en pacientes con enfermedad de Alzheimer.

Bibliografía

1. Scheltens P, Blennow K, Breteler MMB, de Strooper B, Frisoni GB, Salloway S, et al. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2016; 388: 505-17.
2. Wu Y-T, Fratiglioni L, Matthews FE, Lobo A, Breteler MM, Skoog I, et al. Dementia in western Europe: epidemiological evidence and implications for policy making. *Lancet Neurol*. 2016; 15: 116-24.
3. Takizawa C, Thompson PL, van Walssem A, Faure C, Maier WC. Epidemiological and economic burden of Alzheimer's disease: a systematic literature review of data across Europe and the United States of America. *J Alzheimers Dis*. 2015;43:1271-1284.
4. Jack CR, Wiste HJ, Weigand SD, Rocca WA, Knopman DS, Mielke MM, et al. Age-specific population frequencies of cerebral β -amyloidosis and neurodegeneration among people with normal cognitive function aged 50-89 years: a cross-sectional study. *Lancet Neurol*. 2014; 13: 997-1005.
5. Romero JP, Benito-León J, Mitchell AJ, Trincado R, Bermejo-Pareja F. Under reporting of dementia deaths on death certificates using data from a population-based study (NEDICES). *J Alzheimers Dis*. 2014; 39: 741-8.
6. Alzheimer's Association. 2012 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*. 2012; 8: 131-68.
7. Schrijvers EMC, Verhaaren BFJ, Koudstaal PJ, Hofman A, Ikram MA, Breteler MMB. Is dementia incidence declining?: Trends in dementia incidence since 1990 in the Rotterdam Study. *Neurology*. 2012; 78: 1456-63.
8. Calvo-Pexas L, Osuna MT, Gich J, Eligio-Hernandez E, Linares M, Vinas M, et al. Clinical and demographic characteristics of the cases of dementia diagnosed in the Health District of Girona throughout the period 2007-2010: data from the Girona Dementia Registry (ReDeGi). *Rev Neurol*. 2012; 54: 399-406.
9. Coyle-Gilchrist ITS, Dick KM, Patterson K, Vázquez Rodríguez P, Wehmann E, Wilcox A, et al. Prevalence, characteristics, and survival of frontotemporal lobar degeneration syndromes. *Neurology*. 2016; 86: 1736-43.
10. Wimo A, Reed CC, Dodel R, Belger M, Jones RW, Happich M, et al. The GERAS Study: a prospective observational study of costs and resource use in community dwellers with Alzheimer's disease in three European countries--study design and baseline findings. *J Alzheimers Dis*. 2013; 36: 385-99.
11. Boada M, Peña-Casanova J, Bermejo F, Guillén F, Hart WM, Espinosa C, et al. Coste de los recursos sanitarios de los pacientes en régimen ambulatorio diagnosticados de Alzheimer en España. *Med Clin (Barc)*. 1999; 113: 690-5.
12. Coduras A, Rabasa I, Frank A, Bermejo-Pareja F, López-Pousa S, López-Arrieta JM, et al. J. Prospective one-year cost-of-illness study in a cohort of patients with dementia of Alzheimer's disease type in Spain: the ECO study. *J Alzheimers Dis*. 2010; 19: 601-15.
13. Lopez-Bastida J, Serrano-Aguilar P, Perestelo-Perez L, Oliva-Moreno J. Social-economic costs and quality of life of Alzheimer disease in the Canary Islands, Spain. *Neurology*. 2006; 67: 2186-91.



14. López-Pousa S, Garre-Olmo J, Turón-Estrada A, Hernández F, Expósito I, Lozano-Gallego M, et al. Análisis de los costes de la enfermedad de Alzheimer en función del deterioro cognitivo y funcional. *Med Clin (Barc)*. 2004; 122: 767-72.
15. Zencir M, Kuzu N, Beser NG, Ergin A, Catak B, Sahiner T. Cost of Alzheimer's disease in a developing country setting. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2005; 20: 616-22.
16. Choo WY, Low WY, Karina R, Poi PJ, Ebenezer E, Prince MJ. Social support and burden among caregivers of patients with dementia in Malaysia. *Asia Pac J Public Health*. 2003; 15: 23-9.
17. Vossius C, Rongve A, Testad I, Wimo A, Aarsland D. The use and costs of formal care in newly diagnosed dementia: a three-year prospective follow-up study. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2014; 22: 381-8.
18. Getsios D, Blume S, Ishak KJ, Maclaine G, Hernández L. An economic evaluation of early assessment for Alzheimer's disease in the United Kingdom. *Alzheimers Dement*. 2012; 8: 22-30.
19. Wimo A, Ballard C, Brayne C, Gauthier S, Handels R, Jons RW, et al. Health economic evaluation of treatments for Alzheimer's disease: impact of new diagnostic criteria. *J Inter Med* 2014; 275: 304-16.
20. Viticchi G, Falsetti L, Buratti L, Boria C, Luzzi S, Bartolini M, et al. Framingham risk score can predict cognitive decline progression in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2015; 36(11): 2940-5. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2015.07.023. Epub 2015 Jul 26.
21. Cherbuin N, Kim S, Anstey KJ. Dementia risk estimates associated with measures of depression: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2015 Dec 21; 5(12): e008853. doi: 10.1136/bmjopen-2015-008853.
22. Wilson RS, Scherr PA, Schneider JA, Tang Y, Bennett DA. Relation of cognitive activity to risk of developing Alzheimer disease. *Neurology*. 2007; 69(20): 1911-20. Epub 2007 Jun 27.
23. Willis SL, Tennstedt SL, Marsiske M, Ball K, Elias J, Koepke KM, et al. ACTIVE Study Group Long-term effects of cognitive training on everyday functional outcomes in older adults. *JAMA*. 2006; 296(23): 2805-14.
24. Xu W, Tan L, Wang HF, Jiang T, Tan MS, Tan L, et al. Meta-analysis of modifiable risk factors for Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015; 86(12): 1299-306. doi:10.1136/jnnp-2015-310548. Epub 2015 Aug 20.
25. Satizabal CL, Beiser AS, Chouraki V, Chêne G, Dufouil C, Seshadri S. Incidence of Dementia over Three Decades in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med*. 2016; 374(6): 523-32. doi: 10.1056/NEJMoa1504327.
26. Gardner RC, Burke JF, Nettiksimmons J, Kaup A, Barnes DE, Yaffe K. Dementia Risk After Traumatic Brain Injury vs Nonbrain Trauma: The Role of Age and Severity. *JAMA Neurol*. 2014; 71(12): 1490-7. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.2668.
27. Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*. 2002; 297(5580): 353-6.
28. Musiek ES, Holtzman DM. Three dimensions of the amyloid hypothesis: time, space and 'wingmen'. *Nat Neurosci*. 2015; 18(6): 800-6

29. Selkoe DJ, Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Mol Med.* 2016; 8(6): 595-608.
30. De Strooper B, Karran E. The Cellular Phase of Alzheimer's Disease. *Cell.* 2016; 164(4): 603-15.
31. 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: 939-44.
32. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol.* 2007; 6: 734-46.
33. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Cummings JL, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol.* 2010; 9: 1118-27.
34. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, 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: 263-9.
35. Visser PJ, Vos S, van Rossum I, Scheltens P. Comparison of International Working Group criteria and National Institute on Aging-Alzheimer's Association criteria for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2012; 8: 560-3.
36. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol.* 2014; 13: 614-29.
37. Dubois B, Hampel H, Feldman HH, Scheltens P, Aisen P, Andrieu S, et al. Preclinical Alzheimer's disease: definition, natural history and diagnostic criteria. *Alzheimer's & dementia.* 2016; 12: 292-323.
38. Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2018;14(4):535-62.
39. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Feldman HH, Frisoni GB, et al. A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. *Neurology.* 2016;87(5):539-47.
40. Illán-Gala I, Pegueroles J, Montal V, Vilaplana E, Carmona-Iragui M, Alcolea D, et al. Challenges associated with biomarker-based classification systems for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (Amst).* 2018; [In press] DOI:<https://doi.org/10.1016/j.dadm.2018.03.004>
41. Kovacs GG. Molecular Pathological Classification of Neurodegenerative Diseases: Turning towards Precision Medicine. *Int J Mol Sci.* 2016; 17(2). pii: E189. doi: 10.3390/ijms17020189.
42. Agrawal M, Biswas A. Molecular diagnostics of neurodegenerative disorders. *Front Mol Biosci.* 2015; 2: 54.
43. Duits FH, Teunissen CE, Bouwman FH, Visser PJ, Mattsson N, Zetterberg H, et al. The cerebrospinal fluid "Alzheimer profile": easily said, but what does it mean? *Alzheimers Dement.* 2014; 10(6): 71323.e2.



44. Olsson B, Lautner R, Andreasson U, Öhrfelt A, Portelius E, Bjerke M, et al. CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2016; 15(7): 673-684. doi: 10.1016/S1474-4422(16)00070-3. Epub 2016 Apr 8.
45. Blennow K, Zetterberg H. The past and the future of Alzheimer's disease CSF biomarkers-a journey toward validated biochemical tests covering the whole spectrum of molecular events. *Frontiers in neuroscience.* 2015; 9: 345.
46. Blennow K, Hampel H, Weiner M, Zetterberg H. Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol.* 2010; 6(3): 131-44. doi: 10.1038/nrneuro.2010.4. Epub 2010 Feb 16.
47. Molinuevo JL, Blennow K, Dubois B, Engelborghs S, Lewczuk P, Perret-Liaudet A, et al. The clinical use of cerebrospinal fluid biomarker testing for Alzheimer's disease diagnosis: a consensus paper from the Alzheimer's Biomarkers Standardization Initiative. *Alzheimers Dement.* 2014; 10(6): 808
48. Vanderstichele H, Bibl M, Engelborghs S, Le Bastard N, Lewczuk P, Molinuevo JL, et al. Standardization of preanalytical aspects of cerebrospinal fluid biomarker testing for Alzheimer's disease diagnosis: a consensus paper from the Alzheimer's Biomarkers Standardization Initiative. *Alzheimers Dement.* 2012; 8(1): 65-73.
49. Del Campo M, Mollenhauer B, Bertolotto A, Engelborghs S, Hampel H, Simonsen AH, et al. Recommendations to standardize preanalytical confounding factors in Alzheimer's and Parkinson's disease cerebrospinal fluid biomarkers: an update. *Biomark Med.* 2012; 6(4): 419-30.
50. Teunissen CE, Petzold A, Bennett JL, Berven FS, Brundin L, Comabella M, et al. A consensus protocol for the standardization of cerebrospinal fluid collection and biobanking. *Neurology.* 2009; 73(22): 1914-22.
51. Mattsson N, Blennow K, Zetterberg H. Inter-laboratory variation in cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer's disease: united we stand, divided we fall. *Clin Chem Lab Med.* 2010; 48(5): 603-7.
52. Mattsson N, Andreasson U, Persson S, Arai H, Batish SD, Bernardini S, et al. The Alzheimer's Association external quality control program for cerebrospinal fluid biomarkers. *Alzheimers Dement.* 2011; 7(4): 386-95 e6.
53. Dumurgier J, Schraen S, Gabelle A, Vercausse O, Bombois S, Laplanche JL, et al. Cerebrospinal fluid amyloid-beta 42/40 ratio in clinical setting of memory centers: a multicentric study. *Alzheimers Res Ther.* 2015; 7(1): 30.
54. Lewczuk P, Leleental N, Spitzer P, Maler JM, Kornhuber J. Amyloid-beta 42/40 cerebrospinal fluid concentration ratio in the diagnostics of Alzheimer's disease: validation of two novel assays. *J Alzheimers Dis.* 2015; 43(1): 183-91.
55. Scheltens P. Imaging in Alzheimer's disease. *Dialogues Clin Neurosci.* 2009; 11(2): 191-9.
56. Simonsen AH, Herukka SK, Andreassen N, Baldeiras I, Bjerke M, Blennow K, et al. Recommendations for CSF AD biomarkers in the diagnostic evaluation of dementia. *Alzheimers Dement.* 2017; 13(3): 274-84. 10.1016/j.jalz.2016.09.008
57. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the Na-

- tional Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7(3): 280-92.
58. 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.
 59. Jack CR Jr, Albert MS, Knopman DS, McKhann GM, Sperling RA, Carrillo MC, et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011; 7(3): 257-62.
 60. Scheltens P, Launer LJ, Barkhof F, Weinstein HC, van Gool WA. Visual assessment of medial temporal lobe atrophy on magnetic resonance imaging: interobserver reliability. *J Neurol*. 1995; 242(9): 557-60.
 61. Kim GH, Kim JE, Choi KG, Lim SM, Lee JM, Na DL, et al. T1-weighted axial visual rating scale for an assessment of medial temporal atrophy in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2014; 41(1): 169-78.
 62. Lehmann M, Koedam EL, Barnes J, Bartlett JW, Ryan NS, Pijnenburg YA, et al. Posterior cerebral atrophy in the absence of medial temporal lobe atrophy in pathologically-confirmed Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2012; 33(3): 627 e1- e12.
 63. De Souza LC, Chupin M, Bertoux M, Lehericy S, Dubois B, Lamari F, et al. Is hippocampal volume a good marker to differentiate Alzheimer's disease from frontotemporal dementia? *J Alzheimers Dis*. 2013; 36(1): 57-66.
 64. Barkhof F, Polvikoski TM, van Straaten EC, Kalaria RN, Sulkava R, Aronen HJ, et al. The significance of medial temporal lobe atrophy: a postmortem MRI study in the very old. *Neurology*. 2007; 69(15): 1521-7.
 65. McConathy J, Sheline YI. Imaging biomarkers associated with cognitive decline: a review. *Biol Psychiatry*. 2015; 77(8): 685-92.
 66. Shams S, Wahlund LO. Cerebral microbleeds as a biomarker in Alzheimer's disease? A review in the field. *Biomark Med*. 2016; 10(1): 9-18.
 67. Perani D, Cerami C, Caminiti SP, Santangelo R, Coppi E, Ferrari L, et al. Cross-validation of biomarkers for the early differential diagnosis and prognosis of dementia in a clinical setting. *Nucl Med Mol Imaging*. 2016; 43(1): 202-3.
 68. Eisenmenger LB, Huo EJ, Hoffman JM, Minoshima S, Matesan MC, Lewis DH, et al. Advances in PET Imaging of Degenerative, Cerebrovascular, and Traumatic Causes of Dementia. *Semin Nucl Med*. 2016; 46(1): 57-87.
 69. Gallivanone F, Della Rosa PA, Castiglioni I. Statistical Voxel-Based Methods and [18F] FDG PET Brain Imaging: Frontiers for the Diagnosis of AD. *Curr Alzheimer Res*. 2016; 13(6): 682-94.
 70. Mosconi L. Brain glucose metabolism in the early and specific diagnosis of Alzheimer's disease. FDG-PET studies in MCI and AD. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005; 32(4): 486-510.
 71. Mosconi L, Tsui WH, Herholz K, Pupi A, Drzezga A, Lucignani G, et al. Multicenter standardized 18F-FDG PET diagnosis of mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, and other dementias. *J Nucl Med*. 2008; 49(3): 390-8.



72. Brown RKJ, Bohnen NI, Wong KK, Minoshima S, Frey KA. Brain PET in Suspected Dementia: Patterns of Altered FDG Metabolism. *RadioGraphics*. 2014; 34(3): 684-701.
73. Smailagic N, Vacante M, Hyde C, Martin S, Ukoumunne O, Sachpekidis C. (1)(8) F-FDG PET for the early diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 1: Cd010632.
74. Morbelli S, Garibotto V, Van De Giessen E, Arbizu J, Chételat G, Drezgza A, et al. A Cochrane review on brain [F]FDG PET in dementia: limitations and future perspectives. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015; 42(10): 1487-91. doi: 10.1007/s00259-015-3098-2.
75. Arbizu J, Garcia-Ribas G, Carrio I, Garrastachu P, Martinez-Lage P, Molinuevo JL. Recommendations for the use of PET imaging biomarkers in the diagnosis of neurodegenerative conditions associated with dementia: SEMNIM and SEN consensus. *Revista española de medicina nuclear e imagen molecular*. 2015; 34(5): 303-13.
76. Johnson KA, Minoshima S, Bohnen NI, Donohoe KJ, Foster NL, Herscovitch P, et al. Appropriate use criteria for amyloid PET: a report of the Amyloid Imaging Task Force, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the Alzheimer's Association. *J Nucl Med*. 2013; 54(3): 476-90.
77. Molinuevo JL, Rabin LA, Amariglio R, Buckley R, Dubois B, Ellis KA, et al. Implementation of subjective cognitive decline criteria in research studies. *Alzheimers Dement*. 2017; 13(3): 296-311. doi: 10.1016/j.jalz.2016.09.012. Epub 2016 Nov 5.
78. 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. *Alzheimer Dement*. Elsevier Ltd; 2014; 10(6): 1-9.
79. 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.
80. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med*. 2004; 256(3): 183-94.
81. Wolk DA. Amyloid imaging in atypical presentations of Alzheimer's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2013; 13(12): 412.
82. Formiga F, Robles MJ, Fort I. Dementia, a progressive disease: severe dementia. Identification of end-stage dementia. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2009; 44(Suppl 2): 2-8.
83. Teng E, Becker BW, Woo E, Knopman DS, Cummings JL, Lu PH. Utility of the functional activities questionnaire for distinguishing mild cognitive impairment from very-mild Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2010; 24(4): 348-53.
84. Galton CJ, Patterson K, Xuereb JH, Hodges JR. Atypical and typical presentations of Alzheimer's disease: a clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathological study of 13 cases. *Brain*. 2000; 123(Pt 3): 484-98.
85. Kramer JH, Miller BL. Alzheimer's Disease and Its Focal Variants. *Seminars in Neurology*. 2000; 20(4): 8.

86. Murray ME, Graff-Radford NR, Ross OA, Petersen RC, Duara R, Dickson DW. Neuropathologically defined subtypes of Alzheimer's disease with distinct clinical characteristics: a retrospective study. *Lancet Neurol* 2011; 10(9): 785-96.
87. Rohrer JD, Rossor MN, Warren JD. Alzheimer's pathology in primary progressive aphasia. *Neurobiol Aging*. 2012; 33(4): 744-52.
88. Louwersheimer E, Keulen MA, Steenwijk MD, Wattjes MP, Jiskoot LC, Vrenken H, et al. Heterogeneous Language Profiles in Patients with Primary Progressive Aphasia due to Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2016; 51(2): 581-90.
89. Souza LC, Bertoux M, Funkiewiez A, Samri D, Azuar C, Habert MO, et al. Frontal presentation of Alzheimer's disease: a series of patients with biological evidence by CSF biomarkers. *Dement Neuropsychol*. 2013; 7(1): 66-74.
90. Ossenkoppele R, Pijnenburg YA, Perry DC, Cohn-Sheehy BI, Scheltens NM, Vogel JW, et al. The behavioural/dysexecutive variant of Alzheimer's disease: clinical, neuroimaging and pathological features. *Brain*. 2015; 138(Pt 9): 2732-49.
91. Crutch SJ, Lehmann M, Schott JM, Rabinovici GD, Rossor MN, Fox NC. Posterior cortical atrophy. *The Lancet Neurology*. 2012; 11(2): 170-8.
92. Seguin J, Formaglio M, Perret-Liaudet A, Quadrio I, Tholance Y, Rouaud O, et al. CSF biomarkers in posterior cortical atrophy. *Neurology*. 2011; 76(21): 1782-8. doi: 10.1212/WNL.0b013e31821ccc98. Epub 2011 Apr 27.
93. Chahine LM, Rebeiz T, Rebeiz JJ, Grossman M, Gross RG. Corticobasal syndrome: Five new things. *Neurology Clinical practice*. 2014; 4(4): 304-12.
94. 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. doi: 10.1136/jnnp-2013-307035. Epub 2014 Feb 12.
95. Di Stefano F, Kas A, Habert MO, Decazes P, Lamari F, Lista S, et al. The phenotypical core of Alzheimer-related and nonrelated variants of the corticobasal syndrome: A systematic clinical, neuropsychological, imaging, and biomarker study. *Alzheimers Dement*. 2016; 12(7): 786-95. doi: 10.1016/j.jalz.2016.02.005. Epub 2016 Mar 15.
96. Mo JA, Lim JH, Sul AR, Lee M, Youn YC, Kim HJ. Cerebrospinal fluid beta-amyloid 1-42 levels in the differential diagnosis of Alzheimer's disease--systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015; 10(2): e0116802.
97. Ewers M, Mattsson N, Minthon L, Molinuevo JL, Antonell A, Popp J, et al. CSF biomarkers for the differential diagnosis of Alzheimer's disease: A large-scale international multicenter study. *Alzheimers Dement*. 2015; 11(11): 1306-15.
98. Dubroff JG, Nasrallah IM. Will PET amyloid imaging lead to overdiagnosis of Alzheimer dementia? *Academic radiology*. 2015; 22(8): 988-94
99. Thomas AC, Brown RK, Begum R, Srinivasan A, Bohnen NI, Frey KA. Autoimmune limbic encephalitis detected on FDG brain scan performed for the evaluation of dementia. *Clin Nucl Med*. 2015; 40(4): 358-9.
100. Kawas CH, Kim RC, Sonnen JA, Bullain SS, Trieu T, Corrada MM. Multiple pathologies are common and related to dementia in the oldest-old: The 90+ Study. *Neurology*. 2015; 85(6): 535-42.



101. Marquetand J, van Lessen M, Bender B, Reimold M, Elsen G, Stoecker W, et al. Slowly progressive LGI1 encephalitis with isolated late-onset cognitive dysfunction: a treatable mimic of Alzheimer's disease. *Eur J Neurol.* 2016; 23(5): e28-9.
102. Beach TG, Monsell SE, Phillips LE, Kukull W. Accuracy of the clinical diagnosis of Alzheimer disease at National Institute on Aging Alzheimer Disease Centers, 2005-2010. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2012; 71(4): 266-73.
103. Jellinger KA, Attems J. Challenges of multimorbidity of the aging brain: a critical update. *J Neural Transm (Vienna).* 2015; 122(4): 505-21.
104. Chui HC, Ramirez-Gomez L. Clinical and imaging features of mixed Alzheimer and vascular pathologies. *Alzheimers Res Ther.* 2015; 7(1): 21.[107]
105. Brigo F, Turri G, Tinazzi M. 123I-FP-CIT SPECT in the differential diagnosis between dementia with Lewy bodies and other dementias. *J Neurol Sci.* 2015; 359(1-2): 161-71.
106. Dekker AD, Strydom A, Coppus AM, Nizetic D, Vermeiren Y, Naudé PJ, et al. Behavioural and psychological symptoms of dementia in Down syndrome: Early indicators of clinical Alzheimer's disease? *Cortex.* 2015; 73: 36-61.
107. Sabbagh M, Edgin J. Clinical Assessment of Cognitive Decline in Adults with Down Syndrome. *Curr Alzheimer Res.* 2016; 13(1): 30-4.
108. Molinuevo JL, Peña-Casanova P (Editores). Grupo de estudio de neurología de la conducta y demencias. Guía oficial para la práctica clínica en demencias: conceptos, criterios y recomendaciones 2009. Barcelona: Sociedad Española de Neurología. Thomson Reuters; 2009.
109. National Institute for Health and Clinical Excellence. Donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease: review of NICE technology appraisal guidance TA217. 2011 (updated may 2016)
110. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Guía de Práctica Clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut de Catalunya; 2010. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AIAQS Núm. 2009/07
111. Laver K, Cumming RG, Dyer SM, Agar MR, Anstey KJ, Beattie E, et al. Clinical practice guidelines for dementia in Australia. *Med J Aust.* 2016; 204: 191-3.
112. Schmidt R, Hofer E, Bouwman FH, Buerger K, Cordonnier C, Fladby T, et al. EFNS-ENS/EAN Guideline on concomitant use of cholinesterase inhibitors and memantine in moderate to severe Alzheimer's disease. *Eur J Neurol.* 2015; 22: 889-898.
113. Gauthier S, Schlaefke S. Efficacy and tolerability of Ginkgo biloba extract EGB 761® in dementia: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Clin Interv Aging.* 2016; 28: 2065-77.
114. Lyketsos CG, Carrillo MC, Ryan JM, Khachaturian AS, Trzepacz P, Amatniek J, et al. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011; 7(5): 532-9.
115. McCleery J, Cohen DA, Sharpley AL. Pharmacotherapies for sleep disturbances in Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; (3): CD009178. doi: 10.1002/14651858.CD009178.pub2.

116. Zhang W, Chen XY, Su SW, Jia QZ, Ding T, Zhu ZN, et al. Exogenous melatonin for sleep disorders in neurodegenerative diseases: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Neurol Sci.* 2016; 37(1): 57-65. doi: 10.1007/s10072-015-2357-0.
117. Defrancesco M, Marksteiner J, Fleischhacker WW, Blasko I. Use of Benzodiazepines in Alzheimer's Disease: A Systematic Review of Literature.. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2015; 18(10): pyv055.
118. Banerjee S, Hellier J, Dewey M, Romeo R, Ballard C, Baldwin R, et al. Sertraline or mirtazapine for depression in dementia (HTA-SADD): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2011; 378(9789): 403-11. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60830-i
119. Chi S, Yu JT, Tan MS, Tan L. Depression in Alzheimer's disease: epidemiology, mechanisms, and management. *J Alzheimers Dis.* 2014; 42(3): 739-55. doi: 10.3233/JAD-140324.
120. Lanctôt KL, Agüera-Ortiz L, Brodaty H, Francis PT, Geda YE, Ismail Z, et al. Apathy associated with neurocognitive disorders: recent progress and future directions. *Alzheimers Dement.* 2016 Jun 27. pii: S1552-5260(16)30282-5. doi: 10.1016/j.jalz.2016.05.008.
121. Woods B, Aguirre E, Spector AE, Orrell M. Cognitive stimulation to improve cognitive functioning in people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 2: CD005562.
122. Gallagher D, Herrmann N. Agitation and aggression in Alzheimer's disease: an update on pharmacological and psychosocial approaches to care. *Neurodegener Dis Manag.* 2015; 5(1): 75-83. doi: 10.2217/nmt.14.46.
123. Ballard C, Waite J. The effectiveness of atypical antipsychotics for the treatment of aggression and psychosis in Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Jan 25; (1): CD003476.
124. McClam TD, Marano CM, Rosenberg PB, Lyketsos CG. Interventions for Neuropsychiatric Symptoms in Neurocognitive Impairment Due to Alzheimer's Disease: A Review of the Literature.. *Harv Rev Psychiatry.* 2015; 23(5): 377-93.
125. Van Os Y, de Vugt ME, van Boxtel M. Cognitive Interventions in Older Persons: Do They Change the Functioning of the Brain? *Biomed Res Int.* 2015; 2015: 438908.
126. Amer G, Torrealba E. "Tratamiento no farmacológico", en Molinuevo JL, Peña-Casanova J (editores). Grupo de estudio de Neurología de la conducta y demencias. Guía oficial para la práctica clínica en demencias: conceptos, criterios y recomendaciones 2009. Barcelona: Sociedad Española de Neurología. Thomson Reuters; 2009.
127. Gates NJ, Sachdev P. Is Cognitive Training an Effective Treatment for Preclinical and Early Alzheimer's Disease? *J Alzheimers Dis.* 2014; 42(Suppl 4): S551-9.
128. Bahar-Fuchs A, Clare L, Woods B. Cognitive training and cognitive rehabilitation for mild to moderate Alzheimer's disease and vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 6: CD003260.
129. Van Paasschen J, Clare L, Yuen KS, Woods RT, Evans SJ, Parkinson CH, et al. Cognitive rehabilitation changes memory-related brain activity in people with Alzheimer disease. *Neurorehabil Neural Repair.* 2013; 27(5): 448-59. doi: 10.1177/1545968312471902.

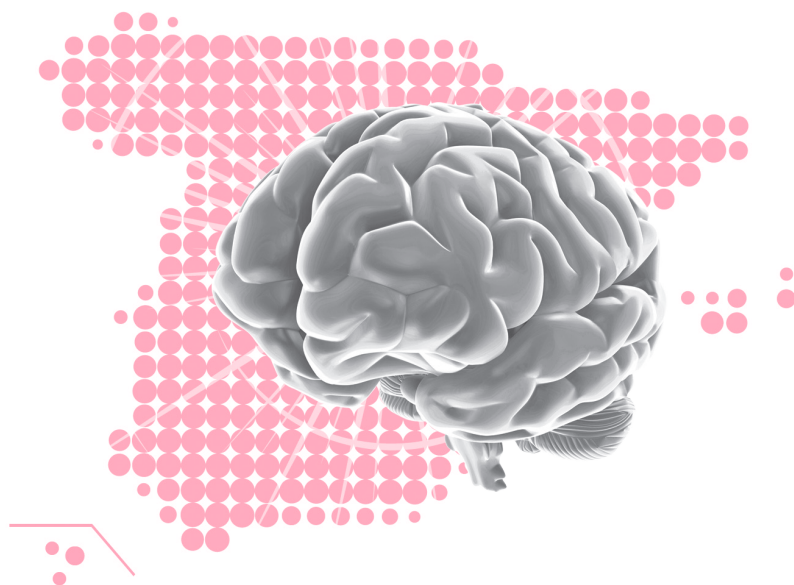


130. Gonsalvez I, Baror R, Fried P, Santarnecchi E, Pascual-Leone A. Therapeutic Noninvasive Brain Stimulation in Alzheimer's Disease. *Curr Alzheimer Res.* 2017; 14(4): 362-76. doi: 10.2174/1567205013666160930113907.
131. Viaña JN, Vickers JC, Cook MJ, Gilbert F. Currents of memory: recent progress, translational challenges, and ethical considerations in fornix deep brain stimulation trials for Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2017 Mar 11. pii: S0197-4580(17)30072-6. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2017.03.001. [Epub ahead of print]
132. Jill N. Barnes. Exercise, cognitive function and aging. *Adv Physiol Educ.* 2015; 39: 55-62. doi: 10.1152/advan.00101.2014
133. Duzel E, van Praag H, Sendtner M. Can physical exercise in old age improve memory and hippocampal function? *Brain.* 2016; 139(Pt 3): 662-73. doi: 10.1093/brain/aww407. Epub 2016 Feb 11.
134. Ströhle A, Schmidt DK, Schultz F, Fricke N, Staden T, Hellweg R, et al. Drug and Exercise Treatment of Alzheimer Disease and Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis of Effects on Cognition in Randomized Controlled Trials. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2015; 23(12): 1234-49. doi: 10.1016/j.jagp.2015.07.007. Epub 2015 Jul 21.

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y DISCAPACIDAD INTELECTUAL

2

Editado por Juan Fortea



2.1. ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y DISCAPACIDAD INTELECTUAL

Bessy Benejam, Laura Videla, Susana Fernández, Isabel Barroeta, María Carmona-Iragui

INTRODUCCIÓN

La discapacidad intelectual (DI) se define como una limitación significativa en el funcionamiento cognitivo y en la capacidad adaptativa del individuo, y comienza durante el periodo de desarrollo del mismo. Se estima que aproximadamente el 2 % de la población tiene DI¹. El síndrome de Down (SD) es la causa genética más frecuente de DI.

Los adultos con DI han aumentado su esperanza de vida de forma exponencial en las últimas décadas y, debido a ello, la demencia se ha convertido en una de las principales preocupaciones en determinados grupos de esta población (como en el SD y en el daño cerebral adquirido).

La evaluación de la demencia en estos pacientes resulta especialmente difícil debido a la discapacidad previa y a la falta de herramientas psicométricas estandarizadas. El diagnóstico se basa en una historia clínica, al objetivar un declive desde el nivel basal de funcionamiento de la persona. Este punto es complicado de valorar en los adultos con DI debido a su heterogeneidad y variabilidad en la función cognitiva. Por otro lado, en individuos institucionalizados o que cambian con frecuencia de cuidador, la falta de datos biográficos y de historia vital hacen que la valoración de los cambios funcionales sea muy difícil. Por todo ello, es habitual que los síntomas iniciales de la demencia en adultos con DI pasen desapercibidos, haciéndose especialmente necesaria la existencia de un cuidador informado y con capacidad de observación que los identifique de forma proactiva².

SÍNDROME DE DOWN

El SD se considera una forma genéticamente determinada de enfermedad de Alzheimer (EA)³. La predisposición de las personas con SD a tener EA está relacionada con la sobreexpresión del gen de la proteína precursora de amiloide (APP) localizado en el cromosoma 21.

A la edad de 40 años, todos los adultos con SD presentan cambios neuropatológicos compatibles con la EA⁴. Sin embargo, no todos desarrollarán los síntomas clínicos de



la enfermedad. Se ha descrito que la prevalencia del deterioro cognitivo aumenta a partir de los 30 años, siendo muy baja antes de los 40 y aumentando exponencialmente después, hasta alcanzar un 55 % en aquellos entre 40 y 49 años y superando el 75 % en mayores de 60⁵.

La forma clínica de presentación es muy variada. Aunque se ha descrito con más frecuencia un inicio “frontal” con síntomas neuropsiquiátricos o con problemas disecutivos³, al igual que en la población general, el deterioro en la memoria episódica suele ser uno de los signos más precoces de la EA en las personas con SD⁶.

Al igual que otras formas genéticas de EA, la demencia en el SD se asocia con mayor prevalencia de epilepsia, de forma que la aparición de epilepsia por encima de los 40 años suele ser un marcador del inicio del deterioro cognitivo. Típicamente, se presenta en forma de mioclonías del despertar y crisis tónico-clónicas generalizadas con un patrón muy similar al de la epilepsia mioclónica juvenil. La aparición de epilepsia empeora el pronóstico de la demencia, haciendo que ésta progrese de forma más rápida y con mayor deterioro neurológico en forma de ataxia e imposibilidad para la marcha⁷.

EVALUACIÓN

Una historia clínica completa es la piedra angular del diagnóstico de la demencia en una persona con DI. La información más útil la aportan los cuidadores y miembros de la familia que conocen al paciente desde hace años. Además, las evaluaciones neuropsicológicas y psicométricas previas añaden datos de interés sobre el nivel funcional previo.

La evaluación integral del deterioro cognitivo en una persona con DI debe incluir los siguientes puntos:

Historia clínica

- ▶ Antecedentes personales y patológicos: hacer especial énfasis en aquellos aspectos que podrían potencialmente influir en el desarrollo de una demencia precoz (**tabla I**).
- ▶ Antecedentes familiares: detectar casos de demencia de inicio precoz (en general menores de 50 años) en familiares de primer grado que sugieran una predisposición familiar. También se debe incidir en identificar antecedentes familiares de enfermedad cerebrovascular, diabetes, cardiopatía, artritis reumatoide o lupus eritematoso sistémico en familiares de primer grado.
- ▶ Anamnesis por aparatos: enfocada en la patología que ocurre en el envejecimiento y que podría ocurrir de forma concomitante a la demencia (síndrome constitucional, dolor, patología otorrinolaringológica, oftalmológica, gastrointestinal, respiratoria y neurológica).

Tabla I. Procesos patológicos que podrían estar relacionados con el desarrollo de una demencia precoz

- Enfermedad cardiovascular o cerebrovascular
- Alteraciones cerebrales estructurales
- Antecedentes de daño cerebral o traumatismo cráneo-encefálico
- Episodios de pérdida de consciencia
- Epilepsia
- Trastornos del sueño
- Enfermedad tiroidea
- Enfermedad celíaca
- Deficiencia de vitamina B₁₂ o ácido fólico
- Síndrome metabólico (obesidad, diabetes, hipertensión arterial)
- Depresión y otros problemas psicológicos

- ▶ **Revisión del tratamiento farmacológico:** prestar especial atención a fármacos de inicio reciente, particularmente aquellos psicoactivos, antiepilépticos, anticolinérgicos y con efectos sedantes. Valorar efectos adversos e interacciones farmacológicas, detectando signos que los sugieran como somnolencia, inestabilidad o retención urinaria.
- ▶ **Valorar problemas psicosociales o cambios:** la ocurrencia de eventos vitales potencialmente desestabilizadores (cambio de domicilio, cambio de cuidadores, fallecimiento de personas queridas, etc.) pueden impactar de manera desproporcionada en el adulto con SD. Es importante identificar estos factores ya que pueden desencadenar otras alteraciones coexistentes, como trastornos del ánimo o estados de ansiedad infratratados, que influyen de forma significativa en la cognición y funcionalidad de estos individuos y que pueden afectar a la forma de presentación del deterioro cognitivo.

Exploración física

La exploración física debe ser integral, prestando especial atención a los hallazgos físicos que sugieran patología médica subyacente que contribuye a la demencia (tabla II).

Valoración cognitiva

Los instrumentos de evaluación que se usan habitualmente en la población sin DI son inadecuados para detectar la presencia de un deterioro en las funciones cognitivas de las personas con SD. Se recomienda utilizar instrumentos especialmente diseñados o adaptados para evaluar rendimientos cognitivos más bajos y para evitar el efecto suelo. Son escasas las pruebas que cumplen con dichos criterios. Las más usadas en el momento actual son las siguientes:



Tabla II. Aspectos de la exploración física que se deben incluir

- Evaluación oftalmológica que incluya descartar cataratas y queratocono
- Exploración otorrinolaringológica para descartar la presencia de tapones de cerumen, patología de oído medio y valorar la audición mediante test específicos
- Exploración oral y dental que permita descartar patología dental y puntos de dolor que no hayan sido referidos por el paciente
- Palpación tiroidea en búsqueda de aumento de tamaño de la glándula o nódulos
- Exploración abdominal para valorar signos de estreñimiento, dolor reproducible o retención urinaria.
- Exploración musculoesquelética para descartar signos de contracturas, limitaciones de movilidad, deformidades óseas o articulares, u otras fuentes de dolor, así como cifosis u osteoporosis
- Exploración neurológica que incida en déficits neurológicos focales, incluyendo signos de neuropatía periférica, signos de liberación frontal, rigidez, afasia, apraxia, agnosia, y evaluación de la marcha.

- ▶ Instrumentos administrados al cuidador: Dementia Scale for Down Syndrome (DSDS), el Dementia Questionnaire for People with Learning Disabilities (DLD) y la Entrevista Estructurada de la Prueba de exploración Cambridge para la valoración de los Trastornos Mentales en Adultos con SD o con DI (CAMDEX-DS)⁸.
- ▶ Instrumentos administrados al paciente: CAMCOG-DS, breve batería neuropsicológica incluida en el CAMDEX-DS y la versión adaptada del Cued Recall Test para la evaluación de los problemas de memoria episódica⁹, recomendadas en personas con DI leve y moderada; Test for Severe Impairment (TSI), para la evaluación del deterioro cognitivo en casos más graves de DI o en pacientes en fases más avanzadas de demencia¹⁰.

Exploraciones complementarias

Para descartar determinadas condiciones que pueden afectar a la cognición, está justificado realizar una analítica sanguínea que incluya perfil metabólico, función tiroidea, niveles de vitamina B₁₂ y ácido fólico, función hepática y un hemograma.

La indicación de una prueba de imagen cerebral estructural debe considerarse de forma individualizada. Para ello, la detección de signos neurológicos focales en la exploración neurológica, la existencia de una lesión estructural cerebral conocida sin prueba de imagen reciente, la sospecha de factores de riesgo de enfermedad cerebrovascular, la aparición de deterioro cognitivo rápidamente progresivo y la historia de traumatismo craneoencefálico son aspectos que deben ser valorados. En pacientes con una anamnesis poco clara, también se recomienda realizar una prueba de imagen cerebral. En estos casos, la prueba de elección sería una tomografía computarizada sin contraste o una resonancia magnética cerebral.

En algunos casos es necesario realizar otras exploraciones complementarias o llevar a cabo una valoración por otros especialistas, según la comorbilidad y los antecedentes patológicos de cada paciente valorado individualmente.

DIAGNÓSTICO

Existe una gran heterogeneidad en los adultos con SD. Dado que sus habilidades cognitivas suelen encontrarse por debajo de la media poblacional, incluso antes de desarrollar una demencia, la valoración de un paciente con un posible deterioro cognitivo debe realizarse siempre de forma individual en cada caso, tomando como referencia su propio nivel cognitivo y funcional previo, y objetivar los cambios respecto a dicho nivel. Por este motivo, se recomienda la administración longitudinal de pruebas neurocognitivas, con controles anuales a partir de los 40 años de edad.

Antes de establecer un diagnóstico de demencia, siempre hay que corregir las causas tratables que puedan enmascarar o favorecer el deterioro cognitivo, como son déficits sensoriales, alteraciones metabólicas, trastornos del ánimo, alteraciones del sueño, crisis epilépticas, dolor, factores psicosociales, determinados fármacos, etc. El rendimiento cognitivo de las personas con DI es especialmente sensible a estas alteraciones, por ello el diagnóstico diferencial, muchas veces, más que destinado a diferenciar entre distintas causas de demencia degenerativa, ha de focalizarse en identificar estos problemas médicos o psicosociales tratables. Esto es especialmente así en el caso de las personas con SD, que como se ha señalado se considera como una forma genéticamente determinada de EA³.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la demencia incluye un abordaje farmacológico y no farmacológico. Dado que, a día de hoy, no existe un tratamiento curativo ni neuroprotector eficaz, el tratamiento farmacológico tiene como objetivo enlentecer la progresión del deterioro cognitivo. Si bien los estudios realizados con inhibidores de la acetilcolinesterasa en pacientes con SD son escasos, poco rigurosos e incluyen pocos participantes¹¹, un estudio con donepezilo frente a placebo en sujetos con SD y demencia observó buena tolerancia al fármaco y un beneficio (limitado) en el grupo control¹². Un estudio aleatorizado doble ciego que estudiaba la memantina en adultos con SD no mostró diferencias significativas entre el brazo activo y el placebo tras un año de tratamiento¹³.

Asimismo, en algunos casos son necesarios tratamientos para los trastornos afectivos y psicóticos, que también podrían mejorar la funcionalidad. Todos los tratamientos han de iniciarse gradualmente, en ocasiones con pautas de inicio más lentas que en la población general y, a ser posible, con dosis más bajas.



El abordaje no farmacológico debe incluir estrategias de comunicación y de comportamiento¹⁴.

Las personas con DI están frecuentemente polimedicadas. Es fundamental tener en cuenta que el rendimiento cognitivo de las personas con DI es más sensible a esta polifarmacia que las personas de la población general. Por ello, una revisión y eventual disminución de la medicación consigue en ocasiones mejoras en el rendimiento cognitivo.

2.6. SEGUIMIENTO

Se recomienda llevar a cabo un seguimiento para valorar la evolución del paciente y la respuesta a las intervenciones realizadas desde la valoración inicial. En algunos casos, es necesario esperar a una visita de seguimiento para establecer el diagnóstico de demencia, ya que en este momento la información disponible es más completa y permite objetivar un deterioro en el tiempo.

Durante el seguimiento, se debe incidir en la adherencia y tolerancia al tratamiento farmacológico y valorar la indicación de su continuación basándose en la respuesta al mismo. No hay consenso para definir la respuesta al tratamiento de la demencia. Algunos estudios utilizan medidas cognitivas, neuropsiquiátricas y conductuales. Dado que el impacto de estos fármacos es sutil, si la tolerancia es buena, está justificado continuar con el tratamiento farmacológico al menos hasta un grado moderado o avanzado de la demencia.

Aportar un soporte regular y una información individualizada, clara y completa al paciente y al cuidador son factores fundamentales para que puedan comprender la situación actual y las expectativas reales y anticiparse a las necesidades futuras. En fases iniciales, se recomienda incidir en la educación a los cuidadores sobre algunas características que podrían aparecer durante el curso de la enfermedad, como disfagia, problemas de movilidad, incontinencia de esfínteres o crisis epilépticas. En fases más avanzadas, se recomienda realizar una orientación proactiva centrada en anticipar la planificación para evitar tener que tomar decisiones en una situación de crisis.

En los casos de pacientes con DI, en ocasiones es el tutor legal del paciente quien tiene la capacidad para tomar las decisiones oportunas. Idealmente, esta figura debe ser identificada desde el principio del proceso y estar presente a lo largo de él para poder tomar las decisiones con toda la información disponible.

Recomendaciones

- La evaluación de la demencia en pacientes con discapacidad intelectual resulta especialmente difícil debido a la propia discapacidad y a la falta de herramientas psicométricas estandarizadas. Es imprescindible realizar estudios longitudinales, tomando como referencia el nivel cognitivo y funcional previo del propio paciente, y objetivar cambios respecto a dicho nivel.
- Para evaluar la demencia, en la población con discapacidad intelectual se recomienda utilizar instrumentos adaptados capaces de valorar rendimientos cognitivos más bajos y para evitar el efecto suelo.
- Dada la alta prevalencia de otros procesos patológicos, en las personas con síndrome de Down se recomienda descartar otras causas relacionadas con el desarrollo de una demencia precoz, como la depresión, el hipotiroidismo, los trastornos del sueño o las pérdidas sensoriales.



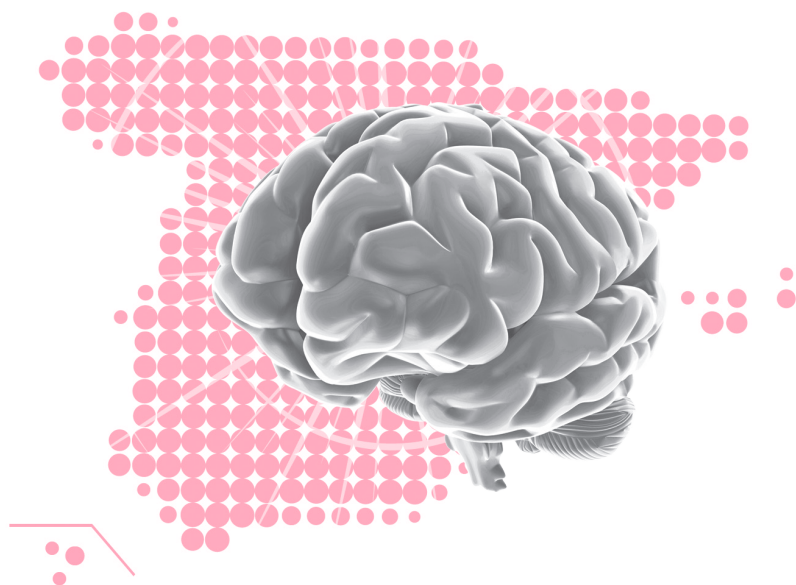
Bibliografía

1. Maulik PK, Mascarenhas MN, Mathers CD, Dua T, Saxena S. Prevalence of intellectual disabilities: a meta-analysis of population-based studies. *Res Dev Disabil* 2011; 32: 419-36.
2. Moran JA, Rafii MS, Keller SM, Singh BK, Janicki MP. 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*. 2013; 88: 831-40.
3. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, et al. Advancing Research Diagnostic Criteria for Alzheimer's Disease: the IWG-2 Criteria. *Lancet Neurol*. 2014; 13: 614-29.
4. Mann DM, Yates PO, Marciniuk B. Alzheimer's presenile dementia, senile dementia of Alzheimer type and Down syndrome in middle age form an age related continuum of pathological changes. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 1984; 10: 185-207.
5. Ballard C, Mobley W, Hardy J, Williams G, Corbett A. Dementia in Down's syndrome. *Lancet Neurol*. 2016; 15: 622-36.
6. Dick MB, Doran E, Phelan M, Lott IT. Cognitive profiles on the severe impairment battery are similar in Alzheimer disease and Down syndrome with dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2016; 30: 251-7.
7. D'Orsi G, Specchio LM. Progressive myoclonus epilepsy in Down Syndrome patients with dementia. *J Neurol*. 2014; 261: 1584-97
8. Esteba-Castillo S, Dalmau-Bueno A, Ribas-Vidal N, Vilà-Alsina M, Novell-Alsina R, García-Alba J. Adaptación y validación del Cambridge Examination for Mental Disorders of Older People with Down's Syndrome and Others with Intellectual Disabilities (CAMDEX-DS) en población española con discapacidad intelectual. *Rev Neurol*. 2013; 57: 337-46.
9. Benejam B, Fortea J, Molina-López R, Videla S. Patterns of Performance on the Modified Cued Recall Test in Spanish Adults With Down Syndrome With and Without Dementia. *Am J Intellect Dev Disabil*. 2015; 120: 48-89.
10. Prasher VP. *Neuropsychological Assessments of Dementia in Down Syndrome and Intellectual Disabilities*. London: Springer-Verlag; 2009.
11. Livingstone N, Hanratti J, McShane R, McDonald G. Pharmacological interventions for cognitive decline in people with Down syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; (10): CD011546.
12. Prasher VP, Adams C, Holder R, Down Syndrome Research Group. Long term safety and efficacy of donepezil in the treatment of dementia in Alzheimer's disease in adults with Down syndrome: open label study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2003; 18: 549-51.
13. Hanney M, Prasher V, Williams N, Jones EL, Aarsland D, Corbett A, et al. Memantine for dementia in adults older than 40 years with Down's syndrome (MEADOWS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012; 379: 528-36.
14. Jokinen N, Janicki MP, Keller SM. National Task Group on Intellectual Disabilities and Dementia Care Practices. Guidelines for structuring community care and supports for people with intellectual disabilities affected by dementia. *J Policy Pract Intellect Disabil*. 2013; 10: 1-24.

DEMENCIA CON CUERPOS DE LEWY Y DEMENCIA ASOCIADA A ENFERMEDAD DE PARKINSON

3

Editado por Alberto Villarejo



3.1. RESUMEN INTRODUCTORIO

Alberto Villarejo

DEFINICIÓN

La demencia con cuerpos de Lewy (DLB) es una entidad clinicopatológica caracterizada por demencia y, concurrentemente, una o varias manifestaciones clínicas como alucinaciones visuales, parkinsonismo, trastorno de conducta del sueño REM (TCSREM), fluctuaciones diurnas o sensibilidad a neurolépticos. Anatomopatológicamente, se objetiva la presencia de cuerpos de Lewy límbicos o corticales y depósitos de α -sinucleína encefálicos.

La demencia asociada a la enfermedad de Parkinson (PDD) es el término usado para definir el deterioro cognitivo-conductual que puede ocurrir en un paciente con diagnóstico de enfermedad de Parkinson de más de un año de evolución.

PREVALENCIA

Alrededor de un 20 % de las autopsias de pacientes con demencia cumplen criterios patológicos de DLB, bien aisladamente o en combinación con otras alteraciones anatomopatológicas. Aproximadamente de un 16 a un 25 % de los pacientes con enfermedad de Parkinson presentan demencia, y aproximadamente un 10 % de los pacientes con enfermedad de Parkinson desarrollan demencia cada año.

GENÉTICA

Están descritos casos familiares de DLB en relación a mutaciones o duplicaciones del gen de la α -sinucleína.

La presencia de APOE4 es un factor de riesgo para la DLB y probablemente también para la PDD.

Mutaciones en el gen de la glucocerebrosidasa se pueden asociar a parkinsonismo y demencia en portadores heterocigotos o con polimorfismos.



La mayoría de los pacientes con DLB o PDD no presentan historia familiar o alteración genómica conocida.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Alteraciones principales en dominios atencionales, visuoespaciales o ejecutivos.

Son frecuentes los trastornos del sueño y las fluctuaciones en el nivel de alerta y atención diurnas.

Las alteraciones de conducta son también frecuentes al inicio del deterioro cognitivo, siendo característica la presencia de alucinaciones visuales.

TRATAMIENTO

No hay clara evidencia en el uso de terapias no farmacológicas (TNF) en la DLB o en la PDD.

Los inhibidores de la colinesterasa (IACE) han demostrado beneficios. Uno de ellos está aprobado para la PDD.

Deben usarse con precaución otros fármacos como L-Dopa, rasagilina, memantina, inhibidores de la recaptación de monoaminas y neurolépticos.

PRINCIPALES DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

- ▶ Enfermedad de Alzheimer: la coexistencia de las dos patologías es relativamente frecuente en series autópsicas.
- ▶ Demencia vascular.
- ▶ Demencias asociadas a parkinsonismos, incluyendo el síndrome corticobasal y la parálisis supranuclear progresiva.

3.2. GENERALIDADES, CONCEPTO Y DEFINICIONES

Guillermo García-Ribas

La concurrencia de demencia durante el seguimiento de pacientes diagnosticados de enfermedad de Parkinson (EP) es bien conocida. Alrededor de una cuarta parte de los pacientes con EP desarrollan una demencia (de igual forma que un tercio de los pacientes con enfermedad de Alzheimer tienen manifestaciones motoras prominentes a lo largo de su evolución). La demencia asociada a la EP define a la alteración cognitiva-funcional que ocurre en un paciente con EP clínicamente establecida y, por convención, presente por más de un año.

La DLB es una entidad clínico-patológica definida por el hallazgo histológico de cuerpos de Lewy en la corteza cerebral y otras anomalías relacionadas con la α -sinucleína. Las manifestaciones clínicas incluyen un deterioro cognitivo fluctuante y predominantemente visoespacial, al que se asocia en mayor o menor medida parkinsonismo, alucinaciones visuales y trastornos del sueño.

No existe un consenso para la nomenclatura y abreviatura en castellano de estas entidades. Lo más común es encontrar “demencia con cuerpos de Lewy” y “demencia con cuerpos de Lewy”, a veces dentro del mismo texto. Sugerimos demencia con cuerpos de Lewy, con el objeto de desligar una relación causal entre los hallazgos anatómopatológicos y la presencia de un síndrome clínico de demencia. Así mismo, se sugiere el acrónimo DLB para referirse a esta entidad, tal como se ha utilizado en la Guía de Práctica Clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias¹ y evitar duplicidad de acrónimos con otras entidades. La terminología es más uniforme con respecto a la demencia asociada a enfermedad de Parkinson. El acrónimo directo (DEP) puede inducir a errores por lo que se recomienda utilizar el mismo que en inglés, PDD, también utilizado por la Guía de Práctica Clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias¹.

Se debe tener en cuenta la problemática que genera el uso de los términos “probable” y “posible” en los informes médicos. Se puede interpretar que el diagnóstico de demencia no es definitivo y esto puede hacer que se denieguen ayudas sociales por entenderse que todavía no cualifican para las mismas (el requisito suele ser la presencia de demencia). Por tanto, en la redacción de los informes médicos, el diagnóstico de demencia debe ser entendido como definitivo y que es probable o posible la entidad clínico-patológica que causa la demencia. Se puede emplear una



redacción en el diagnóstico que se inicie por demencia, seguida del grado de discapacidad cognitiva y funcional que produce (y que se puede graduar, por ejemplo, con la Escala de Deterioro Geriátrico [GDS]² y su correlato funcional con la Escala de Clasificación para la Evaluación de Función [FAST]³) y posteriormente definir la posible, probable o definitiva entidad clínico-patológica asociada.

La DLB produce una discapacidad importante más precoz que la enfermedad de Alzheimer⁴. Además de la discapacidad debida a los dominios cognitivos afectos, las fluctuaciones cognitivas, las alteraciones de la percepción de la realidad y las caídas por trastorno motor suponen una gran sobrecarga para los cuidadores. Precozmente hay más riesgo de síndrome confusional agudo por ingresos hospitalarios, cirugía o enfermedades intercurrentes. La hipersensibilidad farmacológica que presentan estos pacientes requiere de especial conocimiento de esta situación en la atención de enfermedades las intercurrentes.

Recomendaciones

Terminología

- Se sugiere la denominación en castellano de demencia con cuerpos de Lewy y su acrónimo DLB para referirse a esta entidad.
- Se sugiere la denominación en castellano de demencia asociada a enfermedad de Parkinson y su acrónimo PDD para referirse a esta entidad.
- En los informes médicos, sobre todo los destinados para valoraciones de discapacidad o ayudas sociales, el término demencia no debe estar sujeto a ambigüedad. Los términos probable, posible o definitiva deben quedar subordinados al proceso patológico subyacente.

Información a pacientes y familiares

- Los pacientes y sus familiares deben de ser informados de los síntomas conductuales y motores más frecuentemente asociados a la DLB y PDD.
- Se recomienda la remisión a servicios sociales para la solicitud de las ayudas a personas discapacitadas que se contemplan. Los evaluadores sociales deben de conocer la frecuente ocurrencia de fluctuaciones cognitivas que pueden variar la discapacidad que presenta el paciente.
- Deben conocer la potencial hipersensibilidad a algunos fármacos con efectos sobre el sistema nervioso central, y poner en conocimiento el diagnóstico de DLB o PDD en caso de intervenciones quirúrgicas o de la necesidad de tratamientos o ingresos hospitalarios.

3.3. NEUROPATOLOGÍA

Guillermo García-Ribas

Las inclusiones necesarias para el diagnóstico anatomopatológico de la DLB y PDD son los cuerpos y neuritas de Lewy. Están presentes en la sustancia negra, donde los cuerpos de Lewy tienen una imagen intracitoplasmática eosinófila con un halo periférico claro. En la DLB se observan cuerpos de Lewy más compactos, de tinción más tenue y localizados en regiones límbicas y neocorticales⁵. Los cuerpos de Lewy están compuestos por α -sinucleína, otras proteínas y neurofilamentos. La distribución regional de los cuerpos y neuritas de Lewy en la PDD es mayoritaria en la sustancia negra, mientras que en la DLB la distribución tiende a ser mayor en el estriado y corteza. También se forman agregados de α -sinucleína en los botones sinápticos y se ha sugerido que sería este depósito presináptico el que más se correlaciona con la neurodegeneración. Aunque la carga lesional de cuerpos de Lewy tiene un pobre correlato con la clínica, la distribución regional puede influir en las manifestaciones clínicas. En la mayoría de los cerebros analizados se objetivan placas neuríticas y, en menor grado, ovillos neurofibrilares. Esta combinación de placas neuríticas sin una gran expresión de ovillos neurofibrilares y presencia de cuerpos de Lewy corticales se denominó variante Lewy de enfermedad de Alzheimer, lo que añade más confusión a la terminología. Sin embargo, la aparición precoz de manifestaciones clínicas centrales (alucinaciones visuales, parkinsonismo, fluctuaciones) en un paciente con demencia se correlaciona más con el hallazgo *post mortem* de cuerpos de Lewy corticales que con la presencia de ovillos neurofibrilares.

Recomendación

- Los criterios para el diagnóstico anatomopatológico de la DLB están estandarizados⁶ y tienen en cuenta la distribución de patología Lewy y la coocurrencia de patología Alzheimer para atribuir la clínica presente ante *mortem* a una DLB.

3.4. EPIDEMIOLOGÍA, FACTORES DE RIESGO Y PRONÓSTICO DE LA DEMENCIA CON CUERPOS DE LEWY Y ENFERMEDAD DE PARKINSON CON DEMENCIA

Sara García-Ptacek

Aproximadamente de un 16 a un 25 % de los pacientes con enfermedad de Parkinson presentan demencia en estimaciones de prevalencia⁷, y la PDD supone un 3-5 % de todos los casos de demencia a escala global. La prevalencia acumulada de PDD es de 28 % tras 5 años de seguimiento, 48 % tras 15 años y del 83 % tras 20 años. En el momento del diagnóstico de EP, un 19 % de los pacientes cumplen criterios de deterioro cognitivo leve⁸. La demencia es relativamente infrecuente en los primeros 10 años después del inicio de la EP, para después aumentar exponencialmente.

La proporción de DLB entre todas las demencias varía entre distintos estudios (entre 0 y 24 %), y existen indicios que apuntan a que es una enfermedad infradiagnosticada⁹.

FACTORES DE RIESGO (TABLA I)

En pacientes con EP, la duración de la enfermedad y la edad de inicio parecen ser los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de demencia. Así, a los 10 años del diagnóstico el 46 % de los pacientes habría desarrollado demencia¹⁰. El sexo femenino podría ser un factor protector, retrasando el inicio de demencia.

La presencia de deterioro cognitivo leve o deterioro cognitivo subjetivo aumenta el riesgo de deterioro en el seguimiento. Los déficits multidominio o con una localización cortical posterior también implicarían un mayor riesgo, mientras que el ejercicio físico se ha asociado a menor deterioro cognitivo. Un perfil motor menos dominado por el temblor, mayor gravedad del parkinsonismo o la hiposmia, se han asociado con mayor riesgo de deterioro cognitivo. Como en otras demencias, una mejor reserva cognitiva sería protectora, como evidencia la asociación de un mayor nivel educativo con menor riesgo de deterioro en el seguimiento.

En la demencia con cuerpos de Lewy, los factores de riesgo se confunden con los síntomas prodrómicos de la enfermedad: éste es el caso de las pérdidas olfativas o el TCSREM. Los síntomas psiquiátricos son frecuentes en esta enfermedad y pueden preceder al diagnóstico. En estudios caso-control los pacientes con DLB tenían con mayor

Tabla I. Factores de riesgo y protección para el desarrollo de demencia en la DLB y PDD

	PDD	DLB
Sexo masculino	↑	↑
Antecedentes personales		
Ansiedad o depresión	↑	↑
Alucinaciones inducidas por L-Dopa	↑	imposible (definición)
Ictus	?	↑
Cáncer		↓
Genéticos		
Historia familiar de EP	↑	↑
Historia familiar de demencia	↑	= o ↑
Mutaciones GBA	↑	↑
PARK1/PARK4 (α sinucleína)	↑	
APOE4	↑	↑
APOE2	↓(?)	↓
MAPT (H1/H1)	↑	?
Prodrómicos		
TCSREM	↑	↑
Hiposmia	↑	↑
Ambientales		
Nivel educativo	↓	=
Consumo de cafeína		↓
Tabaco		=
Alcohol		= o ↓



frecuencia una historia de ansiedad o depresión, aunque los antecedentes de ictus o una historia familiar de EP también serían más frecuentes. El sexo masculino es un factor de riesgo pero el nivel educativo no mostró diferencias significativas con los controles¹⁰.

FACTORES DE RIESGO GENÉTICOS

La presencia de APOE4 es un factor de riesgo para la DLB y probablemente también en la PDD. Por otra parte, el alelo APOE2 podría ser protector para DLB¹¹. La heterocigosis H1/H1 en el gen MAPT en EP condiciona un deterioro cognitivo más rápido¹². Mutaciones en el gen de la glucocerebrosidasa que ocasionan enfermedad de Gaucher con transmisión autosómica recesiva se pueden asociar a parkinsonismo y demencia en portadores heterocigotos o con polimorfismos¹³. Existen formas familiares de EP que se asocian con demencia como las mutaciones de la α -sinucleína, LRRK-2 o PARK9.

CURSO NATURAL Y PRONÓSTICO

El pronóstico en DLB y PDD es pobre. La progresión del deterioro cognitivo en la PDD varía entre estudios, aunque se ha descrito progresión similar o algo menor que en la EA. Aunque menos estudiada, la progresión en DLB sería más pronunciada que en la EA. Los síntomas conductuales y psiquiátricos son frecuentes en estas enfermedades y ocasionan un mayor grado de incapacidad de la que se esperaría por el grado de deterioro cognitivo, con una mayor carga para los cuidadores¹⁴.

La DLB y la PDD presentan menor supervivencia que la EA¹⁵. Tal como ocurre en pacientes con EP, existen indicios de mayor comorbilidad y mortalidad por causas respiratorias en pacientes con DLB y PDD¹⁶.

Recomendaciones

- No existe evidencia suficiente para formular recomendaciones específicas sobre estilo de vida en pacientes con DLB o PDD.
- En casos de presentación familiar y temprana, puede recomendarse estudio genético para detectar mutaciones en GBA o α -sinucleína.
- El ejercicio físico ha demostrado valor en la EP para mejorar los síntomas motores y prevenir el deterioro cognitivo, y se puede recomendar también en pacientes con DLB o PDD.

3.5. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO DE LA DEMENCIA CON CUERPOS DE LEWY

Alberto Villarejo

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA DEMENCIA CON CUERPOS DE LEWY

La DLB tiene una serie de manifestaciones clínicas bastante características, entre las que destacan¹⁷:

- ▶ *Síntomas cognitivos.* Como sucede siempre en la evaluación de pacientes con deterioro cognitivo, resulta muy útil identificar el primer dominio cognitivo alterado, que suele coincidir con el que tiene la afectación predominante. En el caso de la DLB, predominan los trastornos de la atención, funciones ejecutivas y visuoespaciales. La memoria también se puede ver alterada, pero en fases iniciales lo habitual es que mejore en las tareas de recuerdo facilitado, y que no siga el patrón hipocámpico típico de la EA. No obstante, algunos casos asocian alteración de memoria prominente desde el inicio, lo cual no es extraño por la frecuente coexistencia de patología Alzheimer, especialmente en enfermos de edad avanzada.
- ▶ *Síntomas neuropsiquiátricos.* Las alucinaciones visuales son una de las manifestaciones más características de la DLB. Suelen ser complejas, recurrentes, y es raro que asocien alucinaciones en otras modalidades sensoriales. Tienden a aparecer por la noche, al atardecer, o en relación con el despertar. El contenido más común son personas o pequeños animales, y a menudo son bien toleradas por el paciente. No sucede lo mismo con los delirios, que también son relativamente frecuentes, en general en fases algo más avanzadas de la enfermedad. Las ideas delirantes suelen tener rasgos paranoides, como infidelidad, robo o presencia de intrusos en el domicilio. El síndrome de Capgras es más frecuente en la DLB que en otros tipos de demencia. La apatía y la sintomatología ansiosa o depresiva son frecuentes a lo largo de la evolución.
- ▶ *Fluctuaciones del nivel de alerta y atención.* Son uno de los síntomas cardinales de la DLB, y también de los más complicados de evaluar por las diferencias entre observadores. Los pacientes alternan episodios de lucidez con otros de somnolencia prolongada o inatención marcada, que pueden durar horas o días. En ocasiones, la primera consulta de los pacientes con DLB puede ser un síndrome confusional agudo sin desencadenante aparente. Por la dificultad que puede entrañar determinar si un paciente tiene o no fluctuaciones, se han diseñado



escalas específicas como la Dementia Cognitive Fluctuation Scale¹⁸, que requiere más estudios de estandarización y aún no está validada en nuestro medio.

- ▶ **Parkinsonismo.** En el caso de la DLB, las manifestaciones motoras tienden a aparecer de forma simultánea o después de la clínica cognitiva. Como se comentará en el apartado de la PDD, la distinción entre ésta y la DLB es en cierto modo arbitraria, y basada en la “regla del año”: si los síntomas cognitivos aparecen más de un año después de la clínica típica de la EP, hablaremos de PDD; si la aparición es simultánea o la afectación cognitiva anterior a la motora, hablaremos de DLB. Existe considerable variabilidad en los síntomas motores de la DLB pero, en general, respecto a la EP clásica el temblor de reposo es menos frecuente, el parkinsonismo más simétrico y la respuesta a la medicación dopaminérgica peor. La ausencia de parkinsonismo no excluye el diagnóstico de DLB, puesto que en alguna serie hasta el 25 % de los casos con confirmación neuropatológica no tenían un síndrome rígido-acinéutico. Algunos pacientes pueden presentar mioclonías, casi siempre en las fases más avanzadas.
- ▶ **Trastorno de conducta del sueño REM (TCSREM).** En este síndrome, la parálisis muscular típica de la fase REM del sueño no se produce, lo que se manifiesta por vocalizaciones y movimientos frecuentes durante el sueño, en ocasiones violentos en forma de patadas, puñetazos o gritos. En muchos casos, el TCSREM precede al resto de los síntomas. Otros trastornos del sueño menos característicos, como el insomnio o el síndrome de piernas inquietas, también son más frecuentes en la DLB. En casos dudosos o para realizar el diagnóstico diferencial con el síndrome de apnea del sueño o los movimientos periódicos durante el sueño, se puede realizar una polisomnografía para confirmar el diagnóstico.
- ▶ **Sensibilidad a los neurolépticos.** En probable relación con la pérdida de neuronas dopaminérgicas, hasta el 50 % de los pacientes con DLB son muy sensibles a los neurolépticos, que pueden precipitar cuadros parkinsonianos graves, somnolencia, confusión o, en los casos más graves, un síndrome neuroléptico maligno. La sensibilidad a neurolépticos puede aparecer tanto con neurolépticos típicos como atípicos, pero es más frecuente con los que tienen más efecto bloqueante de los receptores D2 (en general, neurolépticos típicos, y algunos atípicos como la risperidona). Como regla general, en los pacientes con DLB conviene manejar los psicofármacos con cautela, por el mayor riesgo de efectos secundarios o reacciones paradójicas.
- ▶ **Síntomas disautonómicos.** La disfunción autonómica es común, pero no tan marcada como en la atrofia multisistémica (AMS). Son frecuentes el estreñimiento o la hipotensión ortostática, con sus complicaciones como caídas o síncope. La incontinencia urinaria es rara hasta las fases moderadas o graves de la enfermedad.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA DEMENCIA CON CUERPOS DE LEWY

El grupo de trabajo denominado Dementia with Lewy Bodies Consortium (DLB Consortium) ha elaborado unos criterios diagnósticos que reflejan las principales

manifestaciones clínicas que hemos comentado, y cuya cuarta versión se publicó en 2017⁶. Requiere un diagnóstico de demencia, y divide el resto de criterios entre características clínicas y biomarcadores. Las características clínicas se dividen a su vez en centrales (fluctuaciones cognitivas, alucinaciones visuales, TCSREM, parkinsonismo espontáneo), y de apoyo. Estas últimas no son necesarias para el diagnóstico, pero refuerzan la sospecha clínica (**tabla II**). Los biomarcadores se clasifican en indicativos, que se pueden utilizar para el diagnóstico, y de apoyo, que son aquellos para los que aún no se dispone de suficiente evidencia.

El diagnóstico de “probable DLB” implica la presencia de al menos dos de las cuatro características clínicas centrales, o una central y al menos un biomarcador indicativo. Para la etiqueta de “posible DLB” basta con la presencia de una de las características centrales o de uno de los biomarcadores indicativos. La publicación de estos criterios es muy reciente y aún no han sido validados, pero se espera que mejoren el rendimiento diagnóstico de la tercera versión, que tenía una especificidad elevada (79-100 % según diversos estudios), pero la sensibilidad podía ser baja (12-88 %). No existe todavía consenso sobre cómo definir los estadios prodromia de esta enfermedad, pero se ha constituido un grupo de trabajo para elaborar unos criterios diagnósticos de la DLB prodrómica, cuya publicación se espera en breve.

El DSM-5 ha reconocido la DLB con el nombre de “trastorno neurocognitivo mayor con cuerpos de Lewy”. Los criterios son similares a los del DLB Consortium, pero no incluyen entre las características sugestivas ni la disminución de la captación del transportador de la dopamina en la tomografía computarizada por emisión de fotón único/tomografía por emisión de positrones (SPECT/PET) ni la polisomnografía¹⁹.

Recomendaciones

- Se recomienda incluir en la anamnesis de todas las personas con deterioro cognitivo preguntas sobre síntomas sugerentes de DLB: fluctuaciones cognitivas, alucinaciones visuales, problemas motores, TCSREM, caídas o síncope.
- Se recomienda utilizar los criterios diagnósticos del DLB Consortium⁶, especialmente en trabajos de investigación.



Tabla II. Criterios diagnósticos de la demencia con cuerpos de Lewy (DLB Consortium, 2017).

Característica esencial (indispensable para el diagnóstico):

Demencia definida como declive cognitivo progresivo, de magnitud suficiente como para interferir con las funciones laborales o sociales. La alteración de la memoria no tiene por qué ocurrir en las fases iniciales, pero es habitual en la evolución. Los déficits en los test de atención, funciones ejecutivas y tareas visuoespaciales suelen ser llamativos y precoces.

Características clínicas centrales

- *Fluctuaciones cognitivas*, con variación pronunciada en atención y nivel de alerta.
- *Alucinaciones visuales recurrentes*, que son típicamente complejas y detalladas.
- *Trastorno de conducta asociado al sueño REM*, que puede preceder el deterioro cognitivo.
- *Parkinsonismo espontáneo*.

Características clínicas de apoyo

Sensibilidad a los neurolépticos grave; inestabilidad postural; caídas de repetición, síncope o periodos transitorios de arreactividad, disfunción autonómica grave (por ejemplo: estreñimiento, hipotensión ortostática, incontinencia urinaria); hipersomnia; hiposmia, alucinaciones en otras modalidades sensoriales, delirios sistematizados, apatía, ansiedad y depresión.

Biomarcadores indicativos

- *Disminución de la captación del transportador de la dopamina en el estriado, demostrada mediante SPECT o PET cerebral.*
- *Baja captación de MIBG en la gammagrafía de inervación miocárdica.*
- *Sueño REM sin atonía confirmado en polisomnografía.*

Biomarcadores de apoyo

- *Preservación relativa del lóbulo temporal medial en TC/RM craneal.*
- *Disminución generalizada de la perfusión/metabolismo en SPECT/PET cerebral, con actividad occipital disminuida +/- la presencia del signo de la isla en el cíngulo en el PET-FDG.*
- *EEG con actividad prominente de ondas lentas en regiones posteriores, con fluctuaciones periódicas en el rango pre-alpha/theta.*

Diagnóstico de DLB probable si:

- Están presentes dos o más de las características clínicas centrales, con o sin la presencia de biomarcadores indicativos.
- Sólo una característica clínica central está presente, pero con uno o más biomarcadores indicativos.

El diagnóstico de DLB probable no debe realizarse basándose sólo en biomarcadores.

Diagnóstico de DLB posible si:

- Sólo una característica clínica central está presente, pero sin apoyo de biomarcadores indicativos.
- Presencia de uno o más biomarcadores indicativos, pero sin características clínicas centrales.

El diagnóstico de DLB es menos probable si:

- Existen otros trastornos sistémicos o cerebrales, incluyendo la enfermedad cerebrovascular, que puedan explicar el cuadro clínico de forma total o en parte, aunque esto no excluye el diagnóstico de DLB por poder existir patologías mixtas o múltiples que contribuyan a la clínica.
- El parkinsonismo es la única característica clínica central, y aparece en el estadio de demencia avanzada.

El diagnóstico de DLB debe realizarse si la demencia aparece antes o de forma simultánea al parkinsonismo. Cuando la demencia aparece en pacientes con enfermedad de Parkinson establecida, hablaremos de enfermedad de Parkinson con demencia (PDD). En estudios de investigación que requieran distinguir la DLB de la PDD, se sigue recomendando la "regla del año": separación temporal mayor de un año entre el inicio del parkinsonismo y de la demencia para los casos de PDD.

3.6. CRITERIOS CLÍNICOS Y DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE DEMENCIA EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Jaime Kulisevsky

Los trastornos cognitivos son muy frecuentes en la EP. Éstos se presentan en un continuo de gravedad que va desde las alteraciones más o menos sutiles del rendimiento cognitivo (y que no son evidentes sin un examen neuropsicológico formal) hasta la demencia (PDD), pasando por una fase más o menos prolongada de predemencia conocida como deterioro cognitivo leve de la EP (EP-DCL)²⁰. Cuando el deterioro cognitivo es importante, la incapacidad y mortalidad que causa sobrepasan a las que se asocian con los trastornos motores de la EP.

Aunque la presencia comórbida de lesiones patológicas de EA es relativamente frecuente, los estudios neuropatológicos sugieren que, en la mayoría de los pacientes, las lesiones responsables de la demencia son los acúmulos de α -sinucleína oligomerizada que forman cuerpos de Levy. La densidad cortical de cuerpos de Levy se ha correlacionado con el grado de deterioro cognitivo.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial debe realizarse con la EA y con otras enfermedades que producen parkinsonismo y demencia, entre las que se incluyen la DLB, la demencia vascular, la parálisis supranuclear progresiva (PSP), la atrofia multi-sistémica (AMS), y la degeneración corticobasal (DCB).

La disfunción cognitiva inicial en la demencia de la EP es diferente de la que se observa en la EA. En las fases tempranas, predominan la disfunción ejecutiva, atencional y visoperceptiva, que son la causa principal de las limitaciones funcionales de los pacientes, mientras que las alteraciones de la memoria son menos importantes, y característicamente mejoran con el uso de claves. El inicio con un síndrome de agnosia, apraxia y afasia no es característico de la PDD, aunque los síntomas deficitarios neuropsicológicos de tipo cortical posterior, como trastornos del lenguaje y de memoria de almacenamiento típicos de la EA, son característicos de la transición desde PD-DCL a PDD. La presencia de síntomas neuropsiquiátricos como alucinaciones y psicosis sugiere también que la demencia se debe a EP más que a EA. El parkinsonismo clínicamente evidente no es habitual hasta estadios avanzados de la EA.



Como se ha comentado, la diferenciación de la PDD con la DLB es hasta cierto punto arbitraria. Si el parkinsonismo (temblor de reposo, rigidez, bradicinesia) ha estado presente durante más de un año antes del comienzo de la demencia, la enfermedad se clasifica “'oficialmente' como PDD”. En la DLB, la demencia ocurre antes, al mismo tiempo, o muy poco después de la aparición de los signos parkinsonianos. La “regla del año” puede ser ocasionalmente difícil de aplicar en un contexto clínico y, en tales casos, debiera emplearse el término más adecuado a cada paciente individual. En comparación con la EP, en la DLB el deterioro cognitivo suele ser más rápido, las alucinaciones más precoces, la respuesta a levodopa menor, el temblor y la asimetría de los signos motores más raros y las fluctuaciones cognitivas más marcadas. Es poco probable que estas y otras diferencias (mayor atrofia cortical a igualdad de demencia) sean suficientemente sensibles y específicas para ayudar individualmente en el diagnóstico diferencial. Es probable que se trate de la misma enfermedad y la misma patología de α -sinucleína con dos formas temporales de comienzo, por lo que se ha propuesto la abolición de la “regla del año” y que la presencia precoz de demencia y parkinsonismo sea denominada “EP subtipo DLB”²¹.

Los infartos en múltiples territorios vasculares que afectan a la sustancia blanca subcortical y periventricular, los ganglios basales y el tronco cerebral pueden producir demencia y un parkinsonismo que predomina en los miembros inferiores. El comienzo abrupto de los síntomas, el curso escalonado, la presencia de signos focales o parálisis pseudobulbar, la presencia de alteraciones en la neuroimagen y de factores de riesgo vascular, y la escasa respuesta de los síntomas motores a la levodopa ayudan al diagnóstico. La presencia de signos parkinsonianos atípicos (caídas precoces, escasa respuesta a levodopa, parálisis supranuclear de la mirada, importante disfunción autonómica, mioclonías y distonía asimétricas) ayudan a diferenciar la EP de otras enfermedades neurodegenerativas que cursan con demencia (PSP, AMS, DCB).

EVALUACIÓN

La parte más importante de la evaluación de un paciente con EP en el que se sospecha deterioro cognitivo es la entrevista clínica, la cual, a ser posible, debe estar asistida por un informador que ayude a determinar el nivel de funcionamiento premórbido del paciente. La evaluación debe establecer el espectro y la gravedad de las alteraciones conductuales y cognitivas. La depresión, la apatía, la psicosis, las alteraciones del sueño y otros síntomas neuropsiquiátricos son muy frecuentes en la EP sin y con demencia y pueden contribuir al deterioro cognitivo, que puede resultar menor una vez tratados estos síntomas. Deben excluirse otras causas tratables de demencia y obtenerse una historia completa del uso de medicaciones, que en pacientes con EP pueden causar o agravar los trastornos cognitivos como anticolinérgicos, benzodiazepinas, amantadina o agonistas dopaminérgicos. Los estudios de laboratorio (función tiroidea, vitamina B₁₂, serologías) y de neuroimagen (TC o RM) se realizan para excluir otras condiciones.

VALORACIÓN NEUROPSICOLÓGICA Y FUNCIONAL

Para la evaluación de la función cognitiva global y el despistaje de demencia deben usarse instrumentos específicos o validados para la EP, ya que el mini examen del estado mental (MMSE) es poco sensible a la disfunción ejecutiva, una característica clave del deterioro cognitivo en la EP. Entre los instrumentos breves recomendados se encuentran el MoCA y la PD-CRS, ambas en versión española y accesibles gratuitamente *on line* (www.mocatest.org y www.movementscales.com)²². Aunque no es obligatorio, el examen neuropsicológico detallado proporciona una evaluación más completa del patrón de disfunción cognitiva que los test cognitivos breves. El impacto funcional de los trastornos cognitivos debe medirse con instrumentos específicos que no contengan ítems que puedan ser influidos por los síntomas motores de la EP. A este fin, el instrumento breve y específico recomendado es la Parkinson's Disease Cognitive Functional Rating Scale (PD-FRS) (www.movementscales.com)²³. Con un máximo de 12 puntos (a mayor puntuación peor rendimiento), una puntuación mayor de 3 y mayor de 6 presentan la máxima precisión para el diagnóstico de EP-DCL y PDD, respectivamente²⁴.

CRITERIOS CLÍNICOS PARA DETERIORO COGNITIVO LEVE EN LA EP (EP-DCL)

Fueron propuestos por primera vez por un panel de consenso internacional promovido por la Movement Disorders Society (MDS) en 2012²⁵. Un diagnóstico de EP-DCL requiere de todos los siguientes criterios:

- ▶ Diagnóstico definitivo de EP.
- ▶ Disminución progresiva en la capacidad cognitiva informada por el paciente o informante, u observado por el médico.
- ▶ Déficits cognitivos en una escala de habilidades cognitivas globales (MoCA; PD-CRS; Mattis o SCOPA-Cog) (nivel I o examen cognitivo abreviado) o en el examen neuropsicológico formal (nivel II o examen extenso) que debe explorar cinco dominios cognitivos (atención, función ejecutiva, funciones visuoespaciales, memoria y lenguaje) y demostrar alteraciones (rendimiento aproximadamente 1 o 2 desviaciones estándar por debajo de las normas) en al menos dos pruebas neuropsicológicas, representadas ya sea por dos pruebas del mismo dominio cognitivo o por una prueba alterada en dos dominios cognitivos diferentes.
- ▶ Los déficits cognitivos no son suficientes para interferir con la independencia funcional, a pesar de que pueden estar presentes dificultades más o menos sutiles en tareas funcionales complejas.
- ▶ Se han excluido otras explicaciones importantes para el deterioro cognitivo (por ejemplo, delirio, accidente vascular cerebral, depresión mayor, trastornos metabólicos, efectos adversos de la medicación, o traumatismo craneal).



- ▶ En opinión del clínico, no influyen significativamente en las pruebas cognitivas otras condiciones de comorbilidad asociada a la EP (por ejemplo, déficit motor, ansiedad grave, depresión, somnolencia diurna excesiva, o psicosis).

CRITERIOS CLÍNICOS PARA LA PDD

En 2007, se establecieron los criterios clínicos para la PDD²⁶ y, en ese mismo año, se publicaron unas recomendaciones prácticas basadas en estos criterios²⁷. De forma similar al DCL, se establecieron, además de los criterios clínicos, dos niveles de evaluación posibles (**tabla III**). El nivel I, pensado para la práctica clínica general que no disponga de neuropsicólogo/a, incluye el MMSE como escala de valoración cognitiva global, aunque actualmente se han propuesto y validado escalas alternativas, como el MoCA, o la PD-CRS.

Las características fundamentales incluyen:

- ▶ Diagnóstico definitivo de EP.

Tabla III. Criterios diagnósticos para la PDD^{26,27}

Características clínicas de la demencia en la PDD

Características principales

- Diagnóstico de EP según los criterios del Banco de Londres
- Demencia de inicio insidioso y lenta progresión en el contexto de una EP establecida, y definida como:
 - Deterioro en más de un dominio cognitivo
 - Empeoramiento desde el estado previo
 - Impacto en las actividades básicas de la vida diaria (ABVD)

Características clínicas asociadas

- Síntomas cognitivos
 - Atención
 - Función ejecutiva
 - Memoria
 - Funciones visuoespaciales
 - Lenguaje
- Síntomas neuropsiquiátricos
 - Apatía
 - Depresión, ansiedad
 - Ilusiones, alucinaciones
 - Hipersomnolencia diurna

Criterios diagnósticos

Demencia EP posible

- Ambas características principales han de estar presentes.
- Perfil cognitivo atípico (afasia fluente, alteración memoria almacenamiento con preservación de la atención, etc.)
- Los síntomas neuropsiquiátricos pueden estar o no presentes.

Tabla III (continuación). Niveles diagnósticos para la PDD**Niveles de diagnóstico****Nivel I**

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico de EP según criterios del Banco de Cerebros de Londres • EP previa al desarrollo de demencia • MMSE < 26 • Afectación de las ABVD <ul style="list-style-type: none"> – Entrevista con familiar, Pill Questionnaire | <ul style="list-style-type: none"> • Afectación de al menos 2 de estos tests: <ul style="list-style-type: none"> – Meses o series de 7 al revés – Fluencia léxica o dibujo del reloj – Pentágonos del MMSE – Recuerdo de 3 palabras |
|--|---|

Nivel II

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Valoración cognitiva global <ul style="list-style-type: none"> Mattis DRS PD-CRS • Funciones ejecutivas <ul style="list-style-type: none"> – Memoria de trabajo <ul style="list-style-type: none"> Digit span Spatial span (CANTAB) Digital ordering test – Conceptualización <ul style="list-style-type: none"> Similitudes (WAIS-III) Wisconsin Card Sorting Test – Set activation <ul style="list-style-type: none"> Fluencias verbales – Set shifting <ul style="list-style-type: none"> Trail Making Test – Mantenimiento del Set <ul style="list-style-type: none"> Stroop Test Odd Man Out Test – Control comportamiento <ul style="list-style-type: none"> Prehension Behavior • Memoria <ul style="list-style-type: none"> – RAVLT – Test de Recuerdo Libre y con Pistas | <ul style="list-style-type: none"> • Funciones instrumentales <ul style="list-style-type: none"> – Lenguaje <ul style="list-style-type: none"> Boston Naming Test – Vísuoconstructivas <ul style="list-style-type: none"> Copia del reloj – Visuoespaciales <ul style="list-style-type: none"> Benton Line Orientation Test Cube Analysis (VOSP) – Visuoperceptivas <ul style="list-style-type: none"> Benton Face Recognition Test Fragmented Letters (VOSP) • Funciones neuropsiquiátricas <ul style="list-style-type: none"> – Apatía <ul style="list-style-type: none"> Starkstein's Apathy Scale – Depresión <ul style="list-style-type: none"> MADRS Hamilton Beck Depression Inventory GDS-15 – Alucinaciones visuales <ul style="list-style-type: none"> PPQ6 – Psicosis <ul style="list-style-type: none"> Neuropsychiatric Inventory (NPI) |
|--|---|



- ▶ Un síndrome de demencia con inicio insidioso y progresión lenta, en el contexto de la EP establecido y diagnosticado por la historia, la clínica y examen mental, definido como:
 - Deterioro en más de un dominio cognitivo (atención, función ejecutiva, función visuoespacial, memoria, lenguaje).
 - Disminución desde un nivel premórbido.
 - Los déficits son suficientemente graves como para limitar significativamente la vida diaria (social, ocupacional o de cuidado personal), independiente del deterioro atribuible a los síntomas motores o autonómicos.

La presencia de trastornos conductuales característicos de EP (como apatía, cambios en la personalidad o estado de ánimo, alucinaciones, delirios y somnolencia diurna excesiva) refuerza el diagnóstico, aunque no es obligatoria.

Recomendaciones

- Se aconseja elegir test cognitivos breves que incluyan una evaluación de funciones ejecutivas y visuoespaciales (por ejemplo: MoCA o PD-CRS).
- Utilizar los criterios diagnósticos de la Movement Disorder Society Task Force^{26,27}, especialmente en trabajos de investigación.

3.7. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS (NEUROPSICOLÓGICAS, NEUROIMAGEN, NEUROFISIOLÓGICAS, GENÉTICAS Y BIOMARCADORES)

Alberto Marcos

No hay marcadores biológicos específicos de estas enfermedades, aunque algunas pruebas complementarias pueden tener cierta utilidad diagnóstica.

ESTUDIOS DE LABORATORIO Y GENÉTICOS

No hay estudios en sangre ni en líquido cefalorraquídeo que sean de utilidad en confirmar o rechazar el diagnóstico de DLB o PDD. Simplemente se han descrito en la DLB disminuciones de los niveles séricos de la proteína que liga ácidos grasos H-FABP y en LCR cambios en los niveles de oligómeros de α -sinucleína y presencia de β A1-40ox, pero su utilidad en el diagnóstico habitual no está demostrada.

La mayoría de casos de DLB son esporádicos, aunque la historia familiar de demencia parece ser un factor de riesgo. Entre los genes responsables de la EP familiar descritos se han identificado mutaciones causales de fenotipos clínicos y patológicos de DLB, en concreto las mutaciones de α -sinucleína Ala53Thr, Ala30Pro y E46K, mutaciones de los genes LRRK2/dardarina y de la glucocerebrosidasa. También se han descrito genes causales de formas mixtas con EA, como la mutación S170F y la deleción del exón 12 del gen de presenilina 1. Aunque el estudio de la genética puede tener importancia futura en aumentar el conocimiento de la fisiopatogenia de estas entidades, su utilidad en la práctica clínica habitual no está demostrada, debiendo reservarse únicamente para la investigación en familias afectas.

ESTUDIOS NEUROFISIOLÓGICOS

En las fases precoces de la DLB, el EEG puede ser normal o mostrar enlentecimiento en regiones posteriores. Pero en fases avanzadas se han evidenciado cambios inespecíficos como brotes ocasionales de ondas lentas temporales, desorganización del ritmo de fondo y actividad delta rítmica intermitente frontal (FIRDA), con variaciones de frecuencia media en relación con las fluctuaciones cognitivas. La monitorización con vídeo-EEG puede ser de utilidad para descartar crisis comiciales y en la evaluación de las fluctuaciones cognitivas. No se han descrito patrones patológicos en el



EEG en la PDD, aunque en fases avanzadas se observan ondas lentas generalizadas. La polisomnografía puede ayudar a evaluar las alteraciones del sueño, a confirmar el diagnóstico de TCSREM y a realizar el diagnóstico diferencial con otras entidades.

ESTUDIOS DE IMAGEN ESTRUCTURAL

Aunque no hay alteraciones características de estas dos enfermedades en neuroimagen estructural, el hallazgo de atrofia temporal medial asociado a la EA hace menos probable el diagnóstico, sin poder descartar demencia mixta de Alzheimer con cuerpos de Lewy. En la DLB podemos evidenciar en la RM atrofia difusa, variable en grado, en regiones bifrontales anteriores y laterales, pero de escasa utilidad diagnóstica. En la DLB, se han demostrado mayores grados de atrofia occipital que en la PDD, y en ésta que, en la EP sin demencia, pero sin significativa separación entre grupos²⁸.

Como constatación de la disfunción visoespacial en DLB, se han descrito por RM-tensor de difusión alteraciones del fascículo longitudinal inferior, vía visual y fibras del esplenio del calloso.

ESTUDIOS DE IMAGEN FUNCIONAL

Hay dos tipos de estudios de imagen funcional que pueden ser útiles para reforzar el diagnóstico de DLB. La SPECT de perfusión (^{99m}Tc- HMPAO) y la PET-FDG frecuentemente pueden mostrar hipoperfusión o hipometabolismo en regiones posteriores, sobre todo áreas visuales primarias y asociativas temporoparietooccipitales, *precuneus* y cíngulo posterior, pero no de modo invariable. El anterior patrón ha demostrado distinguir la DLB de la EA con sensibilidades y especificidades respectivas del 65 y 87 % para la SPECT y del 90 y 80 % para la PET²⁹.

Hasta un 50-70 % de pacientes con DLB ha mostrado depósito cortical de amiloide en PET de amiloide, lo cual refleja la frecuente comorbilidad neuropatológica entre la DLB y la EA.

En cuanto al estudio de neurotransmisores con medición de actividad de acetilcolinesterasa o fijación de MP4A, se ha evidenciado déficit colinérgico más masivo en la DLB y en la PDD que en la EP sin demencia. Pero el marcador de imagen funcional que de modo más constante muestra alteraciones características de estas entidades es el estudio del transportador de dopamina ([¹²³I]-ioflupano). En la DLB estos cambios son más simétricos entre ambos lados y más proporcionados entre caudado y putamen que en la PDD, indicando una menor selectividad por las neuronas ventrolaterales de la sustancia nigra en la primera. El déficit de dopamina por SPECT I(123)FP-CIT muestra mayores reducciones en la PDD en caudado anterior y

putamen anterior y posterior, con datos menos consistentes en la DLB. Con I(123) FP-CIT se han demostrado sensibilidades del 78 % y especificidades del 90 % para el diagnóstico de DLB³⁰. Por ello, los estudios de transportador de dopamina pueden usarse para diferenciar DLB o PDD de EA y controles sanos, pero no para diferenciar ambas entidades entre sí, o con otros síndromes con parkinsonismos.

La escintigrafía cardíaca con I(123)-meta-yodobenzilguanidina (MIGB) puede evidenciar defectos precoces de los terminales simpáticos posganglionares cardíacos en DLB y PDD. Se han demostrado sensibilidades, especificidades y valores predictivos positivos cercanos al 100 % en la discriminación de DLB y PDD de EA, pero no entre ellas ni frente a frente a AMS, PSP o DCB.

En resumen, los hallazgos en estudios complementarios de neuroimagen estructural y funcional no parecen aportar datos suficientes que justifiquen su uso cuando el diagnóstico clínico de DLB y PDD es claro, pero pueden aportar en el diagnóstico diferencial y excluir otras causas en casos en que los hallazgos clínicos son sugerentes, pero no diagnósticos. Por ello, deberían reservarse para casos complicados o dudosos en los que un resultado positivo o negativo van a producir un cambio reseñable en el manejo del paciente.

No se recomienda el uso sistemático de estudios de laboratorio ni genéticos fuera del ámbito de la investigación, y estos últimos deben realizarse solamente con el asesoramiento adecuado de paciente y familiares en un contexto clínico especializado en neurogenética.

Recomendaciones

- Se recomienda el uso de estudios de neuroimagen estructural para excluir otras causas de demencia.
- Los estudios de neuroimagen funcional de la vía dopaminérgica (SPECT con [123]I-ioflupano o PET con fluorodopa) pueden ayudar en el diagnóstico diferencial de casos dudosos.
- La escintigrafía cardíaca con I(123)-meta-yodobenzilguanidina (MIGB) es útil en el diagnóstico diferencial de la DLB y la EA.
- La polisomnografía es útil para confirmar el diagnóstico de TCSREM, especialmente en casos dudosos o en los que se sospechen otros trastornos del sueño.
- La utilidad de biomarcadores de laboratorio y genéticos queda limitada al ámbito de la investigación.

3.8. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO Y NO FARMACOLÓGICO DE LA DEMENCIA CON CUERPOS DE LEWY Y ENFERMEDAD DE PARKINSON

David A. Pérez

El manejo terapéutico de la DLB y la PDD constituye todo un reto para el clínico, ya que incluye valorar y enfrentarse con múltiples síntomas cognitivos y neuropsiquiátricos. El tratamiento de estos síntomas se complica al presentar los pacientes síntomas extrapiramidales, que potencialmente pueden agravarse con el uso de los fármacos con efecto antidopaminérgico. Aunque el escenario clínico puede no diferir del manejo clínico en otras demencias, estos pacientes requieren de un balance más exquisito entre el beneficio y perjuicio de las terapias empleadas. Como norma general, se debería iniciar siempre con el tratamiento potencialmente mejor tolerado, con las dosis más reducidas y con un lento escalado posterior.

Las bases fisiopatológicas tanto de la DLB y la PDD son similares y permiten agrupar ambas entidades en el mismo grupo terapéutico. No obstante, a menudo las evidencias clínicas se han buscado y encontrado sólo en uno de los grupos, especialmente en los pacientes con PDD. La falta de evidencia en el otro grupo obliga en ocasiones a inferir el resultado de los ensayos, con el potencial riesgo que puede conllevar dicha metodología. En la guía presentada, siempre que ha sido posible, se muestran las evidencias directas encontradas en cada grupo de pacientes.

TERAPIAS NO FARMACOLÓGICAS

Las terapias no farmacológicas (TNF) representan un grupo heterogéneo de intervenciones que tienen en común no emplear fármacos para la mejoría o estabilización de los síntomas cognitivos y neuropsiquiátricos. La mayoría de los estudios emplean diversas técnicas, la metodología en la evaluación de los resultados suele ser de baja calidad y se emplean protocolos de intervención heterogéneos. A todo lo anterior se suma que la mayoría de los estudios están aplicados sobre población con EA; o bien a grupos de pacientes con demencia sin determinar específicamente su etiología.

No hay clara evidencia en el uso de TNF en la DLB o en la PDD sin que se pueda apoyar su uso rutinario en estos pacientes³¹. No obstante, en otros escenarios clínicos, especialmente en pacientes con EA, hay evidencias sobre su eficacia en el manejo de trastornos de conducta y en el área cognitiva. Como norma gene-

ral y valorando su riesgo/beneficio, podría recomendarse, siempre que estuviesen disponibles, las TNF enfocadas en el control de trastornos neuropsiquiátricos en pacientes con DLB y PDD³². Esta recomendación se ve reforzada en el sentido de que las alternativas farmacológicas suelen presentar un perfil de seguridad clínica deficiente.

TERAPIAS FARMACOLÓGICAS

Inhibidores de la acetilcolinesterasa

Desde el primer ensayo con rivastigmina³³ en la DLB, diversos estudios han empleado tanto donepezilo como rivastigmina en la DLB y la PDD. Los metanálisis de los ensayos disponibles demuestran beneficio de ambos fármacos en las escalas de cambio de impresión clínica global y en la cognición medida con el MiniMental State Examination (MMSE)^{34,35}. El efecto sobre la esfera neuropsiquiátrica ha sido menos evaluado, pero algunos ensayos demostraron un discreto beneficio en estos síntomas medidos con el Neuropsychiatric Inventory (NPI). En cambio, no parece que exista un beneficio claro en los síntomas motores, aunque tampoco perjuicio en dicho ámbito. El perfil de efectos adversos fue similar al descrito en pacientes con EA, aunque donepezilo parece que fue mejor tolerado que rivastigmina en este grupo de pacientes³⁴.

Memantina

Disponemos de la evidencia de hasta 3 ensayos clínicos que analizan el beneficio de memantina en DLB o PDD. El metanálisis de dichos estudios³⁶ no demuestra claro beneficio en la esfera cognitiva, conductual (medida con escala NPI) o en las actividades de la vida diaria. Tan sólo se demostró un discreto beneficio en la escala de cambio de impresión clínica global, aunque sólo fue significativa en el subgrupo de DLB³⁵. El fármaco fue bien tolerado entre los pacientes, sin efectos adversos graves o empeoramiento motor.

Antipsicóticos

El uso de este tipo de fármacos está condicionado por sus potenciales efectos adversos y su posible beneficio en el control de los síntomas neuropsiquiátricos. Disponemos de evidencias en el uso de clozapina, olanzapina, quetiapina y risperidona en este grupo de pacientes. El beneficio de la clozapina se ha estudiado en un pequeño estudio de sujetos con PDD³⁷, con beneficio en la agitación. Las evidencias de olanzapina parten de un subanálisis de los estudios empleados en pacientes con EA, por lo que sus hallazgos son poco concluyentes³⁸. No obstante, existen diversos reportes de la mala tolerancia de dicho fármaco en este grupo de pacientes, lo que dificulta



su aplicación en la clínica diaria. La evidencia de quetiapina reside en varias series de casos y un pequeño ensayo clínico en pacientes con DLB³⁹. A pesar de demostrar algún beneficio en casos clínicos aislados, el ensayo no pudo encontrar diferencias significativas en la esfera conductual o en el cambio de impresión clínica global, aunque fue bien tolerado en este grupo de pacientes. La risperidona ha sido probada en un pequeño ensayo clínico aleatorizado en pacientes con DLB⁴⁰ y un ensayo abierto en pacientes con PDD⁴¹. En pacientes con DPP, risperidona fue eficaz en el control de los síntomas; sin embargo, en los pacientes con DLB fue mal tolerado con una tasa elevada de abandono y falta de eficacia.

Levodopa y agonistas dopaminérgicos

La mejor evidencia disponible en este campo se centra en el uso de levodopa en la mejora de los síntomas motores de los pacientes con DLB o PDD. En ambos grupos mejora los síntomas motores, aunque con mayor intensidad en el grupo de PDD que en el DLB. En todo caso, hasta en un tercio de los pacientes con DLB empeoraron los síntomas neuropsiquiátricos tras iniciar levodopa⁴², lo que limita su empleo en este grupo de pacientes.

Antidepresivos

La única evidencia de calidad disponible se centra en un pequeño ensayo clínico que evaluó el uso de citalopram en la DLB sin demostrar claro beneficio. Hay casos aislados publicados del uso beneficioso de duloxetina o trazodona en PDD, sin que puedan obtenerse conclusiones claras.

Otras terapias

Clonazepam ha sido empleado ampliamente en pacientes con TCSREM independiente de su causa⁴³; esta eficacia parece que también se puede aplicar a los pacientes con DLB. Se ha empleado en pequeños ensayos abiertos o series clínicas tanto modafinilo como armodafinilo en la mejora de la atención y cognición de pacientes con DLB y PDD con resultados discutibles. Tanto la gabapentina como la zonisamida se han usado en diferentes escenarios clínicos (piernas inquietas o agitación) de pacientes con DLB y PDD, aunque la evidencia se reduce a series de casos o casos aislados.

Como en otras enfermedades neurodegenerativas, el tratamiento debería ser integral incluyendo intervenciones sociales y asistenciales que incluyan terapias farmacológicas y no farmacológicas. La decisión de cuándo y cómo tratar a un paciente con DLB o PDD debe guiarse por la intensidad de los síntomas del paciente, la repercusión sobre la vida diaria, y las evidencias disponibles sobre la eficacia y seguridad de cada intervención.

RECURSOS WEB

- ▶ Página web con actualización e información sobre estas enfermedades: <http://www.neurowikia.es/content/demencia-con-cuerpos-de-lewy-y-enfermedad-de-parkinson-demencia>
- ▶ Página web de la asociación norteamericana de DLB. Tiene algunos de sus materiales de divulgación en español: <http://www.lbda.org>

Recomendaciones

- No disponemos de evidencias sobre el beneficio de las TNF en este grupo de pacientes. En todo caso, podrían recomendarse si estuviesen disponibles y evaluando la respuesta en cada sujeto.
- Tanto donepezilo como rivastigmina parecen ser eficaces en la esfera cognitiva y neuropsiquiátrica de pacientes con DLB y PDD.
- Las evidencias sobre memantina no parecen apoyar su uso en estos pacientes.
- Las evidencias de eficacia en el grupo de los antipsicóticos son discutibles y su seguridad clínica y tolerancia variables.
- Los neurolépticos se deberían emplear sólo en aquellos sujetos con síntomas neuropsiquiátricos disruptivos en los que han fracasado otras terapias. Tanto clozapina como quetiapina parecen ser mejor tolerados que el resto, especialmente en pacientes con DLB. Se desaconseja el uso de neurolépticos típicos.
- La levodopa es eficaz en el control y mejora de los síntomas motores en ambos grupos de pacientes (especialmente en los pacientes con PDD). En la DLB, se debe emplear con cautela por el posible empeoramiento de los síntomas neuropsiquiátricos.
- El clonazepam es eficaz en el control del TCSREM.



Bibliografía

1. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Guía de Práctica Clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut de Catalunya; 2010. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AIAQS Núm. 2009/07.
2. Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry*. 1982; 139(9): 1136-9.
3. Sclan SG, Reisberg B. Functional assessment staging (FAST) in Alzheimer's disease: reliability, validity, and ordinality. *Int Psychogeriatr*. 1992; 4(Suppl 1): 55-69.
4. Leggett AN, Zarit S, Taylor A, Galvin JE. Stress and burden among caregivers of patients with Lewy body dementia. *Gerontologist*. 2011; 51: 76-85.
5. Lippa CF, Possin KL. Lewy body dementias (LDB/PDD). En: Geschwind MD, Belkoura CR (eds.). *Non-Alzheimer's and atypical dementia*. Hoboken: John Wiley & Sons, Ltd; 2016. pp 64-76.
6. McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, Halliday G, Taylor JP, Weintraub D, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2018; 90(6): 300-1. doi: 10.1212/WNL.0000000000004919.
7. Aarsland D, Zaccari J, Brayne C. A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2005; 20: 1255-63.
8. Aarsland DB. A: Epidemiology of dementia associated with parkinson's disease; in Emre M (ed): *Cognitive impairment and dementia in parkinson's disease*. Oxford: Oxford University Press; 2015. pp 5-16.
9. Williams-Gray CH, Mason SL, Evans JR, Foltynie T, Brayne C, Robbins TW, et al. The campaign study of parkinson's disease: 10-year outlook in an incident population-based cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013; 84: 1258-64.
10. Boot BP, Orr CF, Ahlskog JE, Ferman TJ, Roberts R, Pankratz VS, et al. Risk factors for dementia with lewy bodies: A case-control study. *Neurology*. 2013; 81: 833-40.
11. Nombela C, Rowe JB, Winder-Rhodes SE, Hampshire A, Owen AM, Breen DP, et al. Genetic impact on cognition and brain function in newly diagnosed parkinson's disease: Icicle-pd study. *Brain*. 2014; 137: 2743-58.
12. Goris A, Williams-Gray CH, Clark GR, Foltynie T, Lewis SJG, Brown J, et al. Tau and α -synuclein in susceptibility to, and dementia in, parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2007; 62: 145-53.
13. Winder-Rhodes SE, Evans JR, Ban M, Mason SL, Williams-Gray CH, Foltynie T, et al. Glucocerebrosidase mutations influence the natural history of parkinson's disease in a community-based incident cohort. *Brain*. 2013; 136: 392-9.
14. Svendsboe E, Terum T, Testad I, Aarsland D, Ulstein I, Corbett A, et al. Caregiver burden in family carers of people with dementia with lewy bodies and alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2016; 31: 1075-83.

15. Garcia-Ptacek S, Farahmand B, Kareholt I, Religa D, Cuadrado ML, Eriksdotter M. Mortality risk after dementia diagnosis by dementia type and underlying factors: A cohort of 15,209 patients based on the swedish dementia registry. *J Alzheimers Dis.* 2014; 41: 467-77.
16. Garcia-Ptacek S, Cermakova P, Rizzuto D, Religa D, Eriksdotter M. Causes of death from death certificates in patients with dementia: A cohort from the swedish dementia registry. *J Am Geriatr Soc.* 2016; 64: e137-e142.
17. Walker Z, Possin KL, Boeve BF, Aarsland D. Lewy body dementias. *Lancet.* 2015; 386: 1683-97.
18. Lee DR, McKeith I, Mosimann U, Ghosh-Nodial A, Grayson L, Wilson B, et al. The dementia cognitive fluctuation scale, a new psychometric test for clinicians to identify cognitive fluctuations in people with dementia. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2014; 22: 926-35.
19. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSM-5. 5th ed. Washington DC: American Psychiatric Association; 2013.
20. Pagonabarraga J, Kulisevsky J. Cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis.* 2012; 46(3): 590-6.
21. Berg D, Postuma R, Bloem B, Chan P, Dubois B, Gasser T, et al. Time to redefine PD? Introductory statement of the MDS Task Force on the definition of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2014; 29: 454-62.
22. Pagonabarraga J, Kulisevsky J, Llebaria G, García-Sánchez C, Pascual-Sedano B, Gironell A. Parkinson's disease-cognitive rating scale: a new cognitive scale specific for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008; 23: 998-1005.
23. Kulisevsky J, Fernández de Bobadilla R, Pagonabarraga J, Martínez-Horta S, Campolongo A, García-Sánchez C, et al. Measuring functional impact of cognitive impairment: validation of the Parkinson's disease cognitive functional rating scale. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013; 19: 812-7.
24. Ruzafa-Valiente E, Fernández-Bobadilla R, García-Sánchez C, Pagonabarraga J, Martínez-Horta S, Kulisevsky J. Parkinson's Disease-Cognitive Functional Rating Scale across different conditions and degrees of cognitive impairment. *J Neurol Sci.* 2016; 361: 66-71.
25. Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, 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: 349-56.
26. 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(12): 1689-707.
27. Dubois B, Burn D, Goetz C, Aarsland D, Brown RG, Broe GA, et al. Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the movement disorder society task force. *Mov Disord.* 2007; 22(16): 2314-24.
28. Mak E, Su L, Williams GB, O'Brien JT. Neuroimaging characteristics of dementia with Lewy bodies. *Alzheimers Res Ther.* 2014; 6(2): 18. doi: 10.1186/alzrt248.
29. Broski SM, Hunt CH, Johnson GB, Morreale RF, Lowe VJ, Peller PJ. Structural and Functional Imaging in Parkinsonian Syndromes. *Radiographics.* 2014; 34(5): 1273-92.



30. McKeith I, O'Brien J, Walker Z, Tatsch K, Boonij J, Darcourt J, et al. Sensitivity and specificity of dopamine transporter imaging with 123I-FP-CIT SPECT in dementia with Lewy bodies: a phase III, multicentre study. *Lancet Neurol.* 2007; 6: 305-13.
31. Waldemar G, Dubois B, Emre M, Georges J, McKeith IG, Rossor M, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline. *Eur J Neurol.* 2007; 14(1): e1-26.
32. Moore A, Patterson C, Lee L, Vedel I, Bergman H. Fourth Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia Recommendations for family physicians. *Can Fam Physician.* 2014; 60: 433-8.
33. McKeith I, del Ser T, Spano P, Emre M, Wesnes K, Anand R, et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet.* 2000; 356: 2031-6.
34. Wang H-F, Yu J-T, Tang S-W, Jiang T, Tan C-C, Meng X-F, et al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors and memantine in cognitive impairment in Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia, and dementia with Lewy bodies: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015; 86: 135-43.
35. Stinton C, McKeith I, Taylor J-P, Lafortune L, Mioshi E, Mak E, et al. Pharmacological Management of Lewy Body Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Psychiatry.* 2015; 172: 731-42.
36. Matsunaga S, Kishi T, Iwata N. Memantine for Lewy body disorders: systematic review and meta-analysis. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2015; 23: 373-83.
37. Lee HB, Hanner JA, Yokley JL, Appleby B, Hurowitz L, Lyketsos CG. Clozapine for treatment-resistant agitation in dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2007; 20: 178-82.
38. Cummings JL, Street J, Masterman D, Clark WS. Efficacy of olanzapine in the treatment of psychosis in dementia with lewy bodies. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2002; 13: 67-73.
39. Kurlan R, Cummings J, Raman R, Thal L, Alzheimer's Disease Cooperative Study Group. Quetiapine for agitation or psychosis in patients with dementia and parkinsonism. *Neurology.* 2007; 68: 1356-63.
40. Culo S, Mulsant BH, Rosen J, Mazumdar S, Blakesley RE, Houck PR, et al. Treating neuropsychiatric symptoms in dementia with Lewy bodies: a randomized controlled-trial. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2010; 24: 360-4.
41. Workman RH, Orengo CA, Bakey AA, Molinari VA, Kunik ME. The use of risperidone for psychosis and agitation in demented patients with Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1997; 9: 594-7.
42. Goldman JG, Goetz CG, Brandabur M, Sanfilippo M, Stebbins GT. Effects of dopaminergic medications on psychosis and motor function in dementia with Lewy bodies. *Mov Disord.* 2008; 23: 2248-50.
43. Gagnon J-F, Postuma RB, Montplaisir J. Update on the pharmacology of REM sleep behavior disorder. *Neurology.* 2006; 67: 742-7.

DEGENERACIÓN LOBULAR FRONTOTEMPORAL

4

Editado por Raquel Sánchez del Valle



4.1. INTRODUCCIÓN

Isabel Hernández

La demencia frontotemporal (DFT) es la tercera causa más frecuente de demencia neurodegenerativa, tras la enfermedad de Alzheimer (EA) y la demencia con cuerpos de Lewy. En edad presenil, es la segunda causa más frecuente de demencia tras la EA. Existe cierta confusión terminológica acerca de qué se incluye bajo el término "demencia frontotemporal". En un principio, se engloba una serie de síndromes clínicos que son consecuencia de la neurodegeneración de los lóbulos frontal y/o temporal, en general como resultado de una atrofia más o menos focal. En función de los síntomas predominantes, se distingue la variante conductual de la DFT, y las formas caracterizadas por afectación del lenguaje (afasia progresiva no fluente y la demencia semántica o afasia progresiva primaria semántica). El concepto de DFT suele reservarse para el diagnóstico clínico, mientras que "degeneración lobular frontotemporal" (DLFT) para el diagnóstico patológico. En los últimos años se ha producido un gran avance en la descripción clínica, la neuroimagen, la genética y la anatomía patológica de la DFT^{1,2}. Las nuevas clasificaciones histopatológicas en función de las proteínas de depósito (taupatías, proteinopatías TDP-43) explican el solapamiento a nivel clínico, de tal manera que un subgrupo de pacientes desarrolla diferentes síndromes clínicos a lo largo de la evolución. De este modo, la DFT se asocia, por un lado, a parkinsonismos atípicos como la parálisis supranuclear progresiva y la degeneración corticobasal; y, por otro, a la esclerosis lateral amiotrófica. Por este motivo, estos síndromes asociados se incluyen en este capítulo³.

4.2. DEMENCIA FRONTOTEMPORAL VARIANTE CONDUCTUAL

Isabel Hernández

RESUMEN DE LA EVIDENCIA

La demencia frontotemporal variante conductual (DFTvc) es una enfermedad neurodegenerativa con unas bases clínicas, moleculares y genéticas heterogéneas, donde convergen a menudo los mecanismos neurodegenerativos con el fenotipo clínico de presentación.

La DFTvc es la forma de presentación más frecuente (entre del 60-70 % de los casos) de las degeneraciones lobulares frontotemporales (DLFT). Como se ha comentado, supone la segunda causa de demencia degenerativa primaria en los casos preseniles, tras la EA de inicio precoz. Suele debutar antes de los 65 años, con una media a los 58 años⁴, aunque en el 20-25 % de los casos la clínica aparece alrededor de los 65 años. Alrededor del 10 % de los pacientes con DFTvc desarrollan clínica de enfermedad de motoneurona (ELA)⁵. Muchos casos están infradiagnosticados o etiquetados de patología psiquiátrica, por lo que su identificación y diagnóstico precoz es esencial de cara a la información y consejo genético familiar.

Fenotípicamente, se caracteriza por cambios precoces en la personalidad y la conducta, con desinhibición, a menudo coexistiendo a lo largo de la evolución con apatía, impulsividad, falta de empatía, conductas estereotipadas y pérdida de competencia y conducta social. Dependiendo de los *circuitos frontobasales* afectados al inicio del proceso, la presentación clínica puede debutar en forma de tres síndromes frontales: orbital, dorsolateral y cingulado anterior.

Las funciones ejecutivas se encuentran alteradas precozmente, estando la memoria y las funciones visoperceptivas preservadas en las fases iniciales⁶. Un grado variable de alteración de lenguaje está también presente, llegando en las fases avanzadas al mutismo. La hiperoralidad y los cambios en los hábitos alimentarios son a menudo comunes. La duración media de la enfermedad se estima en torno a 8 años, si bien existen amplias variaciones en la rapidez de la evolución según los subtipos de enfermedad.

Se han definido 6 estadios de gravedad (desde muy leve a profundo)⁷ según la presencia de alteraciones conductuales y el grado de afectación de la actividad diaria en la escala Frontotemporal Dementia Rating Scale⁸ (**tabla I**).

Tabla I. Características de cada estadio de gravedad en la progresión de la DFTvc

	Conducta	Actividades de vida diaria	
		Básicas	Instrumentales
Leve	Falta de afecto	Sin cambios	<ul style="list-style-type: none"> • Dificultades en manejar correspondencia • Dificultades en planificación y finanzas
Moderada	<ul style="list-style-type: none"> • Confusión en lugares no habituales • Agitación, inquietud • "Goloso", No cooperativo • Confusión con las fechas • Repetitivo en las comidas • Impulsivo 	Incapacidad para los cambios de ropa adecuados a la ocasión	<ul style="list-style-type: none"> • Cambios en la habilidad en la conducción • Disminución en las tareas ejecutivas del hogar • Dificultades para marcar teléfonos • Pérdida de interés en las finanzas • No puede planear comidas como antes • Problemas con las compras • Necesita supervisión para preparar la comida • Necesita ayuda para las tareas domésticas • Necesita ayuda para la medicación • Necesita ayuda en actividades de ocio
Grave		<ul style="list-style-type: none"> • Falta de modales en la mesa • Falta de iniciación para comer si no es servido 	<ul style="list-style-type: none"> • Necesita ayuda con dosis de medicamentos • Dificultades en la administración de efectivo
Muy grave		<ul style="list-style-type: none"> • No puede vivir solo • No maneja adecuadamente los cubiertos • No acude al WC a tiempo 	
Profunda		<ul style="list-style-type: none"> • Encamado 	

Modificado de Mioshi *et al*'.



Neurorradiológicamente, cuatro subtipos han sido identificados dependiendo de la pérdida de sustancia gris relativa observada: frontal dominante, frontotemporal, frontotemporoparietal y temporal dominante⁹. El subtipo frontal dominante engloba los lóbulos frontales y la ínsula anterior. El subtipo frontotemporal muestra afectación de los lóbulos frontales, la ínsula anterior, el caudado y el putamen y lóbulo temporal anterior derechos. El subtipo frontotemporoparietal muestra mayor pérdida de materia gris en comparación con el subtipo dominante temporal, caracterizado por la implicación del lóbulo temporal, particularmente derecho, medial e inferior.

La DFTvc presenta una asociación familiar en el 40 % de los casos, llegando al 60 % cuando se asocia a enfermedad de motoneurona, siendo las mutaciones del gen *C9orf72* la causa genética familiar y esporádica más común de DFTvc (11,7 %) y ELA (23,5 %) ^{10,11}. La segunda causa familiar de DFTvc son las mutaciones de cromosoma 17, donde están ubicados los genes progranulina con un 3,9 % y MAPT, que es una proteína asociada a microtúbulos tau, con un 3,3 % ¹². Otros genes implicados suponen menos del 1 % de los casos familiares (ver capítulo de “Asesoramiento genético en demencias”).

Se han descrito cuatro subtipos hasta la actualidad en función del “proteotipo” según el agregado proteico mostrado (ver apartado “3.3 Neuropatología”):

- ▶ **DLFT-TAU**: DLFT con depósitos de proteína Tau.
- ▶ **DLFT-TDP**: DLFT con depósitos de proteína TDP-43.
- ▶ **DLFT-FET**: DLFT por depósitos de proteína FUS, EWS y TAF15.
- ▶ **DLFT-UPS**: DLFT con inmunohistoquímica contra proteínas del sistema ubiquitina-proteasoma ¹³.

Hasta 1994, en que los grupos de investigación de Lund y Manchester proponen los criterios clínicos para el diagnóstico de DFT ¹⁴, estos pacientes eran comúnmente diagnosticados de EA. Estos criterios fueron reformulados y publicados el año 1998 con el objetivo de diferenciar los casos de DFT de la EA ¹⁵. En 2011, y después de un largo camino en el mejor conocimiento de la genética y patología subyacente de esta patología, se publican los actuales criterios clínicos ¹⁶ basándose en 176 casos confirmados de patología DLFT. De éstos, 149 casos cumplían los criterios para DFTvc posible (sensibilidad = 0,85, 95 % intervalo de confianza [IC del 95 %] [0,79-0,90]) y 115 de 154 cumplían con los criterios de probable DFTvc (sensibilidad = 0,75; IC del 95 % [0,68-0,82]). La sensibilidad y valor predictivo positivo de estos criterios también se ha demostrado en nuestro medio en una cohorte clínico-patológica ¹⁷.

Tabla II. Criterios internacionales de consenso para la demencia frontotemporal variante de conducta (DFTvc)¹⁶

I. Enfermedad neurodegenerativa. El síntoma siguiente ha de estar presente para cumplir los criterios de DFTvc: deterioro progresivo de la conducta y/o cognición por observación o historia clínica (aportado por un informador adecuado).

II. DFTvc posible. Deben estar presentes tres de los siguientes síntomas de conducta o cognitivos para cumplir los criterios. Se requiere que los síntomas sean persistentes o recurrentes, no como evento simple o aislado.

- A. Desinhibición conductual temprana*
- A.1. Conducta social inapropiada
 - A.2. Pérdida de maneras y decoro
 - A.3. Impulsividad, acciones precipitadas o descuidadas
- B. Apatía o inercia temprana* (uno de los siguientes síntomas [B.1-B.2] debe estar presente)
- B.1. Apatía
 - B.2. Pérdida de iniciativa
- C. Pérdida temprana* de empatía (uno de los siguientes síntomas [C.1-C2] debe estar presente):
- C.1. Respuesta disminuida hacia las necesidades y sentimientos de otras personas
 - C.2. Disminución del interés social, la interrelación y el calor personal
- D. Conducta pergravativa, estereotipada o compulsiva/ritualista precoz (uno de los siguientes síntomas [D.1-D.3] debe estar presente)
- D.1. Movimientos repetitivos simples
 - D.2. Conductas compulsivas o ritualistas complejas
 - D.3. Estereotipias en el habla
- E. Hiperoralidad y cambios dietéticos (uno de los siguientes síntomas (E.1-E3) debe estar presente)
- E.1. Cambios en las conductas alimentarias
 - E.2. Atracones, incremento del consumo de tabaco o alcohol
 - E.3. Exploración oral o ingesta de objetos no comestibles
- F. Perfil neuropsicológico: déficits ejecutivos con relativo mantenimiento de la memoria y las funciones visuoespaciales (todos los siguientes síntomas [F.1-F3] han de estar presentes)
- F.1. Déficits en tareas ejecutivas
 - F.2. Relativa preservación de la memoria episódica
 - F.3. Relativa preservación de las funciones visuoespaciales

III. DFTvc probable. Todos los síntomas siguientes (A-C) han de estar presentes para cumplir criterios

- A. Cumple criterios para DFTvc posible
- B. Manifiesta declive funcional significativo (reportado por cuidador o evidenciado en la CDR o en el Cuestionario de Actividades Funcionales)
- C. La neuroimagen es consistente con DFTvc (uno de los criterios C1 y/o C2 debe estar presente)
- C.1. Atrofia frontal y/o temporal anterior en RM o TC
 - C.2. Hipoperfusión o hipometabolismo frontal y/o temporal anterior en PET o SPECT

IV. DFTvc con patología DLFT definitiva. Criterios A y cualquiera de los criterios B o C deben estar presentes

- A. Cumple criterios para posible o probable DFTvc
- B. Evidencia histopatológica de DLFT *post mortem* o por biopsia
- C. Presencia de una mutación patogénica conocida

V. Criterios de exclusión para DFTvc. Los criterios A y B deben ser respondidos negativamente para el diagnóstico de DFTvc. El criterio C puede ser positivo para DFTvc posible, pero debe ser negativo para DFTvc probable

- A. El perfil de déficits se explica mejor por otra alteración médica o neurológica no degenerativa
- B. El trastorno de conducta se explica mejor por un diagnóstico psiquiátrico
- C. Los biomarcadores son fuertemente indicativos de EA u otro proceso degenerativo

*Se refiriere como "temprano" aquel síntoma que se presenta durante los primeros tres años de enfermedad.



Recomendaciones

- Para el diagnóstico clínico de DFTvc, se recomiendan los criterios diagnósticos de Raskovsky *et al*¹⁶. dado que muestran una sensibilidad más alta que los previamente utilizados¹⁴.
- El estudio de biomarcadores de amiloidosis (PET amiloide/LCR) estaría recomendado en aquellos casos en los que el diagnóstico diferencial se establece con una enfermedad de Alzheimer atípica.
- El estudio genético es aconsejable en aquellos casos con antecedentes familiares de DFTvc y/o esclerosis lateral amiotrófica, independientemente de la edad de inicio.

4.3. AFASIA PROGRESIVA PRIMARIA

Jordi Matías-Guiu Antem

RESUMEN DE LA EVIDENCIA

La afasia progresiva primaria (APP) es un síndrome clínico caracterizado por un deterioro progresivo del lenguaje de causa neurodegenerativa. La alteración del lenguaje es predominante dentro del cuadro clínico, al menos durante los estadios iniciales de la enfermedad, mientras que el resto de dominios cognitivos están preservados. La afectación funcional que se produce en las fases iniciales se justifica únicamente por las alteraciones lingüísticas¹⁸.

La edad de inicio considerada habitualmente es en torno a los 50-70 años, si bien estudios recientes señalan que la APP también ocurre con frecuencia en edades superiores a los 70 años. La prevalencia es desconocida, si bien se calcula que la APP supone entre el 20 y el 40 % de las DFT¹⁸.

Actualmente, se reconocen tres variantes de APP, cada una de ellas con un perfil clínico, topográfico y patológico característico¹⁹. Estas variantes son: la variante agramatical o no fluente; la variante semántica (también conocida como demencia semántica); y la variante logopéica. La variante agramatical se caracteriza por un lenguaje con una reducción cuantitativa de la fluencia, laborioso, con agramatismo, parafasias fonéticas, dificultad en la comprensión de estructuras gramaticales complejas y en ocasiones con apraxia del habla o bucofacial. También puede existir disprosodia. La variante semántica se caracteriza por la pérdida progresiva del conocimiento semántico de las palabras, existiendo un lenguaje fluente, incluso hiperfluente, gramaticalmente correcto, con una alteración marcada en la denominación por confrontación, en la comprensión de las palabras, y con una preservación de la repetición. Por último, la variante logopéica se caracteriza por una anomia en el discurso y en la nominación por confrontación, con pausas para encontrar palabras, lo que ocasiona una reducción cualitativa en la fluencia. La articulación, la prosodia y la gramática están conservadas, y existe una alteración en la repetición de frases. Tanto en la variante agramatical como en la variante logopéica, las alteraciones principales son de carácter fonológico, mientras que en la variante semántica predominan las alteraciones léxico-semánticas.

Cada variante se correlaciona con una topografía concreta, lo que puede demostrarse mediante neuroimagen estructural y/o funcional. De este modo, la atrofia o



hipometabolismo en la variante agramatical se localiza a nivel frontal izquierdo e ínsula, alrededor del área de Broca; en los casos en que predomina la apraxia del habla, las alteraciones se localizan especialmente a nivel del área premotora y área motora suplementaria; en la variante semántica a nivel temporal anterior de predominio izquierdo; y en la variante logopénica a nivel de la región temporoparietal izquierda¹⁹.

Asimismo, cada variante se asocia de forma no exclusiva a una determinada histopatología. La variante más específica es probablemente la variante semántica, que se relaciona con DLFT asociadas a TDP-43 tipo C. Por su parte, la variante agramatical se asocia con mayor frecuencia a DFT, sobre todo DLFT asociada a tau y en menor medida DLFT asociada a TDP-43 (sobre todo tipo A)²⁰. Por su parte, la variante logopénica se asocia a EA entre un 60-90 % de los casos, aunque también puede ser el inicio de DLFT²¹.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

A continuación, se muestran los criterios diagnósticos clínicos actuales para la APP (**tabla III**) y para cada una de sus variantes (**tabla IV**). Estos criterios pueden ser apoyados por imagen, con la observación de las alteraciones en neuroimagen estructural o funcional de cada forma clínica¹⁹.

Existe controversia acerca de la aplicabilidad clínica de los criterios diagnósticos clínicos que diferencian entre las tres variantes, debido a que la variante logopénica muestra características que, en ocasiones, se solapan con las otras dos variantes, especialmente con la agramatical²². Esto refuerza la necesidad de realización de estu-

Tabla III. Criterios diagnósticos de APP

Los 3 siguientes criterios deben estar presentes

1. La alteración del lenguaje es la característica clínica más prominente.
2. El déficit del lenguaje es la principal causa de afectación en las actividades de la vida diaria.
3. La afasia debe ser el déficit más prominente al inicio y durante las fases iniciales de la enfermedad.

No debe estar presente ninguno de los siguientes

1. El patrón de los déficits se justifica mejor por una causa no degenerativa o un trastorno médico.
2. Las alteraciones cognitivas se explican mejor por un diagnóstico psiquiátrico.
3. Hay afectación inicial prominente de memoria episódica, memoria visual o alteración visoperceptiva.
4. Hay una alteración conductual inicial prominente.

Tabla IV. Criterios de diagnóstico clínico de las tres variantes de APP

Agramatical o no fluente	Al menos una de las siguientes características principales debe estar presente: 1. Agramatismo en la producción del lenguaje 2. Habla dificultosa, vacilante, con errores inconsistentes y distorsiones (apraxia del habla)	Al menos 2 de los siguientes 3: 1. Alteración de la comprensión de frases gramaticalmente complejas 2. Comprensión de palabras aisladas respetada 3. Conocimiento de los objetos respetado
Semántica	Los dos criterios centrales siguientes deben estar presentes: 1. Nominación por confrontación alterada 2. Comprensión de palabras (aisladas) alterada	Y al menos 3 de los siguientes criterios han de estar presentes: 1. Conocimiento de los objetos alterado, particularmente para términos poco frecuentes o poco familiares. 2. Disgrafía o dislexia superficial 3. Repetición preservada 4. Producción del habla conservada (funciones gramatical y motora)
Logopénica	Los dos criterios centrales siguientes deben estar presentes. 1. Alteración en la recuperación de palabras individuales en el habla espontánea y en la nominación 2. Repetición de frases y oraciones alterada	Al menos 3 de los siguientes han de estar presentes: 1. Errores fonológicos en el habla espontánea y en la nominación 2. Comprensión de palabras aisladas y del conocimiento de los objetos respetada 3. Aspectos motores del habla respetados 4. Ausencia de agramatismo franco

dios de neuroimagen avanzada y otros biomarcadores con el fin de diferenciar adecuadamente entre las tres variantes, así como su sustrato etiológico^{23,24}. Las pruebas de neuroimagen anatómica (resonancia magnética estructural) y funcional (PET con 18-f-fluorodeoxiglucosa y SPECT) pueden ayudar en el diagnóstico diferencial entre las variantes. Las alteraciones en la neuroimagen funcional suelen ser más precoces que en la anatómica. Asimismo, los trazadores PET de amiloide o los biomarcadores en líquido cefalorraquídeo pueden ayudar a detectar o descartar patología amiloide subyacente, lo que apoyaría el diagnóstico de EA^{24,25}.



Recomendaciones

- Se recomienda el uso de la clasificación en tres formas clínicas (agramatical, semántica y logopénica), que puede ayudar a establecer la histopatología subyacente. Esto tiene consecuencias pronósticas y terapéuticas.
- Es necesario un estudio neuropsicológico amplio que incluya una valoración específica del lenguaje, con el fin de realizar el diagnóstico y distinguir entre las diferentes formas clínicas.
- Se recomienda la realización de neuroimagen estructural a todos los pacientes.
- La realización de neuroimagen funcional (18-f-fluorodeoxiglucosa o SPECT de perfusión) contribuye al diagnóstico diferencial entre las formas clínicas.
- El uso de biomarcadores en líquido cefalorraquídeo o trazadores PET de amiloide puede contribuir al diagnóstico.

4.4. DEGENERACION CORTICOBASAL

José Luis Dobato

RESUMEN DE LA EVIDENCIA

La degeneración corticobasal (DCB) fue inicialmente descrita como una entidad neurodegenerativa que combinaba de forma marcadamente asimétrica un cuadro extrapiramidal de predominio rígido-acinético y disfunción cortical también asimétrica (concordante con la lateralidad de los síntomas motores), asociada a una neuropatología característica, la acromasia neuronal con neuronas balonizadas²⁶. Con posterioridad se describieron casos histopatológicamente confirmados en que predomina la sintomatología cognitivo-conductual respecto a la motora (incluyendo formas afásicas) o formas motoras simétricas²⁷. Por otra parte, se describen en la literatura cuadros con afectación extrapiramidal y cognitiva asimétrica que se considerarían consistentes con el diagnóstico clínico de DCB pero que presentan características histológicas de otras entidades neurodegenerativas (EA, parálisis supranuclear progresiva, DLFT/TDP-43, DLFT tipo enfermedad de Pick, enfermedad con cuerpos de Lewy)^{27,28}. Por lo tanto, en el momento actual se suele usar el término "síndrome corticobasal" (SCB) ante un cuadro clínico consistente con los criterios diagnósticos aceptados, reservando el término "degeneración corticobasal" a los casos con confirmación histopatológica²⁸.

La prevalencia estimada es de 5-7/100.000 y la incidencia anual se estima entre 0,62 a 0,92/100.000²⁹. No obstante, la carencia, hasta recientemente, de criterios diagnósticos validados y la heterogeneidad clínica y patológica del cuadro hace difícil la realización de estudios epidemiológicos.

Típicamente, se presenta entre la sexta y la octava década de la vida, siendo la edad media de inicio entre los 61 y 64 años, sin encontrar predominancia por sexo³⁰. El caso más joven con confirmación patológica tenía 45 años³¹, y 28 el caso más precoz diagnosticado en vida de DCB clínicamente probable³².

El diagnóstico del SCB se basa en características clínicas (*vide infra*), siendo la histopatología el patrón oro para el diagnóstico de la DCB: se observa a nivel cortical atrofia asimétrica frontoparietal (que puede ser objetivada con RM con la progresión de la enfermedad, asociada a dilatación ventricular asimétrica) con pérdida neuronal, gliosis y neuronas balonizadas acromáticas. A nivel subcortical, se encuentra afectación de la *pars* compacta de la sustancia negra, estriado, pálido, y núcleo sub-



talámico, con ovillos neurofibrilares tau semejantes en distribución a los de la PSP, aunque con aspecto filamentosos más que el globoso típico de la PSP; al igual que en la PSP, estas alteraciones se objetivan no sólo en neuronas sino también en células gliales, pero observándose placas astrocíticas tau positivas con mayor frecuencia que en la PSP, presentándose en ambas entidades predominio de la isoforma R4 de la proteína tau³³⁻³⁶. Se trata de una entidad relativamente agresiva con una supervivencia media entre 6 y 8 años desde el inicio (rango 2-13 años)³⁰.

No se dispone de tratamientos neuroprotectores o modificadores del curso de la enfermedad, aunque se suele utilizar terapia dopaminérgica a pesar de su escasa eficacia; en este sentido, son importantes las medidas de apoyo farmacológicas y no farmacológicas, así como el manejo por equipos multidisciplinares.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Dada la dificultad que entraña identificar desde la clínica los casos de DCB con histología concordante, en el año 2013 un grupo de expertos, tras revisión de la literatura y datos de bancos de tejidos neurológicos, identificaron cuatro fenotipos que se asocian a neuropatología de DCB (**tabla V**). Posteriormente se definieron, por consenso, 2 grupos de criterios diagnósticos³⁷: por una parte, unos criterios clínicos de investigación, buscando alta especificidad para diagnóstico de probable DCB; y otros más laxos, de posible DCB, en que se incluirían casos de SCB, con presentaciones sintomáticas (“variantes” clínicas) que, si bien histopatológicamente pudieran corresponder a DCB, también pudieran tener otros sustratos degenerativos (**tabla VI**).

Recomendaciones

- Para el diagnóstico clínico, se recomienda utilizar los Criterios de Degeneración Corticobasal Posible de Armstrong *et al.*, 2013³⁷.
- Para el diagnóstico clínico con un mayor grado de especificidad neuropatológica para su uso en investigación, se recomienda utilizar los criterios de Armstrong *et al.*, 2013³⁷ de Degeneración Corticobasal Probable.
- La presencia de atrofia o hipometabolismo asimétrica frontoparietal cortical y subcortical en neuroimagen estructural o funcional, así como un déficit asimétrico en transmisión dopaminérgica nigroestriatal, pueden ayudar al diagnóstico clínico.
- En casos de antecedentes familiares de enfermedad familiar, se recomienda realizar estudios genéticos de genes causantes de DLFT.
- La terapia dopaminérgica podría estar indicada, si bien la magnitud del beneficio es escasa, así como intervenciones no farmacológicas por equipos multidisciplinares.

Tabla V. Fenotipos de consenso del síndrome corticobasal³⁷

SCB probable: Presentación asimétrica de al menos 2 de:

- a) Rigidez o acinesia de una extremidad
- b) Disonía de una extremidad
- c) Mioclono de una extremidad

Más 2 de:

- d) Apraxia orobucal o de extremidades
- e) Déficit cortical sensorial
- f) *Alien limb* (más allá de simple levitación)

SCB posible: puede ser simétrico, al menos 1 de:

- a) Rigidez o acinesia de extremidades
- b) Disonía de extremidades
- c) Mioclono de extremidades

Más 1 de:

- d) Apraxia orobucal o de extremidades
- e) Déficit cortical sensorial
- f) *Alien limb* (más allá de simple levitación)

Frontal conducto-espacial (SFCE):

2 de:

- a) Disfunción ejecutiva
- b) Cambios conductuales o de personalidad
- c) Déficits visuoespaciales

Variante no fluente/agramatical de afasia primaria progresiva:

Lenguaje agramático, dificultoso y al menos 1 de:

- a) Afectación de comprensión gramatical de frases, con conservación de comprensión de palabras aisladas
- b) Apraxia del habla

Síndrome de parálisis supranuclear progresiva (sPSP)

Al menos 3 de

- a) Rigidez o acinesia axial o simétrica de miembros
- b) Inestabilidad postural o caídas
- c) Incontinencia urinaria
- d) Alteraciones comportamentales
- e) Parálisis vertical supranuclear de la mirada o lenificación de las sacadas verticales



Tabla VI. Criterios de consenso para el diagnóstico de degeneración corticobasal³⁷

Criterios de consenso para el diagnóstico de degeneración corticobasal

- Inicio insidioso y progresión gradual
- Al menos un año de duración de los síntomas
- Edad de inicio mayor 50 años
- Fenotipos permitidos de SCB: probable SCB, SFCE o APPnf más al menos uno de los síntomas a-f de SCB
- La presencia de una mutación en el gen de tau (MAPT) o la historia familiar en 2 o más familiares excluye el diagnóstico de DCB esporádica probable

Criterios clínicos de degeneración corticobasal posible

- Inicio insidioso y progresión gradual
- Al menos un año de duración de los síntomas
- No se requiere una edad mínima
- Fenotipos permitidos de SCB: posible SCB, o 2) SFCE o APPnf, o 3) SPSP (en este último caso, al menos uno de los síntomas a-f de SCB)
- Sin criterios de exclusión por historia familiar o presencia de una mutación en el gen de la tau (MAPT)

Criterios de exclusión

- Evidencia de enfermedad con cuerpos de Lewy
- Evidencia de atrofia multisistémica
- Evidencia de esclerosis lateral amiotrófica
- Evidencia de afasia primaria progresiva, variantes semántica o logopéica
- Lesión estructural focal
- Mutaciones de TDP-43, de FUS o de progranulina, o como niveles reducidos de progranulina plasmática
- Evidencia de EA (presencia de niveles reducidos de Aβ42 en LCR, PET-amiloide positiva o de una mutación asociada a EA)

4.5. PARÁLISIS SUPRANUCLEAR PROGRESIVA

José Luis Dobato

RESUMEN DE LA EVIDENCIA

La parálisis supranuclear progresiva (PSP), también conocida clásicamente como síndrome de Steele-Richardson-Olzsveski, es una entidad neurodegenerativa caracterizada clínicamente en su forma clásica por oftalmoplejia supranuclear progresiva, trastornos en el equilibrio y marcha, rigidez, disartria, disfagia y alteración cognitiva de tipo frontal³⁸. No obstante, actualmente se reconocen varias formas fenotípicas clínicas distintas.

Aunque no se encuentran incluidas en los criterios diagnósticos, son típicas las alteraciones cognitivo-conductuales de tipo frontosubcortical (de hecho, la PSP es para muchos autores el paradigma de las denominadas "demencias subcorticales")³⁹ y cuyo sustrato patogénico sería la afectación de los circuitos que conectan los ganglios basales con el lóbulo frontal, en especial en su porción dorsolateral. Se considera que el deterioro cognitivo existe en la mayoría de los pacientes, llegando al rango de demencia en más de la mitad de los casos^{40,41}.

La clínica cognitiva de la PSP consistiría fundamentalmente en bradifrenia o enlentecimiento mental⁴², síndrome disejecutivo^{43,44} (alteración en mantenimiento atencional, planificación y secuenciación, abstracción), alteración mnésica con fallo predominante en evocación libre que mejora en tareas de reconocimiento o si es facilitado con pistas^{40,43}, y alteración en tareas visoespaciales secundarias posiblemente a las dificultades en exploración visual debido a la alteración en la motilidad ocular⁴⁵. Desde el punto de vista conductual, son frecuentes la apatía y depresión e incluso el síndrome obsesivo-compulsivo, siendo mucho menos frecuentes la desinhibición, ansiedad, irritabilidad o las alteraciones psicóticas⁴⁶. Asimismo, existen descripciones de casos con histología de PSP que habían presentado en vida cuadros afásicos y apráxicos; cuando se presentan alteraciones en la comunicación oral, lo más característico de la PSP es la apraxia del habla: habla lenta, tendencia a "habla silabeante" y sustituciones de sonidos; sin embargo también se han descrito cuadros de afasia progresiva no fluente^{47,48}. Respecto a la apraxia, es bastante habitual, alcanzando en algunas series una frecuencia de hasta un 40 %⁴⁹, de hecho muchos casos diagnosticados en vida de DCB resultan ser una PSP tras la confirmación histológica⁵⁰ y, a la inversa, hasta el 42 % de casos con histología confirmada de DCB habían sido diagnosticados en vida de PSP⁵¹.



La PSP es la entidad más común de los parkinsonismos atípicos, oscilando su prevalencia según las series entre 1,39/100.000 en EEUU⁵², hasta 6,4/100.000 en el Reino Unido^{53,54} o 5,8/100.000 en Japón⁵⁵. La incidencia anual se calcula entre 1/100.000 en la franja de edad entre 50 y 59 años hasta 14,7/1.000.000 entre los 80 y 89⁵⁶. No obstante, la incidencia/prevalencia real puede ser mayor si se incluyen las formas fenotípicas “no clásicas” de difícil reconocimiento clínico.

No se conocen factores de riesgo claros: los estudios sobre nivel educativo como factor predisponente o protector han resultado contradictorios⁵⁷; hay publicadas algunas pequeñas series de casos relacionadas con exposición a fosfatos, cromo o solventes orgánicos⁵⁸, pero que aún precisan confirmación.

Aun siendo una entidad esporádica, parece que podría desempeñar un papel la susceptibilidad genética: se ha informado de casos con agrupación familiar⁵⁹, asociación con variantes genéticas del gen MAPT⁶⁰, así como alteraciones en pruebas de función motora, cognitiva y estado anímico en familiares de primer grado de pacientes con PSP⁶¹.

A nivel macroscópico, se puede observar una atrofia mesencefálica prominente con relativa preservación del puente, que se manifiesta en el “signo del colibrí o del pingüino” en un corte sagital de RM, así como despigmentación de la sustancia negra y *locus coeruleus*⁶². A nivel microscópico se encuentran lesiones en la sustancia negra, núcleo subtalámico, cerebelo, globo pálido interno, núcleos oculomotores, sustancia gris periacueductal, colículos superiores, *basis pontis* y núcleo dentado, así como en el córtex (aunque en menor grado). Las lesiones consisten en pérdida neuronal, gliosis, e inclusiones tau positivas, además de en las neuronas (ovillos “globosos”), también en atrofitos y oligodendrocitos, constituidas por filamentos rectos en vez de helicoidales como en la EA. La existencia de afectación tau, no sólo de las neuronas, sino también de células gliales parece ser específica de PSP y DCB (con la que comparte también la isoforma 4R de la proteína tau) respecto a otras taupatías^{63,64}.

La enfermedad suele progresar a la dependencia a los 3-4 años del inicio y al *exitus* aproximadamente a los 12 años de media⁶⁵. Desafortunadamente, no hay tratamientos eficaces para modificar la historia natural de la enfermedad, aunque se suele utilizar terapia dopaminérgica a pesar de su escasa eficacia respecto a la enfermedad de Parkinson idiopática; en este sentido, son importantes las medidas de apoyo farmacológicas y no farmacológicas, así como el manejo por equipos multidisciplinares.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

El diagnóstico de PSP se realiza por criterios clínicos, no existiendo estudios de laboratorio o neuroimagen patognomónicos (aunque algunos signos pueden ser sugestivos), permaneciendo la confirmación neuropatológica como el patrón oro.

Los criterios vigentes desde 1996 son los del National Institute of Neurological Disorders and Stroke and the Society of PSP (NINDS-SPSP)⁶⁶. Estos criterios se sustentaban en la demostración de una parálisis supranuclear de la mirada asociada a inestabilidad postural y caídas en el primer año de la enfermedad para el diagnóstico de PSP probable; para PSP posible se aceptaba la combinación de lentificación de las sacadas verticales más inestabilidad postural y caídas en el primer año de las manifestaciones clínicas de la enfermedad. La combinación temprana de inestabilidad postural con caídas y disfunción de la motilidad ocular vertical sería, pues, la forma clásica de la enfermedad, el denominado síndrome de Richardson (PSP-RS).

Estos criterios han demostrado una alta especificidad (95-100 % PSP probable y 80-93 % PSP posible)⁶⁷ y valor predictivo positivo, pero adolecen de escasa sensibilidad debido tanto a la imposición de aparición de síntomas oculomotores y en estabilidad postural tempranamente (en el primer año): sólo cumplen los criterios de media el 24 % en primera visita⁶⁷; como a la descripción de variantes fenotípicas clínicas (con confirmación histopatológica), las llamadas "variantes PSP" y que no se encuentran bien reflejadas en ellos. Entre estas variantes fenotípicas se han descrito^{47,66,67}: predominio de disfunción oculomotora; PSP-parkinsonismo: inicio asimétrico de síntomas parkinsonianos en miembros, temblor y moderada respuesta a L-Dopa, ocurriendo las caídas y el trastorno cognitivo tardíamente en la evolución de la enfermedad; PSP-acinesia pura: caracterizado por acinesia de la marcha, escritura y habla; PSP-congelación de la marcha: congelación de la marcha temprana, bradicinesia, rigidez y ausencia de respuesta al tratamiento dopaminérgico; apraxia del habla y variante no fluente/agramatical de APP. Menos frecuentemente, también se ha descrito algún caso de PSP neuropatológica que se presentó clínicamente como una variante conductual de DFT⁶⁸; síndrome corticobasal, esclerosis lateral primaria o ataxia cerebelosa.

El diagnóstico diferencial se establecía básicamente con entidades que cursan con cuadros parkinsonianos como la enfermedad de Parkinson idiopática, la demencia con cuerpos de Lewy, la atrofia multisistémica, la DCB, el parkinsonismo vascular o la hidrocefalia normotensiva del adulto⁶⁵.

Basándose en la experiencia acumulada en los últimos 20 años (desde la publicación de los criterios en 1996) y con idea de solventar los déficits de sensibilidad de los criterios NIND-SPSP, sobre todo en formas precoces y variantes clínicas, se han publicado por consenso de un grupo de expertos en este mismo año unos nuevos criterios: Clinical Diagnosis of Progressive Supranuclear Palsy: The Movement Disorder Criteria (CDPSP-MDSC)⁶⁹, que incluyen dentro de ellos las alteraciones cognitivas asociadas, así como sugerencia de soporte por pruebas de imagen.

Se establecen tres tipos de criterios:

- ▶ Unos criterios básicos de inclusión/exclusión (tabla VII).



- ▶ Unos criterios centrales con tres niveles de certeza: 1.- Alto, 2.- Intermedio y 3.- Bajo; en 4 dominios: disfunción ocular motora (O), inestabilidad postural (P), acinesia (A), alteración cognitiva (C) (**tabla VIII**).
- ▶ Unos criterios de soporte, con valor predictivo insuficiente para calificarlos como diagnósticos pero que pueden ofrecer apoyo al diagnóstico: rasgos clínicos (CL) y hallazgos de imagen (IM) (**tabla IX**).

Tabla VII. Criterios mandatorios genéricos de inclusión y de exclusión**Criterios mandatorios de inclusión**

1. Ocurrencia esporádica (*)
2. Inicio de los primeros síntomas con 40 o más años (**)
3. Progresión gradual de los síntomas (***)

Criterios mandatorios de exclusión

1. Alteración prominente de memoria episódica sugestiva de enfermedad de Alzheimer
2. Fallo autonómico prominente no justificado sugestivo de AMS o enfermedad con cuerpos de Lewy
3. Prominentes alucinaciones visuales o fluctuaciones en nivel de conciencia sugestivos de demencia con cuerpos Lewy
4. Signos de enfermedad de 1º y 2ª motoneura sugestivos de enfermedad motoneurona (los signos de afectación exclusiva de 1º motoneurona no excluyen el diagnóstico)
5. Inicio brusco, evolución escalonada o rápida progresión sintomática, en conjunto con hallazgos de laboratorio o imagen sugestivos de etiología vascular, encefalitis autoinmune, encefalopatía metabólica, o enfermedad priónica.
6. Historia de encefalitis
7. Ataxia apendicular prominente
8. Causa identificable de inestabilidad postural: déficit sensitivo, disfunción vestibular, espasticidad severa o enfermedad de segunda motoneurona.

HALLAZGOS DE IMAGEN

1. Leucoencefalopatía severa en neuroimagen
2. Evidentes anomalías estructurales, ejemplo hidrocefalia normotensiva; infartos, hemorragias, tumores o malformaciones vasculares en gg. basales, diencefalo, mesencéfalo o bulbo raquídeo

(*) Ocasionalmente mutaciones inusuales del gen MAPT pueden ocasionar fenotipos PSP que se heredan con carácter mendeliano.

(**) Las formas genéticamente determinadas por estas mutaciones en el gen MAPT pueden presentar inicio más temprano.

(***) Se consideran síntomas relacionados con la PSP cualquier déficit neurosomático, cognitivo o conductual de nueva aparición y progresión gradual.

Tabla VIII. Criterios centrales con tres niveles de certeza

Niveles de certeza	Alteración motilidad ocular	Inestabilidad postural	Acinesia	Alteración cognitiva
Nivel 1	01: parálisis supranuclear de la mirada vertical	P1: caídas repetidas no provocadas en 3 años	A1: congelación de la marcha progresiva en 3 años	C1: alteración del habla/lenguaje. Por ejemplo: afasia no fluente agramatical o apraxia del habla progresivas
Nivel 2	02: lentificación de las sacadas verticales	P2: tendencia a caer en el test del empujón en 3 años	A2: parkinsonismo rígido-acinético de predominio axial resistente a L-Dopa(*)	C2: presentación cognitiva/ comportamental frontal
Nivel 3	03: sacadas mioclónicas o apraxia de apertura parpebral	P2: más de dos pasos hacia atrás en el test del empujón en 3 años	A3: parkinsonismo tremórico y/o asimétrico y/o sensible a L-Dopa	C3: síndrome corticobasal

(*) Se entiende pobre respuesta a L-Dopa si los signos motores no muestran marcada mejoría ante un intento terapéutico con carbidopa-levodopa 25/250 3 veces /día o si el efecto es transitorio (menos de 1 año).

Tabla IX. Criterios de soporte

SÍNTOMAS CLÍNICOS	HALLAZGOS DE IMAGEN
CL1: resistencia a L-Dopa	IM1: atrofia mesencefálica
CL2: disartria espástica/hipocinética	IM2: evidencia de degeneración dopaminérgica postsináptica estriatal (*)
CL3: disfagia	
CL4: fotofobia	

(*) Demostrado por IBMZ-SPECT o (18F)-DMFP-PET.



Mediante la combinación de estos criterios se establece el diagnóstico de PSP y sus variantes clínicas, con 4 niveles de certeza (**tabla X**).

Tabla X. Diagnóstico de PSP variantes clínicas, con niveles de certeza			
CERTEZA DIAGNÓSTICA	GRADO DE FIABILIDAD	COMBINACIONES	FORMA CLÍNICA
PSP DEFINIDA	Patrón oro	Diagnostico neuropatológicos	Cualquier forma clínica
PSP PROBABLE	Muy específicos, pocos sensibles	(01 o 02) + (P1 o P2) (01 o 02) + A1 (01 o 02) + (A2 o A3) (01 o 02) + C2	PSP por S. Richardson PSP/congelación marcha PSP/parkinsonismo PSP/presentación frontal
PSP POSIBLE	Más sensibles Menos específicos	01 02 + P3 A1 (01 o 02) + C1 (01 o 02) + C3	PSP/predominio ocular (posible) PSP por S. Richardson (posible) PSP/predominio afásico (*) PSP/predominio Sy cortico basal (*)
SUGESTIVO DE PSP	No lo suficientemente "fiabiles" para PSP posible o probable (**)	02 o 03 P1 o P2 03 + (P2 o P3) (A2 o A3) + (O3, P1, P2, C1, C2, CL1, CL2, CL3 o CL4) C1 C2 + (O3 o P3) C3	Sugestivo de PSP/ predominio ocular Sugestivo de PSP/ predominio inestabilidad p. Sugestivo de PSP por S. Richardson Sugestivo de PSP/ Parkinsonismo Sugestivo de PSP/ predominio afasico Sugestivo de PSP/ presentación frontal Sugestivo de PSP/ predominio Sy cortico basal

(*) Complejo sintomático compatible con taupatía 4R: PSP o DCB indistintamente.

(**) Constituido por cuadros clínicos con síntomas sutiles que pueden ser síntomas iniciales de PSP, pero también de otras entidades degenerativas, en espera de confirmación diagnóstica de una enfermedad concreta en función de evolución.

Recomendaciones

- Se recomienda utilizar los criterios CDPSP-MDSC de 2017 para el diagnóstico de PSP.
- Los pacientes con diagnóstico de PSP probable, dada la alta especificidad de este nivel, aparte del tratamiento asistencial normalizado, serían susceptibles de inclusión en estudios terapéuticos o biológicos.
- Los pacientes con diagnóstico de PSP posible deberían ser seguidos para evidenciar la posible aparición de síntomas/signos que aumenten la certeza diagnóstica a un nivel de probable y, aparte del tratamiento asistencial normalizado, serían susceptibles de inclusión en estudios epidemiológicos.
- Los pacientes con cuadros clínicos “sugestivos” de PSP presentan síntomas sutiles que pueden ser síntomas iniciales de PSP, pero también de otras entidades degenerativas, en espera de confirmación diagnóstica de una enfermedad concreta en función de evolución.
- Se recomienda considerar hallazgos en neuroimagen estructural, como el “signo del colibrí o del pingüino”, es decir, atrofia mesencefálica prominente con relativa preservación del puente, así como despigmentación de la sustancia negra y *locus coeruleus* o en neuroimagen funcional, como alteración en la transmisión dopaminérgica nigroestriada (en especial alteración estriatal post-sináptica) como apoyo diagnóstico de PSP.
- Se recomienda hacer un ensayo terapéutico con terapia dopaminérgica a pesar de que su eficacia es menor que en la enfermedad de Parkinson idiopática, así como intervenciones no farmacológicas por equipos multidisciplinares.

4.6. NEUROPATOLOGÍA DE LAS DEGENERACIONES LOBULARES FRONTOTEMPORALES

Ellen Gelpi

RESUMEN DE LA EVIDENCIA

El estudio neuropatológico *post mortem* de las demencias frontotemporales en cualquiera de sus manifestaciones clínicas puede aportar una información muy valiosa sobre las alteraciones morfológicas subyacentes a este grupo de enfermedades. Hoy por hoy, sigue siendo el patrón oro para el diagnóstico definitivo de gran parte de las enfermedades neurodegenerativas. Aparte de la finalidad diagnóstica, en caso de donaciones, el estudio *post mortem* proporciona una fuente de tejido nervioso a disposición de la investigación biomédica clínica, básica y/o traslacional encaminada a la búsqueda de mecanismos moleculares y vías biológicas implicados en el proceso neurodegenerativo.

El concepto de DLFT implica una pérdida de volumen del lóbulo frontal y temporal en forma de atrofia cortical y subcortical debido a una pérdida de neuronas, de sus sinapsis y arborizaciones dendríticas. A nivel histológico, es muy característica la afectación laminar superficial con microespongiosis o microvacuolización de las capas corticales superficiales, debido a la pérdida neuronal de las láminas II y III. Estas alteraciones microscópicas están asociadas a una proliferación de células astrogiales y a una activación de la microglía en corteza cerebral (gliosis). Esta última es la que actualmente se considera la célula implicada en la neuroinflamación, ya que libera una serie de citoquinas e interleucinas que en exceso o desequilibradas pueden llegar a ser nocivas para el tejido. La sustancia blanca subyacente, por la que transcurren los axones, también se ve afectada en fases más avanzadas de la enfermedad por la degeneración axonal secundaria a la afectación neuronal.

Desde un punto de vista molecular, las DLFT se clasifican según el concepto actual de proteinopatías, es decir, basándose en la identificación de acúmulos anormales de proteínas mal plegadas en las neuronas o células gliales, en regiones anatómicas especialmente vulnerables⁷⁰. La técnica habitualmente utilizada para fines diagnósticos es la inmunohistoquímica sobre secciones de tejido de 5-10 micras de grosor. En ellas, se aplica un anticuerpo específico contra el péptido de interés y, en caso de existir, se visualiza la reacción antígeno-anticuerpo con un colorante o cromógeno. Así, hablamos de DLFT-tau o taupatías, cuando la proteína anormalmente acumulada es la proteína tau asociada a microtúbulos (MAPT), de DLFT-TDP o TDP43 protei-

nopatías, cuando se trata de la proteína *transactive response DNA binding protein* de un peso molecular de 43 kD (TDP43), de DLFT-FET, cuando la familia de proteínas FET incluyendo la proteína *fused in sarcoma* (FUS), sarcoma de Ewing (EWS) o *TBP associated factor 15* (TAF15) es la acumulada.

Dentro de las DLFT-tau se incluyen actualmente la enfermedad de Pick, taupatía de 3 repeticiones por excelencia y, entre las taupatías de 4 repeticiones, la PSP, la DCB, la enfermedad por gránulos argirófilos (AgD), la taupatía globular glial (GGT) y las causadas por mutaciones en el gen MAPT⁷¹. La lesión histopatológica característica de la enfermedad de Pick son los *cuerpos de Pick*, inclusiones citoplasmáticas azuladas y relativamente homogéneas, del tamaño del núcleo o mayores, bien visibles en las neuronas granulares del giro dentado del hipocampo y neuronas del lóbulo temporal y frontal, entre otras. Se detectan también inclusiones tau positivas en astrocitos y en células oligodendrogliales en sustancia blanca, en forma de pequeñas inclusiones esféricas. Esta patología está compuesta por isoformas tau de 3 repeticiones. En la PSP encontramos pequeños ovillos neurofibrilares en neuronas corticales superficiales, grandes ovillos globosos en ganglios basales y núcleos troncoencefálicos como el *locus coeruleus* y rafe, con abundantes preovillos en la base pontina. Es característica la patología astrogliar en forma de astrocitos en penacho o *tufted astrocytes* y oligodendroglial en forma de *coiled bodies*. La patología subcortical suele ser más marcada que la cortical y se afecta característicamente el n. caudado, el n. subtalámico, el tronco del encéfalo incluyendo la sustancia negra y el *locus coeruleus*, y frecuentemente el n. dentado del cerebelo que muestra una degeneración grumosa de sus neuronas. A diferencia de la enfermedad de Pick, esta patología está compuesta por isoformas tau de 4 repeticiones. En la DCB encontramos como lesión diagnóstica la *placa astrocítica* en áreas corticales, junto a *coiled bodies* y marcada afectación de tractos de sustancia blanca con abundantes procesos tau positivos. La afectación neuronal se caracteriza por ovillos neurofibrilares pequeños y frecuentes *pretangles*, y ovillos neurofibrilares en tronco del encéfalo con afectación de la sustancia negra. La patología en la enfermedad por gránulos argirófilos puede estar limitada a la región temporal medial o extenderse hacia áreas corticales y tronco del encéfalo. Histológicamente, se caracteriza por la presencia de los gránulos argirófilos en tinciones de plata, que son tau positivos en tinciones inmunohistoquímicas. Se asocian neuronas balonzadas en amígdala y cíngulo y a patología glial con *astrocitos ramificados* y *coiled bodies* en región temporal medial⁷². Otra taupatía de 4 repeticiones es la taupatía globular glial (GGT)⁷³, que muestra una marcada afectación difusa de la sustancia blanca y de la unión corticosubcortical y que está predominada por *inclusiones globulares* en astrocitos y oligodendrocitos. Puede presentarse clínicamente como DFT, PSP y/o enfermedad de motoneurona.

Las TDP proteinopatías se subclasifican en cuatro tipos en función de la densidad de inclusiones neuronales citoplasmáticas inmunorreactivas para TDP43, de neuritas distróficas, de inclusiones intranucleares redondas o lanceoladas en forma de ojo



de gato, y de su distribución a través de las distintas capas corticales en orden de frecuencia en tipo A, B, C y D^{74,75}.

El grupo menos frecuente de las DLFT es el constituido por acúmulos de proteína FUS o proteínas de la familia FET. Están incluidas la enfermedad por acúmulo de filamentos neuronales intermedios (NIFID), la enfermedad por inclusiones basófilas (BIBD), y la DLFT atípica, caracterizada por frecuentes inclusiones nucleares vermiciformes FUS+.

En casos de *expansión de C9orf72*, a parte de un número variable de inclusiones de proteína TDP43, es muy característico y altamente predictivo de la mutación hallar pequeñas inclusiones ubiquitina/p62 positivas en neuronas granulares del giro dentado del hipocampo y del córtex cerebeloso, así como en neuronas piramidales hipocampales y frontotemporales⁷⁶. Estas inclusiones están compuestas por repeticiones dipéptidos (DPR). En mutaciones del gen de la *progranulina* se observan frecuentes inclusiones intranucleares de proteína TDP43 en forma de ojo de gato en región frontotemporal y sistema límbico. En mutaciones del gen MAPT, la patología tau es generalmente extraordinariamente extensa y, según la mutación, puede presentar fenotipos morfológicos mixtos y generalmente atípicos de otras taupatías esporádicas; puede estar constituida por isoformas tau exclusivamente 4R, 3R o ambas.

En un porcentaje no desdeñable de cuadros clínicos de DFT, el sustrato neuropatológico es una EA. En estos casos, se deberán aplicar los criterios de consenso del National Institute of Aging-Alzheimer Association⁷⁷. Se requiere el estudio histológico de áreas corticales, ganglios basales, amígdala, hipocampo, mesencéfalo, protuberancia y bulbo, y la realización de tinciones inmunohistoquímicas con anticuerpos dirigidos contra β -amiloide, tau hiperfosforilada, α -sinucleína y proteína TDP43. La patología neurofibrilar tau positiva se clasificará según los estadios de Braak (I-I transentorrinal, III-IV límbico o V-VI neocortical), las placas neuríticas según criterios de CERAD haciendo una valoración semicuantitativa de su densidad en córtex frontal, temporal o parietal (escasas, moderadas, frecuentes) y la extensión de los depósitos de β -amiloide, independientemente de si se trata de placas maduras o depósitos difusos, se valorará según las fases de Thal (1-áreas corticales, 2-sistema límbico, 3-ganglios basales, 5-tronco del encéfalo y 6-cerebelo). Estas tres evaluaciones permiten establecer un grado de gravedad o carga de la patología (baja, intermedia, alta), que se reflejará en un grado ABC ("A" de fases de amiloide, "B" de estadios de Braak, "C" de criterios de CERAD). Asimismo, se valorará la presencia de angiopatía amiloidea, de cuerpos de Lewy concomitantes, de esclerosis hipocampal y de lesiones parenquimatosas vasculares, factores que también pueden contribuir al deterioro cognitivo.

Recomendación

- Se recomienda la utilización de la nomenclatura de consenso de Mackenzie *et al.* de 2010⁷⁵ para la clasificación neuropatológica de pacientes con degeneración lobular frontotemporal (**fig. 1**).

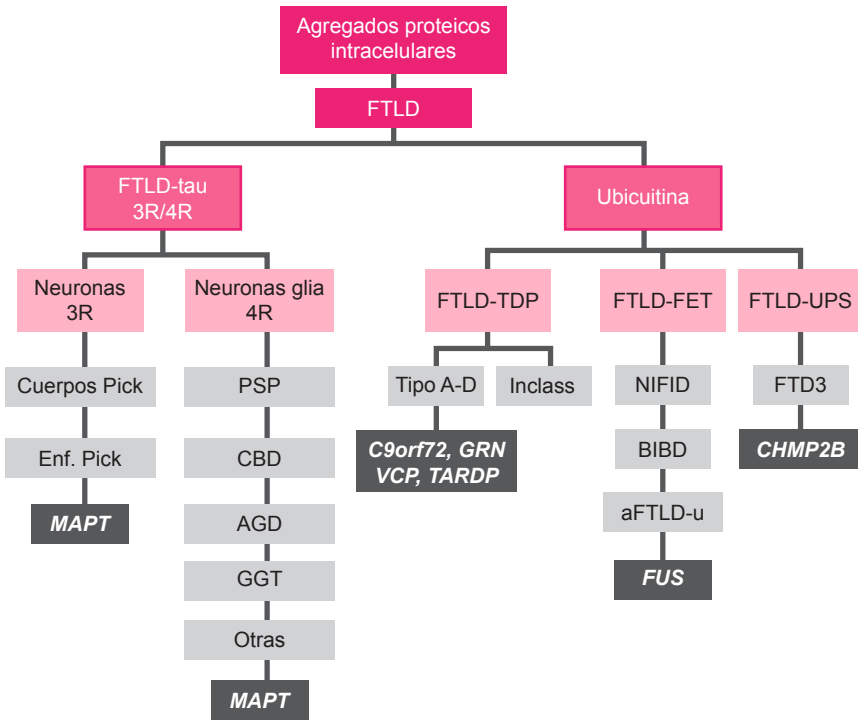


Figura 1. Agregados proteicos intracelulares.

4.7. ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO EN LA DEMENCIA FRONTOTEMPORAL

Norberto Rodríguez

RESUMEN DE LA EVIDENCIA

La DFT es una entidad heterogénea que carece de tratamiento específico y cuyo abordaje es sintomático y dirigido al control de los trastornos conductuales. La ausencia de indicación específica obliga al uso de fármacos fuera de ficha técnica y tampoco se dispone de ensayos clínicos robustos que permitan establecer recomendaciones con un alto grado de evidencia. Esta situación, unida a las características propias de los pacientes con DFT, como la falta de adherencia terapéutica, obligan al diseño de estrategias personalizadas para cada caso y al seguimiento estrecho para evaluar la eficacia y detectar precozmente la aparición de efectos adversos⁷⁸.

ESTRATEGIAS FARMACOLÓGICAS PARA EL MANEJO CONDUCTUAL EN DLFT

En este apartado nos referiremos al manejo farmacológico de los síntomas conductuales en la DFT, independientemente de que el fenotipo sea conductual o del lenguaje. Hay que tener en cuenta que los trastornos conductuales son más frecuentes y más graves en la DFTvc y en la variante semántica de APP, que en la variante no fluente o agramatical de APP. La mayor parte de los fármacos utilizados han tenido su racionalidad en el conocimiento de los déficits neuroquímicos asociados a la DFT, particularmente de serotonina y dopamina⁷⁹.

Se ha demostrado que en los pacientes con DFT hay una afectación selectiva del sistema serotoninérgico. Un ensayo clínico y un estudio abierto comunicaron la eficacia de la trazodona para el tratamiento de la irritabilidad, la agitación, la depresión y el trastorno alimentario, pero es posible que haya que alcanzar dosis de 300 mg al día para obtener una respuesta satisfactoria⁸⁰. El efecto adverso más frecuente y que puede ser limitante fue la somnolencia. Los ISRS también son fármacos útiles especialmente para el control de la irritabilidad, la depresión y la desinhibición. Estudios abiertos reportaron la utilidad del citalopram⁸¹, sin embargo, las dosis necesarias fueron de 40 mg/día, lo que supone una limitación para su uso por el riesgo de prolongación del QT, particularmente en los mayores de 65 años. Dos estudios abiertos comunicaron la eficacia de la sertralina y la fluvoxamina, para el control de

las estereotipias, de los síntomas obsesivos y de los comportamientos repetitivos^{82,83}. No hay trabajos que hayan evaluado la eficacia de los nuevos antidepresivos con acción dual.

El tratamiento con antipsicóticos no se ha evaluado de manera controlada y sólo se ha publicado un estudio abierto con olanzapina que comunicó una mejoría de la irritabilidad y la agitación, aunque en una magnitud similar a la demostrada para los ISRS⁸⁴. Otras referencias en la literatura recogen casos aislados con respuesta satisfactoria a risperidona, aripiprazol y quetiapina para el control de síntomas delirantes o compulsivos, y como apoyo a las estrategias de reeducación en el síndrome de Diógenes. Los brotes de agresividad y violencia son particularmente frecuentes en la DFT y pueden desencadenar situaciones de riesgo para el paciente y su entorno. Estos comportamientos pueden ser resistentes a la modificación con estrategias conductuales, por lo que es necesario recurrir a medidas farmacológicas para limitar el riesgo de daños⁸⁴. Posiblemente, el uso de antipsicóticos deba limitarse a estas situaciones una vez que hayan fracasado las estrategias conductuales y el tratamiento con antidepresivos. Hay que tener en cuenta el riesgo de efectos extrapiramidales y de la mortalidad asociada en su uso para la demencia. Debería limitarse las dosis a la mínima eficaz y el tiempo de administración y usar preferiblemente antipsicóticos atípicos, especialmente aquellos con menos efectos extrapiramidales como la quetiapina⁸⁴. No se ha evaluado el uso de formulaciones *depot* como estrategia para asegurar el cumplimiento terapéutico, aunque la opinión de expertos desaconseja su uso. No hay trabajos sobre el uso de medicación encubierta sin el conocimiento del paciente.

Respecto a uso de fármacos inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACE), un ensayo abierto con rivastigmina comunicó un beneficio en las funciones ejecutivas frente al placebo, sin empeoramiento de los síntomas conductuales. Otros dos estudios con donepezilo y galantamina no consiguieron demostrar eficacia. En el estudio con donepezilo, además, un subgrupo de pacientes sufrió un empeoramiento en la conducta. En este sentido, la mayoría de los autores coinciden en que no está recomendado el uso de IACE en DFT⁸⁵. En un estudio con galantamina se comunicó como efecto positivo la estabilización del subgrupo de pacientes con APPn^{f86}.

La memantina ha sido estudiada con resultados negativos en dos ensayos controlados. No hubo diferencias en cognición, ni en conducta, ni en las subescalas relacionadas con el lenguaje^{87,88}. Aunque un metanálisis de ambos ensayos comunicó una mejoría modesta en la escala de impresión clínica, no puede recomendarse su uso en pacientes con DFT.

Dos pequeños estudios con diseño cruzado exploraron el tratamiento con fármacos estimulantes. Uno evaluó el tratamiento con dextroanfetamina y comunicó una mejoría de la desinhibición y la apatía. En el otro estudio, el metilfenidato mejoró la toma de decisiones en la ejecución del Cambridge Gamble Task⁸⁹. Sin embargo,



recomendaciones basadas en opinión de expertos desaconsejan el uso de estimulantes por el riesgo de *delirium*^{86,89}.

Dada la frecuencia de síntomas parkinsonianos en los pacientes con DFT, puede realizarse una prueba con levodopa, aunque lo más probable es que no haya respuesta o que ésta sea transitoria. Debe vigilarse la posible aparición de psicosis como efecto adverso o el empeoramiento de los síntomas conductuales⁸⁴.

Se ha comunicado que el tratamiento con antiandrógenos puede ser útil para el control del comportamiento sexual aberrante, especialmente si ha fracasado el tratamiento con antidepresivos⁹⁰.

La oxitocina es un fármaco en investigación del que se han comunicado dos ensayos preliminares⁹¹. El primero comunicó mejoría en el NPI y en una tarea de reconocimiento de caras después de una dosis aislada. El segundo fue un estudio piloto para determinación de dosis y comunicó una tendencia positiva en el NPI, particularmente en la apatía; sin embargo, empeoró el comportamiento sexual en el 31 % de los pacientes.

Un ensayo con diseño cruzado en un grupo pequeño de pacientes al que se suministró un complejo nutracéutico (*fortasyn connet*) comunicó una reducción de los síntomas conductuales y la mejoría de una prueba relacionada con la teoría de la mente, sin bien los resultados parecen difícilmente extrapolables a la población de DFT habitual, dado que los sujetos seleccionados se habían de encontrar en fases muy iniciales y con alta educación formal⁹².

ESTRATEGIAS NO FARMACOLÓGICAS PARA EL CONTROL CONDUCTUAL EN DLFT

Aunque se ha propuesto que las terapias no farmacológicas pueden ser idóneas para el manejo conductual de los pacientes, las recomendaciones disponibles se basan en comunicaciones de casos aislados, series de casos y opiniones de expertos. Se han propuesto, entre otras: estrategias de modificación del entorno, como la adecuación de los estímulos ambientales, la retirada de elementos que pueden originar situaciones de riesgo como las tarjetas de crédito o las llaves del coche, o la provisión de actividades estructuradas, particularmente en casos con apatía⁹³. Como técnicas de manejo conductual se han propuesto estrategias de sustitución que pueden ser útiles para el manejo de los síntomas compulsivos y las técnicas de distracción para redirigir la atención del paciente⁹⁴. También se ha propuesto un modelo de interacción entre el cuidador y el paciente basado en el reconocimiento del antecedente, el comportamiento disruptivo al que da lugar y la consecuencia de dicho comportamiento (modelo ABC). Sin embargo, se carece de estudios de calidad metodológica para la evaluación del efecto de estas estrategias en pacientes con DLFT.

ESTRATEGIAS NO FARMACOLÓGICAS PARA TRASTORNOS DEL LENGUAJE EN DLFT

No hay estudios que hayan evaluado de manera amplia y controlada la utilidad de la intervención del lenguaje en los pacientes con afasia primaria progresiva, y las comunicaciones en la literatura proceden de casos aislados o pequeñas series⁹⁵. La evidencia disponible sugiere que una intervención precoz sobre el lenguaje podría mejorar el acceso al vocabulario y el número de palabras obtenidas en las tareas de denominación. Sin embargo, no hay evidencia disponible que demuestre que estos beneficios se puedan generalizar a estímulos no entrenados o que se mantengan en el tiempo. Tampoco se ha establecido cuál es la frecuencia o duración idóneas de las sesiones. Algunos trabajos sugieren que las técnicas de estimulación transcraneal podrían potenciar los beneficios de la intervención sobre el lenguaje⁹⁵.

Recomendaciones

- Actualmente no hay evidencia de que ningún tratamiento pueda modificar el curso de la DLFT.
- Aunque se carece de evidencia robusta, se recomienda el uso ISRS y la trazodona para el control de síntomas conductuales como irritabilidad, la agitación, la depresión, el trastorno alimentario y la desinhibición, si bien se ha de tener en cuenta que se pueden necesitar dosis altas, con potenciales efectos secundarios relevantes, para lograr este efecto.
- En la medida de lo posible, debe limitarse el empleo de antipsicóticos, reservando su uso para el control de la agresividad. Los fármacos más recomendables son los antipsicóticos atípicos, con pocos efectos antidopaminérgicos como quetiapina o la olanzapina.
- Como regla general, no puede recomendarse el uso de IACE para el tratamiento de la DLFT; sin embargo, podría considerarse su uso en aquellos pacientes en los que presenten un fenotipo de APP, variante logopélica, o de síndrome corticobasal y que haya dudas diagnósticas de posible patología tipo Alzheimer subyacente, particularmente si hay afectación de la memoria episódica.
- No se recomienda el uso de memantina en pacientes con DFT.
- En el momento actual, no pueden recomendarse otros fármacos como los estimulantes del SNC, la oxitocina o complejos nutracéuticos en el tratamiento de DFT.
- Se recomienda plantear estrategias de intervención logopédica en pacientes con APP en fases iniciales de la enfermedad con el objetivo de mejorar el acceso léxico y maximizar las capacidades lingüísticas preservadas.



Bibliografía

1. Bang J, Spina S, Miller BL. Frontotemporal dementia. *Lancet*. 2015; 386(10004): 1672-82.
2. Diehl-Schmid J, Onur OA, Kuhn J, Gruppe T, Drzezga A. Imaging frontotemporal lobar degeneration. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2014; 14: 489.
3. Burrell JR, Halliday GM, Kril JJ, Ittner LM, Götz J, Kiernan MC, et al. The frontotemporal dementia-motor neuron disease continuum. *Lancet*. 2016; 388: 919-31.
4. Josephs KA, Whitwell JL, Weigand SD, Senjem ML, Boeve BF, Knopman DS, et al. Predicting functional decline in behavioural variant frontotemporal dementia. *Brain*. 2011; 134: 432-48.
5. Piguet O, Hornberger M, Mioshi E, Hodges JR. Behavioural-variant frontotemporal dementia: diagnosis, clinical staging, and management. *Lancet Neurol*. 2011; 10(2): 162-72.
6. Sieben A, van Langenhove T, Engelborghs S, Martin JJ, Boon P, Cras P, et al. The genetics and neuropathology of frontotemporal lobar degeneration. *Acta neuropathologica*. 2012; 124(3): 353-72.
7. Mioshi E, Hsieh S, Savage S, Hornberger M, Hodges JR. Clinical staging and disease progression in frontotemporal dementia. *Neurology*. 2010; 74(20): 1591-7.
8. Turró-Garriga O, Hermoso C, Olives J, Mioshi E, Pelegrín C, Olivera J, et al. Adaptation and validation of a Spanish-language version of the Frontotemporal Dementia Rating Scale (FTD-FRS). *Neurologia*. 2016 Feb 11. pii: S0213-4853(16)00005-0. doi:10.1016/j.nrl.2015.12.004. [Epub ahead of print]
9. Whitwell JL, Przybelski SA, Weigand SD, Ivnik RJ, Vemuri P, Gunter JL, et al. Distinct anatomical subtypes of the behavioural variant of frontotemporal dementia: a cluster analysis study. *Brain*. 2009; 132(Pt 11): 2932-46.
10. De Jesus-Hernandez M, Mackenzie IR, Boeve BF, Boxer AL, Baker M, Rutherford NJ, et al. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron*. 2011; 72(2): 245-56.
11. Renton AE, Majounie E, Waite A, Simón-Sánchez J, Rollinson S, Gibbs JR, et al. A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD. *Neuron*. 2011; 72(2): 257-68.
12. Wood EM, Falcone D, Suh E, Irwin DJ, Chen-Plotkin AS, Lee EB, et al. Development and validation of pedigree classification criteria for frontotemporal lobar degeneration. *JAMA Neurol*. 2013; 70(11): 1411-7.
13. Rademakers R, Neumann M, Mackenzie IR. Advances in understanding the molecular basis of frontotemporal dementia. *Nat Rev Neurol*. 2012; 8(8): 423-34. doi: 10.1038/nrneurol.2012.117. Epub 2012 Jun 26.
14. The Lund and Manchester Groups. Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994; 57(4): 416-8.
15. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*. 1998; 51(6): 1546-54.

16. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez 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.
17. Balasa M, Gelpi E, Martín I, Antonell A, Rey MJ, Grau-Rivera O, et al. Diagnostic accuracy of behavioral variant frontotemporal dementia consortium criteria (FTDC) in a clinicopathological cohort. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2015; 41(7): 882-92.
18. Mesulam MM. Primary progressive aphasia and the language network: the 2013 H. Houston Merrit Lecture. *Neurology*. 2013; 81: 456-62.
19. Gorno-Tempini ML, Hillis A, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa SF, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*. 2011; 76: 1006-14.
20. Harris JM, Jones M. Pathology in primary progressive aphasia syndromes. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2014; 14: 466.
21. Whitwell JL, Duffy JR, Strand EA, Machulda MM, Senjem ML, Schwarz CG, et al. Clinical and neuroimaging biomarkers of amyloid-negative logopenic primary progressive aphasia. *Brain Lang*. 2015; 142: 45-53.
22. Sajjadi SA, Patterson K, Arnold RJ, Watson PC, Nestor PJ. Primary progressive aphasia. A tale of two syndromes and the rest. *Neurology*. 2012; 78: 1670-7.
23. Arbizu J, García-Ribas G, Carrió I, Garrastachu P, Martínez-Lage P, Molinuevo JL. Recomendaciones para la utilización de biomarcadores de imagen PET en el proceso diagnóstico de las enfermedades neurodegenerativas que cursan con demencia: documento de consenso SEMNIM y SEN. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2015; 34: 303-13.
24. Matias-Guiu JA, Cabrera-Martín MN, García-Ramos R, Moreno-Ramos T, Valles-Salgado M, Carreras JL, et al. Evaluation of the new consensus criteria for the diagnosis of primary progressive aphasia using fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Dement and Geriatr Cogn Disord*. 2014; 38: 147-52.
25. Gil-Navarro S, Lladó A, Rami L, Castellví M, Bosch B, Bargalló N, et al. Neuroimaging and biochemical markers in the three variants of primary progressive aphasia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2013; 35(1-2): 106-17.
26. Rebeiz JJ, Kolodny EH, Richardson EP Jr. Corticodentatonigral degeneration with neuronal achromasia: a progressive disorder of late adult life. *Trans Am Neurol Assoc*. 1967; 92: 23-6.
27. Shelley BP, Hodges JR, Kipps CM, Xuereb JH, Bak TH. Is the pathology of corticobasal syndrome predictable in life?. *Mov Disord*. 2009; 24: 1593-9.
28. Lee SE, Rabinovici GD, Mayo MC, Wilson SM, Seeley WW, DeArmond SJ, et al. Clinicopathological correlations in corticobasal degeneration. *Ann Neurol*. 2011; 70: 237-40.
29. Togasaki DM, Tanner CM. Epidemiologic aspects. *Adv Neurol*. 2000; 82: 53-9.
30. Murray R, Neumann M, Forman MS, Farmer J, Massimo L, Rice A, et al. Cognitive and motor assessment in autopsy proven corticobasal degeneration. *Neurology*. 2007; 68: 1274-83.
31. Wenning GK, Litvan I, Jankovic J, Granata R, Mangone CA, McKee A, et al. Natural history and survival of 14 patients of corticobasal degeneration confirmed at post-mortem examination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998; 64: 184-9.



32. DePold Hohler A, Ransom BR, Chun MR, Thröster AI, Samii AA. The youngest reported case of corticobasal degeneration. *Parkinsonism Relat Disord.* 2003; 10: 47-50.
33. Schneider JA, Watts RL, Gearing M, Bretner RP, Mirra RS. Corticobasal degeneration: neuropathologic and clinical heterogeneity. *Neurology.* 1997; 48: 959-69.9.
34. Feany MB, Mattiace LA, Dickson DW. Neuropathologic overlap of progressive supranuclear palsy, Pick's disease and corticobasal degeneration. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1996; 55: 53-67.
35. Schofield EC, Caine D, Kril JJ, Cordato NJ, Halliday GM. Staging disease severity in movement disorder tauopathies brain atrophy separates progressive supranuclear palsy from corticobasal degeneration. *Mov Disord.* 2005; 20: 34-9.
36. Liu F, Gong CX. Tau exon 10 alternative splicing and tauopathies. *Mol Neurodegener.* 2008; 3: 8.
37. Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, Bak TA, Bhatia KP, Boroni B, et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology.* 2013; 80: 496-503.
38. Steele JC, Richardson JC, Olszewski J. Progressive supranuclear palsy. A heterogeneous degeneration involving the brainstem, basal ganglia and cerebellum with vertical gaze and pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia. *Arch Neurology.* 1964; 10: 333-59.
39. Albert ML, Feldman RG, Willis AL. The "subcortical dementia" of progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1974; 37: 121-30.
40. Pillon B, Dubois B, Ploska A, Agid Y. Severity and specificity of cognitive impairment in Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's diseases and progressive supranuclear palsy. *Neurology.* 1991; 41: 634-43.
41. Daniel SE, de Bruin VM, Lees AJ. The clinical and pathological spectrum of Steele-Richardson-Olszewski syndrome (progressive supranuclear palsy): a reappraisal. *Brain.* 1995; 118: 759-70.
42. Dubois B, Pillon B, Legault F, Agid Y, Lhermitte F. Slowing of cognitive processing in progressive supranuclear palsy. *Arch Neurol.* 1988; 45: 1194-9.
43. Pillon B, Blin J, Vidailhet M, Deweer B, Sirigu A, Dubois B, et al. The neuropsychological pattern of corticobasal degeneration: comparison with progressive supranuclear palsy and Alzheimer's disease. *Neurology.* 1995; 45: 1477-83.
44. Paviour DC, Winterburn D, Simmonds S, Burgess G, Wilkinson L, Fox NC, et al. Can the frontal assessment battery (FAB) differentiate bradykinetic rigid syndromes? Relation of the FAB to formal neuropsychological testing. *Neurocase.* 2005; 11: 274-82.
45. Bak TH, Caine D, Hearn VC, Hodges JR. Visuospatial functions in atypical parkinsonian syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006; 77: 454-6
46. Litvan I, Mega MS, Cummings JL, Fairbanks L. Neuropsychiatric aspects of progressive supranuclear palsy. *Neurology.* 1996; 47: 1184-9.
47. Josephs KA, Boeve BF, Duffy JR, Smith GE, Knopman DS, Parisi JE, et al. Atypical progressive supranuclear palsy underlying progressive apraxia of speech and nonfluent aphasia. *Neurocase.* 2005; 11: 283-96
48. Josephs KA, Duffy JR. Apraxia of speech and nonfluent aphasia: a new clinical marker for corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. *Current Opinion in Neurology.* 2008; 21: 688-92.

49. Leiguarda RC, Pramstaller PP, Merello M, Starkstein S, Lees AJ, Marsden CD. Apraxia in Parkinson's disease, progressive supranuclear palsy, multiple system atrophy and neuroleptic-induced parkinsonism. *Brain*. 1997; 120: 75-90.
50. Boeve BF, Maraganore DM, Parisi JE, Ahlskog JE, Graff-Radford N, Caselli RJ, et al. Pathologic heterogeneity in clinically diagnosed corticobasal degeneration. *Neurology*. 1999; 53: 795-800.
51. Ling H, O'Sullivan S, Holton JL, Revesz T. Does corticobasal degeneration exist?. A clinicopathological re-evaluation. *Brain*. 2010; 133: 2045-57.
52. Bower JH, Maraganore DM, Mc Donnell SK, Rocca WA. Incidence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy in Olmsted County, Minnesota, 1976 to 1990. *Neurology*. 1997; 49: 1284-8.
53. Oshrag A, Ben Shlomo Y, Quinn NP. Prevalence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: a cross sectional study. *Lancet* 1999; 354: 1771-5.
54. Nath U, Ben-Shlomo Y, Thomson RG, Morris HR, Wood NW, Lees AJ, et al. The prevalence of progressive supranuclear palsy (Steele - Richardson - Olszewski syndrome) in the UK. *Brain*. 2001; 124: 1438-49.
55. Kawashima M, Miyake M, Kusumi M, Adachi Y, Nakashima K. Prevalence of progressive supranuclear palsy in Yonago, Japan. *Mov Disord* 2004; 19: 1239-40.
56. Wenning GK, Litvan I, Tolosa E. Milestones in atypical secondary parkinsonism. *Mov Disord*. 2011; 26: 1083-95.
57. Golbe LI, Rubin RS, Cody RP, Belsh JM, Duvoisin RC, Grosman C, et al. Follow-up study of risk factors in progressive supranuclear palsy. *Neurology*. 1996; 47: 148-54.
58. Caparros-Lefebvre D, Golbe LI, Deramecourt V, Maunage CA, Huin V, Buee-Scherrer V, et al. A geographical cluster of progressive supranuclear palsy in northern France. *Neurology*. 2015; 85: 1923-30.
59. Donker Kaat L, Boon AJ, Azmani A, Kamphorst W, Breteleur MM, Anar B, et al. Familial aggregation of parkinsonism in progressive supranuclear palsy. *Neurology*. 2009; 73: 98-105.
60. Pittman AM, Myers AJ, Abou-Sleiman P, Fung HC, Kaleem M, Marlowe L, et al. Linkage disequilibrium fine mapping and haplotype association analysis of the tau gene in progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *J Med Genet*. 2005; 42: 837-46.
61. Baker KB, Montgomery EB Jr. Performance of the PD test battery by relatives of patients with progressive supranuclear palsy. *Neurology*. 2001; 56: 25-30.
62. Tsuboi Y, Slowinski J, Josephs KA, Honer WG, Wszolek ZK, Dickson DW. Atrophy of superior cerebellar peduncle in progressive supranuclear palsy. *Neurology*. 2003; 60: 1766-9.
63. Hauw JJ, Daniel SE, Dickson D, Horoupian DS, Jellinger K, Lantos PL, et al. Preliminary NINDS neuropathologic criteria for Steele - Richardson - Olszewski syndrome (progressive supranuclear palsy). *Neurology*. 1994; 44: 2015 - 9.
64. Takahashi M, Weidenheim KM, Dickson DW, Ksiezak-Reding H. Morphological and biochemical correlations of abnormal tau filaments in progressive supranuclear palsy. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2002; 61: 33-45.



65. O'Sullivan SS, Massey LA, Williams DR. Clinical outcomes of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy. *Brain*. 2008; 131: 1362-72
66. Litvan I, Agid Y, Calne D, Campbell G, Dubois B, Duvoisin RC, et al. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele - Richardson - Olzewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop. *Neurology*. 1996; 47; 1-9.
67. Williams DR, Lees AJ. Progressive supranuclear palsy: clinicopathological concepts and diagnostic challenges. *Lancet Neurol*. 2009; 8: 270 -9.
68. Hassan A, Parisi JE, Josephs KA. Autopsy-proven progressive supranuclear palsy presenting as behavioral variant frontotemporal dementia. *Neurocase*. 2012; 18(6): 478-88.
69. Höglinger GU, Respondek G, Starnelou M, Kurz C, Josephs KA, Lang AE, et al. Clinical Diagnosis of Supranuclear Palsy: The Movement Disorder Society Criteria. *Mov Disord*. 2017; 32(6): 853-64. doi: 10.1002/mds.26987. Epub 2017 May 3.
70. Kovacs GG, Botond G, Budka H. Protein coding of neurodegenerative dementias: the neuropathological basis of biomarker diagnostics. *Acta Neuropathol*. 2010; 119: 389-408.
71. Kovacs GG. Invited review: Neuropathology of tauopathies: principles and practice. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2015; 41(1): 3-23.
72. Togo T, Sahara N, Yen SH, Cookson N, Ishizawa T, Hutton M, et al. Argyrophilic grain disease is a sporadic 4-repeat tauopathy. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2002; 61(6): 547-56.
73. Ahmed Z, Bigio EH, Budka H, Dickson DW, Ferrer I, Ghetti B, et al. Globular glial tauopathies (GGT): consensus recommendations. *Acta Neuropathol*. 2013; 126(4): 537-44.
74. Mackenzie IR, Neumann M, Bigio EH, Cairns NJ, Alafuzoff I, Kril J, et al. Nomenclature for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: consensus recommendations. *Acta Neuropathol*. 2009; 117: 15-18.
75. Mackenzie IR, Neumann M, Bigio EH, Cairns NJ, Alafuzoff I, Kril J, et al. Nomenclature and nosology for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: an update. *Acta Neuropathol*. 2010; 119(1): 1-4.
76. Al-Sarraj S, King A, Troakes C, Smith B, Maekawa S, Bodi I, et al. p62 positive, TDP-43 negative, neuronal cytoplasmic and intranuclear inclusions in the cerebellum and hippocampus define the pathology of C9orf72-linked FTLD and MND/ALS. *Acta Neuropathol*. 2011; 122(6): 691-702.
77. Montine TJ, Phelps CH, Beach TG, Bigio EH, Cairns NJ, Dickson DW, et al. National Institute on Aging; Alzheimer's Association. National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease: a practical approach. *Acta Neuropathol*. 2012; 123: 1-11.
78. Jicha GA, Nelson PT. Management of frontotemporal dementia: targeting symptom management in such a heterogeneous disease requires a wide range of therapeutic options. *Neurodegener Dis Mang*. 2011; 1(2): 141-56.
79. Alonso-Navarro H, Jabbour-Wadiah T, Ayuso-Peralta L, Jiménez-Jiménez FJ. Neuroquímica y neurofarmacología de la demencia frontotemporal. *Rev Neurol*. 2006; 42(9): 556-61.

80. Lebert F, Stekke W, Hasenbroekx C, Pasquier F. Frontotemporal Dementia: A randomised, controlled trial with Trazodone. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2004; 17(4): 355-9.
81. Herrmann N, Black SE, Chow T, Cappell J, Tang-Wai DF, Lanctot K. Serotonergic function and treatment of behavioral and psychological symptoms of frontotemporal dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2012; 20: 9.
82. Mendez MF, Shapira JS. The spectrum of recurrent thoughts and behaviors in frontotemporal dementia. *CNS Spectr*. 2008; 13(3): 202-8.
83. Ikeda M, Shigenobu K, Fukuhara R, Hokoishi K, Maki N, Nebu A, et al. Efficacy of fluvoxamine as a treatment for behavioral symptoms in frontotemporal lobar degeneration patients. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2004; 17: 117-21.
84. Jicha GA, Nelson PT. Management of frontotemporal dementia: targeting symptom management in such a heterogeneous disease requires a wide range of therapeutic options. *Neurodegener Dis Manag*. 2011; 1(2): 141-56.
85. Riedl L, Mackenzie IR, Forstl H, Kurz A, Diehl-Schmid J. Frontotemporal Lobar degeneration: current perspectives. *Neuropsychiatric Dis and Treat*. 2014; 10: 297-310.
86. Lee SE, Miller BL. Frontotemporal Dementia treatment. Uptodate 2016. Literature review current through Feb 2016.
87. 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: 149-56.
88. Kisi T, Matsunaga S, Iwata N. Memantine for the treatment of frontotemporal dementia: a meta-analysis. *Neuropsychiatric Dis Treat*. 2015; 11: 2883-5.
89. Nardell M, Tampi RR. Pharmacological treatments for frontotemporal dementias: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2014; 29(2): 123-32.
90. Cipriani G, Ulivi M, Danti S, Lucetti C, Nuti A. Sexual disinhibition and dementia. *Psychogeriatrics*. 2016; 16: 145-53.
91. Finger EC, MacKinley J, Blair M, Oliver LD, Jesso S, Tartaglia MC, et al. Oxytocin for frontotemporal dementia: a randomized dose-finding study of safety and tolerability. *Neurology*. 2015; 84(2): 174-81.
92. Pardini M, Serrati C, Guida S, Mattei C, Abate L, Massucco D, et al. Souvenaid reduces behavioral deficits and improves social cognition skills in frontotemporal dementia: a proof-of-concept study. *Neurodegener Dis*. 2015; 15(1): 58-62.
93. Barton C, Ketelle R, Merrilees J, Miller B. Non-pharmacological management of behavioral symptoms in Frontotemporal and other dementias. *Curr Neurol Neurosc Rep*. 2016; 16: 14.
94. Shinagawa S, Nakajima S, Plitman E, Graff-Guerrero A, Mimura M, Nakayama K, et al. Non-pharmacological management for patients with Frontotemporal Dementia. A systematic review. *J Alzheimers Dis*. 2015; 45(1): 283-93.
95. Tippett DC, Hillis AE, Tsapkini K. Treatment of Primary Progressive Aphasia. *Curr Treat Options Neurol*. 2015; 17(8): 362.

DETERIORO COGNITIVO VASCULAR

5

Editado por Sagrario Manzano y Raquel Manso



5.1. INTRODUCCIÓN. EPIDEMIOLOGÍA. SUBTIPOS DE DETERIORO COGNITIVO VASCULAR

Sagrario Manzano, Joan Bello, Raquel Manso

INTRODUCCIÓN

El término deterioro cognitivo vascular (DCV) comprende un grupo heterogéneo de entidades que ocasionan deterioro cognitivo debido a patología cerebrovascular. Su forma más grave, la demencia vascular (DV), es la segunda causa de demencia después de la enfermedad de Alzheimer (EA). Además, las enfermedades cerebrovasculares (ECV) constituyen un factor modificador de la expresión clínica del deterioro cognitivo causado por otros procesos como las enfermedades neurodegenerativas¹.

El concepto de DCV ha evolucionado en los últimos años. En 1974, Hachinski introduce el término demencia multiinfarto. Posteriormente, la generalización de las técnicas de neuroimagen condujeron a la apreciación de que la isquemia crónica de pequeño vaso (leucoaraiosis) sería la causa más frecuente de deterioro cognitivo de origen vascular^{1,2}. Los criterios diagnósticos de DV que proceden de los años 90 se elaboraron a imagen y semejanza de los criterios de EA, pero en la DV suele existir una menor afectación de la memoria episódica y un predominio de la disfunción ejecutiva y de la disminución de velocidad de procesamiento mental, por lo que se requieren criterios propios. En 1993, Hachinski y Bowler introducen el concepto de DCV, que incluiría todo el espectro de alteraciones cognitivas desde el deterioro cognitivo ligero de origen vascular (DCLV) (concepto mucho menos estudiado que el deterioro cognitivo ligero secundario a EA) hasta la DV².

El DCV es una entidad clínicamente heterogénea con múltiples causas (isquémicas, hemorrágicas, vaso grande, vaso pequeño) que ocasiona todavía debate en cuanto a su clasificación. En los últimos años, se han propuesto algunas guías como la publicada en la revista *Stroke* por Gorelick *et al.* en 2011, pero, hoy por hoy, no existe un consenso globalmente aceptado sobre los trastornos cognitivos vasculares³.

EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

Basándose en estudios internacionales, como ya se ha dicho, aceptamos que la DV es la segunda causa de demencia en los países de nuestro entorno, suponiendo el 15-20 % del total⁴. Obviamente, si en los estudios se incluyen todos los casos de DCV,



y no sólo los casos de demencia, esa cifra se ve incrementada. Un 5 % de los mayores de 65 años tiene DCV (2,4 % DCLV, 1,5 % DV y 0,9 % demencia mixta)⁵. La incidencia y la prevalencia de DV por encima de los 65 años se duplica cada 5 años³. No parecen existir diferencias entre sexos. El deterioro cognitivo se asocia con una disminución de la supervivencia⁴.

Los estudios epidemiológicos realizados en España sobre la prevalencia del deterioro cognitivo y la DV son escasos y adolecen de diferencias metodológicas. En el caso de DV, la prevalencia oscila desde el 1,2 % en los estudios del Prat y Zarademp al 5,1 % en Gerona⁶. En el estudio NEDICES, la incidencia de DV en personas mayores de 64 años fue de 1,4 casos por 1.000 personas-año y la frecuencia relativa con respecto al total de demencias fue del 11,2 %, similar a la observada en el estudio PRATICON, que fue del 12,7 %^{7,8}.

Por otra parte, un 15-30 % de pacientes que sufren un ictus desarrollan demencia en los tres meses siguientes, la denominada demencia postictus. Esta demencia es heterogénea en cuanto a etiologías y manifestaciones clínicas, ya que está definida sólo por su aparición tras un ictus^{1,2}. La evolución a demencia es más probable en pacientes con ictus recurrente, deterioro cognitivo ligero previo y cuando el ictus desencadenante muestra gravedad en el momento del ingreso o complicaciones (crisis epilépticas, delirium, hipoxia, hipotensión)⁹.

Los factores de riesgo (ver en apartados específicos una revisión más detallada de este tema) para el desarrollo del DCV son, en gran parte, los mismos que se han descrito para el ictus y las enfermedades cardiovasculares. Entre ellos, la hipertensión (HTA) es el más destacado, pero también diabetes, hiperlipidemia, fibrilación auricular, otras cardiopatías, tabaquismo, obesidad, factores genéticos y falta de actividad física, entre otros. Buena parte de estos factores de riesgo (HTA, tabaquismo, diabetes, hipercolesterolemia, cardiopatía isquémica, fibrilación auricular) se ha comprobado que también lo son para EA. En estudios recientes se ha observado que la depresión de inicio tardío es un factor de riesgo tanto para DCV como para EA^{3,10,11}.

SUBTIPOS Y MECANISMOS DEL DETERIORO COGNITIVO VASCULAR

El DCV se puede clasificar, atendiendo a diversos criterios etiopatogénicos, en formas: esporádicas o hereditarias, de vaso grande o pequeño, demencia por hipoperfusión o demencia postictus, entre otras. En la **tabla 1** se presenta una clasificación por subtipos etiológicos (no se incluye la demencia postictus que puede deberse a diversas etiologías).

La forma más frecuente de DCV es el tipo subcortical, debido a enfermedad de pequeño vaso que ocasiona infartos lacunares, isquemia crónica de sustancia blanca y microsangrados¹¹.

Los factores que intervienen en la génesis del deterioro cognitivo son múltiples. Incluyen el volumen de tejido necrosado, la localización y el número de las lesiones, la presencia de lesiones de sustancia blanca (LSB) y la presencia de atrofia cortical¹⁰.

A pesar de la multiplicidad de causas, existen determinados mecanismos patogénicos comunes. A nivel microscópico, se observa una disfunción de la unidad neurovascular, que está compuesta por neuronas, glía y células vasculares y perivasculares, y se encarga de la homeostasis estructural y funcional. La unidad neurovascular sufriría las consecuencias de hipoperfusión, estrés oxidativo e inflamación que conducirían a lesión endotelial, rotura de la barrera hematoencefálica y alteración de los mecanismos tróficos que relacionan las células vasculares con las células cerebrales¹⁰.

Tabla I. Etiologías del deterioro cognitivo vascular^{1,2,11}

Multinfarto

- Patología de gran vaso (oclusión de arteria intra o extracraneal), embolismo arterio-arterial
- Cardioembolismo

Patología de pequeño vaso (subcortical)

- Infartos lacunares, isquemia crónica de sustancia blanca

Infarto estratégico

- Vaso grande (giro angular, región frontobasal, región mesial del lóbulo temporal)
- Vaso pequeño (tálamo, núcleo caudado, rodilla de la cápsula interna)

Mecanismos hemodinámicos (hipoperfusión), encefalopatía anóxico-isquémica difusa, vulnerabilidad selectiva (necrosis laminar, esclerosis hipocámpica), infartos fronterizos

Hemorragias cerebrales

Enfermedades venosas

Arteriopatías específicas

Angiopatía amiloide

Trastornos hereditarios

Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL)

Demencia mixta (EA con componente vascular)

5.2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y EVALUACIÓN DEL PACIENTE

Ana Pampliega

INTRODUCCIÓN

El constructo de DCV engloba todo el espectro de trastornos cognitivos que resultan de lesiones vasculares cerebrales isquémicas o hemorrágicas, así como por hipoperfusión cerebral de naturaleza circulatoria. Aunque el concepto es simple, tanto la definición clínica como la implementación de criterios clínicos de DCV aplicables frente a un paciente determinado han sido extremadamente difíciles, por la variedad de formas clínicas de presentación (que incluyen desde DCLV hasta una demencia franca [DV]) y los diferentes mecanismos fisiopatológicos involucrados.

El cuadro clínico de los pacientes con DCV se relaciona con el volumen y la localización de la patología subyacente. Puede tratarse de un déficit focal provocado por un ictus, o tratarse de un patrón difuso de afectación subcortical. También es habitual que ambos patrones coexistan^{12,13}.

Las alteraciones cognitivas son mucho más variables que en la EA, ya que dependen de los territorios afectados. Dado que la patología vascular subcortical está habitualmente presente, la interrupción de los circuitos frontoestriatales provoca fundamentalmente déficit en la atención y disfunción ejecutiva. La disfunción ejecutiva implica un enlentecimiento en la velocidad de procesamiento de la información, inflexibilidad mental y dificultad para la planificación secuencial de actividades.

La afectación de la memoria, a diferencia de lo que ocurre en la EA, no es protagonista en el cuadro clínico y ni siquiera ha de estar afectada para poder diagnosticar DCV según los criterios diagnósticos empleados. Sin embargo, su afectación es muy frecuente y se caracteriza por la dificultad para recuperar información ya aprendida (memoria de trabajo)^{11,14}.

SÍNTOMAS CONDUCTUALES Y PSICOLÓGICOS (SCPD)

La depresión es muy frecuente en el DCV, y suele ser de mayor gravedad y duración que en la EA. La apatía y la labilidad emocional son también especialmente prevalentes, mientras que los síntomas psicóticos, aunque pueden aparecer, son menos

habituales^{11,14}. La agitación, los trastornos del sueño y la euforia se dan con más frecuencia en DV cortical; y la apatía, la conducta motora anómala y las alucinaciones, en DV subcortical¹⁵.

Alteración motora

Debido a la naturaleza y localización de las lesiones, el síndrome clínico incluirá de forma variable signos focales corticales y de afectación subcortical. La afectación subcortical produce fundamentalmente un trastorno de la marcha junto con signos piramidales, disartria, disfagia, labilidad emotiva (pseudobulbar) e incontinencia miccional^{11,14}.

EVALUACIÓN DEL PACIENTE

En el estudio del paciente con sospecha clínica de DCV, el proceso diagnóstico se fundamenta en tres puntos principales. En primer lugar, la anamnesis y la exploración neurológica. En segundo lugar, es preciso realizar una evaluación neuropsicológica, con el fin de definir un perfil sindrómico y topográfico de las alteraciones cognitivas. Por último, las pruebas de neuroimagen demostrarán la existencia de lesiones vasculares compatibles con el diagnóstico, además de descartar otras posibles causas del deterioro¹². En esta línea, Hachinski *et al.* redactaron en 2006 unas normas de armonización con el objetivo de establecer unas preguntas útiles para la detección sistemática de los individuos con DCV¹⁶.

ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN NEUROLÓGICA

- ▶ Los síntomas subjetivos y su inicio deberían ser registrados, incluyendo: o SPCD (en especial, es necesario evaluar la presencia de depresión) o alteración de la marcha y del equilibrio o deglución o signos focales en la exploración.
- ▶ Evaluación con el informador.
- ▶ Historia familiar: historia de ictus, enfermedad vascular o demencia.
- ▶ Factores de riesgo vascular.
- ▶ Analítica, que incluya la VSG, glucosa, urea, sodio, potasio, creatinina, función tiroidea, vitamina B₁₂, folato y serología treponémica.

EXPLORACIÓN NEUROPSICOLÓGICA (VÉASE APARTADO ESPECÍFICO)

Como test de cribado de DCV, la sensibilidad del MMSE es baja, por lo que sería recomendable realizar otras tareas que permitan evaluar la función ejecutiva (por ejemplo: el test del reloj) y preferiblemente otras que son tiempo-dependientes



(por ejemplo: la fluencia verbal fonológica). El test de evaluación cognitiva de Montreal (MoCA) es más sensible que el MMSE para el diagnóstico de DCV. Si es posible, es aconsejable realizar posteriormente una exploración neuropsicológica completa^{11,16}.

NEUROIMAGEN (VÉASE APARTADO ESPECÍFICO)

El estudio de neuroimagen tiene una finalidad más descriptiva que diagnóstica. La patología vascular y neurodegenerativa habitualmente coexisten y no hay datos patognomónicos en el estudio de neuroimagen que sugieran DCV. La TC es suficiente para mostrar la presencia de infartos establecidos extensos, aunque el empleo de la RM es preferible para evaluar la presencia de leucoaraiosis y enfermedad de pequeño vaso. Es también fundamental si se sospechan enfermedades como la *cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy* (CADASIL). Por otra parte, la atrofia, tanto generalizada como hipocampal, se asocia fuertemente con la DV^{11,16,17}.

MEDICINA NUCLEAR (VÉASE APARTADO ESPECÍFICO)

Aunque la SPECT puede ser útil en el diagnóstico de la demencia multiinfarto, su uso rutinario no se recomienda en el estudio de DCV¹⁷.

BIOMARCADORES

No está indicado el estudio rutinario del líquido cefalorraquídeo (LCR) aunque puede proporcionar datos útiles, especialmente en pacientes jóvenes, con el fin de descartar inflamación secundaria a infección, vasculitis y esclerosis múltiple. La tasa de albúmina sérica/LCR es un marcador de rotura de la barrera hematoencefálica, que es más probable en DCV que en EA. Por otra parte, se han evaluado también las metaloproteinasas y las citoquinas como marcadores de inflamación en LCR, aunque no son marcadores específicos. El descenso del péptido amiloide A β 42 y el aumento de la tau fosforilada (p-tau) son marcadores propios de EA, por lo que su normalidad hace poco probable que se trate de esta entidad^{16,17}.

GENÉTICA

La DV hereditaria mejor conocida es la CADASIL, provocada por una mutación en el cromosoma 19. Por otra parte, el alelo ϵ 4 del gen APOE ha mostrado una fuerte asociación en el DCLV y DV, la EA y la ECV^{11,17,18}.

Recomendaciones

- La clínica de DCV es muy variable, dado que depende de la localización de la ECV. De forma generalizada, predomina el trastorno disejecutivo, la inestabilidad de la marcha y la depresión.
- En la evaluación del paciente con sospecha de DCV es imprescindible, además de la anamnesis general y de la exploración física, realizar una exploración cognitiva de cribado y, a ser posible, por dominios cognitivos, que incluya la evaluación de las funciones ejecutivas.
- Con el fin de evaluar la lesión estructural subyacente la RM craneal, es superior a la TC de cráneo.

5.3. DIAGNÓSTICO Y CRITERIOS CLÍNICOS

Ana Pampliega

La mayoría de los criterios aceptados para el diagnóstico de DV valorarán el cumplimiento de las siguientes condiciones:

- ▶ Debe existir un déficit cognitivo capaz de interferir en la ejecución normal de la funcionalidad diaria del individuo.
- ▶ Debe haber una evidencia objetiva ya sea clínica y/o radiológica de la existencia de ECV.
- ▶ Relación temporal entre las lesiones vasculares y la demencia.
- ▶ Deben quedar excluidas otras causas de demencia.
- ▶ Debe poder establecerse una relación causal entre el daño vascular y el deterioro cognitivo.

Desde 1975, la escala de isquemia de Hachinski¹⁹ (**tabla II**) proporciona un método diagnóstico para diferenciar la DV de la EA o la coexistencia de ambas entidades. Consta de 13 elementos, la puntuación ≤ 4 sugiere EA, la puntuación ≥ 7 sugiere DV y la puntuación 5 y 6 sugiere la coexistencia de ambas entidades. La escala de Hachinski es sensible y específica para diferenciar la EA pura de la demencia multiinfarto (aproximadamente 70-80 %), pero es poco sensible para detectar la presencia de demencias mixtas (17-50 %) ²⁰.

Inicio agudo	2	Incontinencia emocional	1
Progresión escalonada	1	Historia/presencia de HTA	1
Curso fluctuante	2	Historia de ictus	2
Confusión nocturna	1	Evidencia de arteriosclerosis asociada	1
Preservación relativa de la personalidad	1	Síntomas neurológicos focales	2
Depresión	1	Signos neurológicos focales	2
Quejas somáticas	1		

En la última década, se han desarrollado nuevos criterios diagnósticos para ampliar el concepto de DV, que incorporan criterios de neuroimagen, y que incluyen guías para determinar si el daño vascular se relaciona casualmente con la demencia. Ejemplos de estos criterios son los del *Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders, fourth edition* (DSM-IV)²¹, los de la *the International Classification of Disease, tenth edition* (ICD 10)²², los de la *the State of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers* (ADDT)²³, los del *the National Institute of Neurological Disorders and Stroke Association Internationale pour la Recherche et L'Enseignement en Neurosciences* (NINDS-AIREN)²⁴ y, más recientemente, los de la *American Heart Association and American Stroke Association* (AHA-ASA)³ y los del DSM-5²⁵. En estos dos últimos, se establecen, además de las categorías de DV probable y posible, las de DCLV probable y posible.

Los que más se suelen emplear son los del DSM-IV, los de la ADDTC y los del NINDS-AIREN, estos últimos son los que han conseguido una mayor aceptación universal, y son los que suelen emplearse en los ensayos clínicos dada su alta especificidad²⁶. Sin embargo, los criterios de la AHA-ASA son más actualizados y proponen un enfoque más práctico de esta patología. En la **tabla III** se muestra la comparación entre los principales criterios diagnósticos empleados^{3,27,28}.

Criterios DSM-IV²¹

La demencia se define como la presencia de un deterioro adquirido de la memoria, asociado a alteraciones en uno o más dominios cognitivos que incluyen: las funciones ejecutivas, el lenguaje, las praxias y las gnosias. El deterioro cognitivo ha de ser suficientemente grave para interferir en los planos laboral, social y/o personal; y no aparece exclusivamente en el transcurso de un delirium.

El diagnóstico de DV se basa en la presencia de demencia junto con signos y síntomas neurológicos focales (por ejemplo: hiperreflexia, respuesta plantar en extensión, parálisis pseudobulbar, anomalías en la marcha, debilidad de una extremidad) o datos de laboratorio indicativos de ECV (por ejemplo: infartos múltiples en córtex y sustancia blanca) a los que se atribuye una relación etiológica con la alteración.

Posteriormente, sistemas de clasificación como es el DSM-5 han excluido la necesidad de alteración de la memoria para el diagnóstico de demencia o, como la DSM-5 lo define, trastorno neurocognitivo mayor^{11,29,30}.

Criterios DSM-5²⁵

El *trastorno neurocognitivo vascular* hace referencia a un trastorno neurocognitivo mayor (demencia) o ligero (deterioro cognitivo ligero sin demencia) con clínica sugerente de origen vascular (relación temporal entre inicio de déficits e ictus y/o afectación prominente en atención compleja [incluyendo velocidad de procesamiento]



y funciones ejecutivas) y evidencia de ECV a partir de la historia, examen físico y/o neuroimagen suficiente para justificar los déficits.

Puede hacerse un diagnóstico de trastorno neurocognitivo vascular probable en presencia de ECV relevante en neuroimagen o clara relación temporal entre déficits e ictus o evidencia clínica y genética (CADASIL) de ECV; de otro modo, se definiría como posible.

Criterios ADDTC²³

La demencia es definida como un deterioro de más de un área cognitiva (no exige déficit de memoria) respecto a un nivel previo conocido o estimado suficiente para interferir de manera amplia en la conducta del paciente o en los asuntos de la vida cotidiana y que es independiente del nivel de conciencia. Este deterioro estará apoyado en datos de la historia clínica y estará documentado mediante un examen corto del estado mental o idealmente mediante evaluación neuropsicológica detallada con pruebas cuantificables, reproducibles y para las que existan datos normalizados.

El diagnóstico de *probable DV* requiere de la existencia de demencia, evidencia de dos o más ictus isquémicos por la historia, exploración y/o estudios de neuroimagen (TC o RM), o bien historia de un único ictus con relación temporal con el inicio de la demencia claramente documentada, así como de al menos un infarto fuera del cerebelo por TC o RM.

Criterios NINDS-AIREN²⁴

A diferencia de los criterios ADDTC, la demencia se define como el deterioro cognitivo sobrevenido que provoca la afectación de al menos 3 dominios cognitivos, uno de los cuales debe ser la memoria. Estos déficits han de ser lo suficientemente importantes como para interferir en la realización de las actividades de la vida diaria.

Estos criterios establecen que, para diagnosticar DV probable, debe haber demencia y evidencia de ECV (signos focales y ECV relevante en neuroimagen) y debe poderse establecer relación entre ambas, mediante alguna de las siguientes condiciones: inicio de la demencia en los tres primeros meses tras padecer un ictus, deterioro cognitivo brusco y curso escalonado.

Las anomalías en el estudio de neuroimagen apoyan el diagnóstico de demencia si cumplen los criterios en cuanto a la localización y el tamaño: infartos de gran vaso en los siguientes territorios: arteria cerebral anterior bilateral, arteria cerebral posterior, áreas de asociación o territorios carotídeos frontera (frontal superior, parietal); o enfermedad de pequeño vaso en los ganglios basales y la sustancia blanca frontal; LSB periventriculares extensas o lesiones talámicas bilaterales. Los criterios de gravedad especifican que las lesiones radiológicas relevantes que se asocian con demencia incluyen, además de

lo anterior: lesiones de gran vaso en el hemisferio dominante o bilaterales y leucoencefalopatía en al menos un 25 % de la sustancia blanca³¹. El diagnóstico de DV posible se realiza cuando hay signos focales, pero no se dispone de neuroimagen, en ausencia de relación temporal clara entre demencia e ictus o en aquellos casos con inicio insidioso y curso variable. Se excluye la DV en casos de alteración del nivel de conciencia, delirium, psicosis, afasia grave, déficit sensitivo o motor significativo u otras enfermedades como la EA que por sí mismas podrían explicar el déficit. La demencia mixta no se reconoce, pero la coexistencia del Alzheimer se denomina EA con patología cerebrovascular.

Criterios AHA-ASA³

El diagnóstico de demencia (DV) se basa en el deterioro cognitivo respecto al estado basal previo, con trastorno en el desempeño en al menos dos dominios cognitivos, que es lo suficientemente grave para afectar las actividades de la vida diaria del sujeto. El diagnóstico ha de basarse en una evaluación cognitiva, y al menos deberían evaluarse 4 dominios cognitivos: funciones ejecutivas/atención, memoria, lenguaje y funciones visuoespaciales. Los déficits en las actividades de la vida diaria han de ser independientes de las secuelas del ictus.

El DCLV incluye los 4 subtipos propuestos para la clasificación del deterioro cognitivo ligero: amnésico, amnésico más otros dominios, no amnésico monodominio y multidominio. La definición de DCLV supone el deterioro en al menos un dominio cognitivo, con actividades instrumentales de la vida diaria normales o mínimamente afectadas. El DCLV inestable hace referencia a aquellos sujetos con DCLV cuyos síntomas revierten a la normalidad (por ejemplo: en depresión, insuficiencia cardíaca, enfermedades autoinmunes).

Se define DV o DCLV probable si:

- ▶ Hay deterioro cognitivo y evidencia por neuroimagen de la ECV y:
 - Hay una relación temporal clara entre ictus e inicio del deterioro cognitivo.
 - Hay una relación clara entre la gravedad y el patrón de deterioro cognitivo y la presencia de enfermedad subcortical difusa (por ejemplo, como en el CADASIL).
- ▶ Si no hay historia de deterioro cognitivo progresivo antes o después del ictus que sugiera la presencia de una enfermedad neurodegenerativa.

Se define DV o DCLV posible si:

- ▶ No hay relación clara (temporal, por su gravedad o por el patrón cognitivo) entre la ECV (por ejemplo, infartos silentes, enfermedad vascular subcortical) y el deterioro cognitivo.
- ▶ No hay suficiente información para el diagnóstico de DV (por ejemplo, los síntomas lo sugieren, pero no se dispone de estudios de neuroimagen).



- ▮ La gravedad de la afasia dificulta una adecuada valoración cognitiva. Sin embargo, los pacientes con evidencia documentada de función cognitiva normal antes del ictus que provocó la afasia podrían ser clasificados como probable DV.
- ▮ Hay evidencia de otras enfermedades neurodegenerativas o condiciones que superpuestas a la ECV puedan afectar a la cognición como puede ser el cáncer, los trastornos metabólicos o los psiquiátricos.

Tabla III. Comparación de los criterios diagnósticos de DV

CRITERIOS	Definición de demencia		ECV				Relación causal
	Afectación dominios		Isquemia	Hemorragia	Signos focales	TC/RM	
	Memoria	Otros					
Hachinski	NE	NE	Sí	No	+/-	No	No
DSM-IV	Sí	≥ 1	Sí	Sí	+/-	+/-	Sí
DSM-5*	+/-	≥ 2	Sí	Sí	+/-	Sí (probable) /No (posible)	Sí (probable) /No (posible)
CIE-10	NE	NE	Sí	Sí	Sí	+/-	+/-
ADDTC	+/-	≥ 2	Sí	No	NE	Sí	+/- (probable: relación temporal para lesión única)/ No (posible)
NINDS-AIREN	Sí	≥ 2	Sí	Sí	Sí	Sí (probable) /No (posible)	Sí (probable) /No (posible)
AHA-ASA*	+/-	≥ 2	Sí	Sí	+/-	Sí (probable) /No (posible)	Sí (probable) /No (posible)

ECV: enfermedad cerebrovascular, NE: no especificado

Recomendaciones

- La escala de Hachinski resulta útil para diferenciar la DV multiinfarto de la EA.
- Suelen emplearse varios criterios diagnósticos de DV, entre ellos los del DSM-IV, los ADDTC y los NINDS-AIREN. Estos últimos suelen ser los que más se emplean en la realización de ensayos clínicos, puesto que incorporan criterios radiológicos definidos y por ser los más específicos.
- Los criterios DSM-5 y AHA-ASA aportan la definición de deterioro cognitivo ligero de origen vascular (DCL-V).

5.4. NEUROPSICOLOGÍA DEL DETERIORO COGNITIVO VASCULAR

Joan Bello, Natalia García-Casares

INTRODUCCIÓN

La heterogeneidad etiopatogénica y clínica del DCV hace que sea complejo establecer patrones específicos neuropsicológicos en esta entidad. El daño vascular, que conduce al deterioro cognitivo vascular y a la demencia, tiene dos componentes principales condicionantes del déficit cognitivo como son el tamaño y la localización de las lesiones vasculares que determinarán diversos perfiles neuropsicológicos.

PERFILES NEUROPSICOLÓGICOS DEL DETERIORO COGNITIVO VASCULAR

Podemos diferenciar dos grandes patrones neuropsicológicos en los pacientes con DCV. Un primer patrón cortical secundario a infartos de grandes territorios arteriales, que afectan a diversas funciones cognitivas dependiendo de la localización de las lesiones, y un segundo patrón subcortical secundario a infartos de pequeño vaso^{1,2,32}.

PATRONES CORTICALES

Infartos estratégicos corticales

Estos infartos se suelen localizar en áreas específicas como la circunvolución angular y el lóbulo temporal inferomesial. El síndrome del giro angular por lesión en hemisferio dominante se caracteriza por alteraciones en lenguaje (anomia, alexia), apraxia constructiva y síndrome de Gerstmann (agrafia, acalculia, agnosia digital y desorientación izquierda-derecha). En cambio, la lesión en el giro angular del hemisferio no dominante se asocia a heminegligencia espacial, alteraciones visuoespaciales y déficit mnésico. El síndrome del lóbulo temporal inferomesial presenta amnesia de tipo hipocámpico con alteraciones de lenguaje o visuoespaciales y/o apraxia constructiva en función del hemisferio afectado.

Síndromes de hemisferio izquierdo

En función del territorio arterial afectado se pueden producir diversos síndromes. Apatía, mutismo inicial que evoluciona a afasia motora transcortical y perseveraciones



son propios de los infartos en territorio de la arteria cerebral anterior (ACA). Los infartos de la arteria cerebral media (ACM) izquierda presentan típicamente trastornos afásicos. Los infartos de la arteria cerebral posterior (ACP) suelen producir trastornos visuales (agnosia visual).

Síndromes de hemisferio derecho

La heminegligencia espacial unilateral izquierda es el síndrome más frecuente. En infartos de la ACA derecha se ha observado negligencia motora izquierda seguida de abulia. Las lesiones en territorio de la ACM derecha pueden producir otros síntomas como disprosodia, alteraciones emocionales, del recuerdo verbal y de la memoria de trabajo, amusia o apraxia constructiva. Las lesiones de ACP derecha ocasionan alteraciones visuoespaciales, prosopagnosia y desorientación topográfica.

PATRONES SUBCORTICALES

Deterioro cognitivo vascular subcortical

La patología isquémica subcortical de pequeño vaso es la causa más frecuente de DCV. Presenta un perfil característico donde, de forma precoz, se ve afectada la atención y las funciones ejecutivas con alteración del razonamiento abstracto y disminución de la velocidad de procesamiento de la información. Los síntomas conductuales incluyen: depresión, cambios de personalidad y labilidad emocional. Anteriormente, había recibido los nombres de estado lacunar y enfermedad de Binswanger.

La instauración del deterioro cognitivo es lentamente progresiva y suele acompañarse de síntomas piramidales (hiperreflexia en extremidades inferiores, marcha a pequeños pasos) y extrapiramidales (rigidez, hipocinesia). A medida que avanza la enfermedad, se pueden observar desequilibrio, caídas frecuentes, incontinencia o urgencia urinaria, disartria y disfagia.

Infartos estratégicos subcorticales

Son aquellos infartos localizados en núcleo caudado y tálamo. Los infartos caudados se caracterizan por alteraciones atencionales, de memoria, ejecutivas y conductuales (depresión, síntomas psicóticos), afasia (caudado izquierdo) y heminegligencia (caudado derecho). Los infartos talámicos que ocasionan demencia suelen ubicarse en el tálamo anterior (síndrome disejecutivo, déficit de memoria episódica, afasia en lesiones izquierdas) o en territorio de arterias paramedianas (amnesia, déficit ejecutivo, apatía, abulia). También se ha descrito demencia en casos de infarto de rodilla de cápsula interna.

EXPLORACIÓN NEUROPSICOLÓGICA

Antes de realizar una exploración neuropsicológica del paciente con DCV hay que tener en cuenta ciertas consideraciones. Es importante que, en la historia clínica, además de la anamnesis habitual, queden reflejados determinados datos que van a ser relevantes en la evaluación neuropsicológica como: la edad, la dominancia manual, la lengua materna, bilingüismo, nivel educativo, profesión y nivel socioeconómico. Por otro lado, hay que tener en cuenta que la evaluación neuropsicológica de un paciente con patología cerebrovascular puede tener limitaciones, ya que probablemente se acompaña de alteraciones cognitivas y otras no cognitivas que dificultan la exploración neuropsicológica completa (como por ejemplo afasia, déficit motor o hemianopsia). Además, es importante que la evaluación neuropsicológica se complemente con una evaluación de la patología psiquiátrica conductual del paciente como la depresión o la ansiedad, que suele estar presente en la mayoría de los casos, y que debe ser tenida en cuenta para una correcta interpretación de los resultados de los test neuropsicológicos. Es por todo ello que la evaluación neuropsicológica debe ser realizada por personal experto, adecuadamente formado para una mejor valoración del paciente con DCV (**tabla IV**).

En un primer abordaje, se llevará a cabo una exploración neuropsicológica básica o de cribado que valore el estado cognitivo global para posteriormente realizar una exploración neuropsicológica específica, y así evaluar déficits cognitivos concretos. Existen diversas baterías de pruebas neuropsicológicas para llevar a cabo la evaluación del paciente con DCV, tanto de cribado, como de evaluación cognitiva específica. Existe una gran variedad de test neuropsicológicos, por lo que la elección de la batería que se va a utilizar está sujeta a las características del paciente, experiencia del explorador y a la disponibilidad de los test en los diferentes centros. Teniendo en cuenta estas limitaciones, y aunque el tipo de test pueda variar de un centro a otro, es importante que en todo paciente con DCV se evalúen al menos los siguientes dominios cognitivos:

- ▶ Atención, memoria.
- ▶ Funciones ejecutivas.
- ▶ Lenguaje.
- ▶ Capacidad visuoespacial.
- ▶ Habilidad constructiva.
- ▶ Ejecución motora.

En la **tabla IV** se exponen algunos test validados y más utilizados en la evaluación neuropsicológica de pacientes con DCV³³⁻³⁶.

La exploración psiquiátrica debe también incluirse valorando la depresión, la ansiedad, la irritabilidad, y la apatía entre otras. Las escalas funcionales de actividades de

**Tabla IV. Test de cribado y dominios cognitivos****Test de cribado**

The Montreal Cognitive Assessment (MoCA)*; Minimental State Examination (MMSE)* o Mini Examen Cognoscitivo (MEC) o *Short Portable Mental Status Questionnaire (SPMSQ)* con Test del Reloj*, Test de las Fotos; test de los 7 Minutos; Eurotest

Dominios cognitivos

Atención	Test de Dígitos; Cubos de Corsi; Test de de Cancelación de Dígitos o de Letras; Test del Trazo-A (TMT-A)* ; Test de Ejecuciones Continuas (CPT); Test de Símbolo-Dígito (SDMT)* ; Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)
Funciones ejecutivas	Test de Colores y Palabras de Stroop; Test del Trazo-B (TMT-B)* ; SDMT (WAIS)* , Torre de Hanoi/Londres/Toronto; Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin (WCST); Test de Fluencia Categorical Fonética (COWA)* y de fluencia semántica* ; Tareas <i>Go-No go</i>
Memoria	Escala de Memoria de Wechsler-III; Test de Aprendizaje Auditivo-Verbal de Rey; Test de Aprendizaje Verbal California* ; Figura Compleja de Rey-Osterrieth; Test de Retención visual de Benton.
Lenguaje	Test de Boston para la Afasia; Test de Denominación de Boston* ; Test de Fichas (Token Test)* ; Evocación categorial; Test de Pirámides y Palmeras
Habilidad constructiva	Figura Compleja de Rey-Osterrieth* ; Subtests de Cubos del WAIS-R; Subtests del Test Barcelona.
Capacidad visuoespacial	Figura Compleja de Rey-Osterrieth* ; Test de Negligencia visual; Test de Reconocimiento facial; Test de Poppelreuter o de Figuras Superpuestas
Ejecución motora	Secuencias Premotoras de Luria; Finger Tapping Test; Grooved Pegboard; Purdue Pegboard Test.

* Test incluidos en el protocolo neuropsicológico propuesto por Hachinski *et al.* en 2006¹⁶.

la vida diaria, escalas de calidad de vida y las escalas administradas al cuidador, tanto para valorar al paciente desde el punto de vista del cuidador como para valorar la sobrecarga del cuidador, también son de utilidad en la exploración neuropsicológica global del paciente. En la **tabla V** se exponen algunas de estas escalas más comúnmente utilizadas en la clínica habitual³³⁻³⁶.

Tabla V. Escalas psiquiátricas y otras escalas de valoración del paciente con DCV

ESCALAS PSIQUIÁTRICAS Y OTRAS ESCALAS DE EVALUACIÓN	
Depresión	Escala de Depresión de Hamilton (HDRS); Escala de depresión geriátrica de Yesavage; Inventario de depresión de Beck (BDI).
Ansiedad	Escala de Ansiedad de Hamilton.
Comportamiento	Inventario Neuropsiquiátrico (NPI)*
Actividades básicas e instrumentales de la vida diaria	Entrevista para el deterioro en las actividades de la vida diaria en la demencia (IDDD); Escala de demencia de Blessed (BDRS); Índice de Barthel; Índice de Katz; Escala de Bayer de Actividades de la Vida Diaria (Bayer-ADL); Índice de Lawton y Brody.
Cuestionario de informador independiente	Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE)* . Test del Informador (TIN).
Calidad de vida	Euro-Quality of Life (Euro-QQL)
Sobrecarga del cuidador	Escala de Sobrecarga del Cuidador de Zarit
Escalas del estado global	Escala de Deterioro Global (GDS); Evaluación del Estado Funcional (FAST); Escala de Demencia Clínica de Hughes (CDR).

* Test incluidos en el protocolo neuropsicológico propuesto por Hachinski *et al.* en 2006¹⁶.

Recomendaciones

- La evaluación cognitiva del paciente con DCV debe incluir como mínimo pruebas de atención, memoria, lenguaje, capacidad visuoespacial y funciones ejecutivas.
- La exploración neuropsicológica estándar (o completa) es deseable, sobre todo en los casos dudosos, ya que es de utilidad en el diagnóstico diferencial entre demencia de la EA y DV. En esta última, suelen existir más déficit fronto-subcorticales y menos alteración de memoria episódica.

5.5. NEUROIMAGEN EN EL DETERIORO COGNITIVO VASCULAR

Natalia García-Casares, María Elena Toribio-Díaz

INTRODUCCIÓN

La neuroimagen es de gran utilidad en el diagnóstico diferencial de las demencias. El DCV se asocia a cambios cerebrovasculares que incluyen infartos corticales, infartos lacunares y LSB que, en general, pueden ser fácilmente identificables por imagen. Así, las técnicas de neuroimagen nos permitirán demostrar la presencia de lesiones vasculares y conocer su localización, extensión y etiología³⁷. Existe una gran variabilidad de métodos de análisis para analizar la patología cerebrovascular mediante técnicas de neuroimagen, sin embargo, por razones de tiempo y recursos, muchas de estas técnicas se orientan más a la investigación, y en la práctica clínica no se suelen aplicar muchas de ellas. Por ello, es necesario estandarizar y homogeneizar los métodos de análisis de neuroimagen para que nos ayuden a afinar en el diagnóstico diferencial de las demencias y, en concreto, en el diagnóstico del DCV. Entre los criterios diagnósticos de DV más utilizados, como los de NINDS-AIREN y ADDTC (véase apartado específico), se incluye como criterio diagnóstico la neuroimagen cerebral, demostrando la presencia de lesiones vasculares cerebrales. La ausencia de lesiones vasculares por neuroimagen excluiría el diagnóstico de DV^{23,24}.

NEUROIMAGEN ESTRUCTURAL

La neuroimagen estructural mediante RM o TC debe realizarse en todos los pacientes con sospecha de demencia en general, para excluir otras patologías y facilitar el diagnóstico diferencial. En concreto, para el diagnóstico de DCV, la RM cerebral constituye la técnica actual más sensible y estandarizada para detectar cambios cerebrales vasculares, siendo por ello la técnica de elección en el diagnóstico temprano de DCV. La TC craneal, aunque menos sensible que la RM, en algunos casos también puede ser de utilidad para identificar alteraciones vasculares. Sin embargo, en la práctica clínica, el uso de la TC en el diagnóstico de DCV queda relegado a aquellos pacientes que presentan contraindicaciones para la realización de la RM cerebral, puesto que infravalora las LSB y no visualiza bien territorios posteriores cerebrales.

Las secuencias más utilizadas en RM cerebral en el diagnóstico de DCV son: la secuencia T1, que nos permite distinguir las lesiones isquémicas de las hemorrágicas,

así como cuantificar la atrofia cerebral, y las secuencias T2 y FLAIR, que determinan la presencia de LSB con una hiperintensidad de señal, visualizando su distribución y su extensión. Las LSB presentan en el DCV una distribución típica subcortical periventricular supratentorial. También éstas muestran una predilección por el lóbulo frontal y es común observarlas en protuberancia. Las LSB se cuantifican utilizando escalas visuales o métodos automatizados de segmentación de sustancia blanca³⁸⁻⁴⁰. Además, las secuencias T2* en gradiente de eco (GE) se añaden en el estudio de RM de los pacientes con DVC para detectar focos microhemorrágicos, hematomas crónicos y siderosis meníngea^{2,30}.

Las secuencias en difusión (DWI) nos marcarán si existen lesiones isquémicas recientes. La restricción de la libre difusión del agua, causada por el edema citotóxico, se manifiesta como hiperseñal de la lesión isquémica en imágenes de difusión y como hiposeñal en el mapa del coeficiente de difusión aparente (ADC)². Con las secuencias de perfusión *arterial-spin labeling* (ASL) es posible obtener mapas de flujo cerebral. La angiografía por RM o por TC nos permiten el estudio de las arterias extra e intracraneales mediante la detección de estenosis, aneurismas o malformaciones arteriovenosas, así como el estudio de los senos venosos.

Otras técnicas de RM cerebral que actualmente se utilizan más en el campo de la investigación y menos en la práctica clínica son el tensor de difusión (DTI), la espectroscopia y la volumetría o morfometría basada en vóxeles (VBM). El DTI nos muestra cambios precoces en la microestructura de la sustancia blanca que no son detectables con las técnicas convencionales, revelando una disminución de la anisotropía fraccional y un aumento del cociente difusividad media/coeficiente de difusión aparente en las áreas de isquemia y, de este modo, una alteración en la integridad de la sustancia blanca⁴¹. La espectroscopia de RM nos da una información bioquímica de los metabolitos que contienen protones de hidrógeno como el N-acetil aspartato (NAA), un marcador de integridad neuronal, y el mioinositol, un marcador de proliferación glial y daño neuronal. En la actualidad, tampoco se utiliza de forma rutinaria en el diagnóstico de DCV, aunque estudios de espectroscopia en pacientes con DV han demostrado una reducción del NAA y aumento del pico de mioinositol en zonas de infarto cerebral⁴². Por último, la volumetría nos permite cuantificar áreas de atrofia cerebral, obteniendo medidas automatizadas de corteza cerebral mucho más precisas que las que se obtienen visualmente, lo que es útil en el diagnóstico precoz del deterioro cognitivo y diferencial entre la DV y la EA⁴³.

La RM funcional, mediante la técnica *blood-oxygen-level dependent* (BOLD) con tarea, permite mediante paradigmas cognitivos localizar áreas elocuentes, como las áreas del lenguaje y áreas sensitivo-motoras; sin embargo, actualmente no presenta aplicabilidad clínica en el diagnóstico de DCV. Su aplicación, mayoritariamente en investigación, es útil en la localización de áreas de neuroplasticidad cerebral para rehabilitación del lenguaje y/o motora en pacientes con infartos cerebrales. La RM



funcional en estado de reposo (*resting-state*) ha demostrado disminución de la conectividad funcional en pacientes con demencia al compararse con controles. La gravedad y la distribución específica de redes en la alteración de la conectividad cerebral podría utilizarse como marcador precoz de demencia, así como en el diagnóstico diferencial de las demencias, pero aún se necesitan más estudios en esta línea⁴⁴.

NEUROSONOLOGÍA

La Neurosonología mediante *eco-Doppler transcraneal* y de *truncos supraórticos* es un método no invasivo que puede ser de utilidad en el diagnóstico diferencial de las demencias. Así, varios metanálisis de estudios que pretendieron diferenciar la EA de la DV mediante Doppler transcraneal y carotídeo concluyeron que los pacientes con DV, cuando se comparan con pacientes con EA y controles, presentan menor velocidad de flujo vascular cerebral, un mayor índice de pulsatilidad (indicando una mayor resistencia vascular) y una peor reactividad vascular (sugiriendo una escasa reserva vasodilatadora)⁴⁵.

NEUROIMAGEN FUNCIONAL

Las dos técnicas más utilizadas de neuroimagen funcional en el diagnóstico de las demencias y que pueden aportar información en el diagnóstico diferencial de éstas son la *single photon emission cerebral tomography* (SPECT) y la *positron emission tomography* (PET). Tanto la SPECT cerebral como la PET cerebral son dos pruebas útiles en el diagnóstico diferencial de las demencias.

La SPECT obtiene medidas de perfusión cerebral regional (rCBF) mediante la inyección intravenosa (99Tc- HMPAO). Actualmente, es muy utilizado en la rutina clínica para el diagnóstico de la DV, mostrando un patrón cortical parcheado de ausencia de flujo cerebral. En pacientes con ECV ocasionalmente puede observarse déficit de captación en zonas que no muestran lesión en la neuroimagen estructural. Esta discordancia se ha atribuido a posibles zonas de infarto incompleto y fenómenos de diasquisis, según los cuales una lesión vascular produce hipoperfusión e hipometabolismo en áreas distantes por fenómenos de desconexión (por ejemplo: diasquisis del cerebelo contralateral y talámica ipsilateral)². Una revisión sistemática demostró una sensibilidad del 71 % y especificidad del 76 % de la SPECT cerebral para diferenciar la DV frente otras demencias, EA y demencia frontotemporal (DFT). Además, la SPECT mostró más especificidad para el diagnóstico de DV que los criterios clínicos de DV (91 % vs. 70 %), corroborado por anatomía patológica⁴⁶.

La PET mide el metabolismo cerebral de glucosa (18-fluorodeoxiglucosa [FDG]), mostrando una disminución del metabolismo cerebral de glucosa difuso de predominio bilateral frontal y en territorios arteriales en la DV, mientras que en la EA predomina la

disminución temporoparietal⁴⁷. La PET también puede cuantificar el depósito de péptido β -amiloide en el cerebro usando diversos trazadores (11-C-PIB, 18F- florbetapir, 18F- florbetaben, y 18F- flutemetamol). La PET de amiloide es útil en el diagnóstico diferencial entre DV y EA. La utilización de PET en la práctica clínica habitual para el diagnóstico demencia queda limitada a la disponibilidad de ésta y su elevado coste.

Recomendación

- La RM o TC cerebral deben realizarse en todos los pacientes con sospecha de demencia en general para excluir otras patologías y facilitar el diagnóstico diferencial.

5.6. TRATAMIENTO DEL DETERIORO COGNITIVO VASCULAR

M^a Elena Toribio Díaz

INTRODUCCIÓN

Los mecanismos exactos subyacentes al DCV no están claros en el momento actual, si bien la isquemia cerebral presenta un papel muy relevante. Las lesiones isquémicas focales, multifocales o subcorticales producen una afectación de la sustancia blanca con la interrupción de las vías colinérgicas y el consiguiente déficit de acetilcolina (ACh). Asociado a este déficit colinérgico, la inflamación secundaria al proceso isquémico contribuiría al daño cerebral.

En el momento actual, no existe un tratamiento estandarizado para el DCV y, por tanto, tampoco para DV. Se tiende a extrapolar a partir de los estudios de prevención primaria y secundaria en la isquemia cardiaca, la HTA y el infarto cerebral, así como el empleo de inhibidores de acetilcolinesterasa (IACE). Estos últimos son capaces de mejorar un amplio espectro de síntomas en los pacientes con EA mediante el aumento de la transmisión colinérgica, si bien su utilidad en la DV no está clara.

El tratamiento de la DV presenta tres aspectos fundamentales:

- ▶ Tratamiento del deterioro cognitivo.
- ▶ Prevención primaria y secundaria mediante la prevención del ictus y la modificación de los factores de riesgo vascular.
- ▶ Tratamiento de los síntomas psicológicos y conductuales (SPCD).

TRATAMIENTO DEL DETERIORO COGNITIVO: INHIBIDORES DE LA ACETILCOLINESTERASA

Los niveles de acetilcolina se encuentran reducidos en la DV, de igual modo que en la EA, lo que podría ser de utilidad para el empleo de los IACE.

La *rivastigmina* es un inhibidor dual de la acetilcolinesterasa (AChE) y de la butirilcolinesterasa (BCE) con un efecto beneficioso reconocido en aquellos pacientes con EA que tienen sospecha de ECV (puntuaciones mayores de 0 en la escala modificada de Hachinski)⁴⁸. Birks *et al*⁴⁹. llevaron a cabo una revisión de todos los estudios alea-

torizados, doble ciego realizados en pacientes con DV, DCV o demencia mixta tratados con rivastigmina frente a placebo. Tan sólo en uno de ellos, con 710 pacientes con DV (criterios NINDS-AIREN), se puso de manifiesto un efecto beneficioso significativo de este fármaco sobre las escalas cognitivas (ADAS-Cog, VADAS y MMSE); no así en la impresión global del cambio o en la valoración de aspectos no cognitivos. Las náuseas y vómitos fueron un efecto adverso muy frecuente en aquellos pacientes aleatorizados con rivastigmina, comparados con el placebo.

Algunos estudios aleatorizados con donepezilo en pacientes con probable o posible DV han mostrado un modesto beneficio en la función cognitiva, no así en la función global^{50,51}. Un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo, en 1.219 pacientes con deterioro cognitivo moderado debido a posible o probable DV (criterios NINDS/AIREN y escala de Hachinski) demostró una mejoría significativa en la función cognitiva (ADAS-Cog, MMSE), impresión clínica global (CDR) y actividades de la vida diaria (IADL, ADFACS)^{50,52}. Otro estudio realizado sobre 974 pacientes³⁸ con DV mostró la eficacia de donepezilo en las escalas cognitivas (V-ADAS-Cog), no así en otras variables (CIBIC-plus). Debido a que en los ensayos clínicos se incluyen pacientes con un perfil de deterioro cognitivo muy heterogéneo (variabilidad en el grado de afectación de la sustancia blanca o lesiones corticales/subcorticales en distintas localizaciones), se ha cuestionado si los distintos subtipos de DV responderían igual a los tratamientos. De forma específica, el déficit colinérgico sería diferente. En este sentido cabe destacar un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en 168 pacientes con CADASIL, en el cual se observó un efecto beneficioso de donepezilo en variables secundarias (funciones ejecutivas), no así en la variable principal (V-ADAS-Cog)⁵³.

La *galantamina* es un IACE con capacidad para modular los receptores nicotínicos. En un estudio controlado, doble ciego, frente a placebo en 592 pacientes con EA con posible ECV y DV (criterios NINDS-AIREN), se puso de manifiesto la eficacia de este fármaco en cognición (ADAS-Cog), impresión clínica global (CIBIC-plus), actividades de la vida diaria (AVD) y síntomas conductuales (NPI). El beneficio se observó en la muestra total y en el subgrupo de EA, mientras que en el subgrupo de DV tan sólo hubo un beneficio en las pruebas cognitivas⁵⁴. Un segundo ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo sobre 788 individuos con DV (criterios NINDS-AIREN) mostró un pequeño beneficio sobre la función cognitiva, incluyendo la función ejecutiva, sin clara mejoría en las AVD o en la función global⁵⁵.

ANTAGONISTAS RECEPTOR NMDA

La isquemia cerebral produce una liberación excesiva de glutamato, el cual activa los receptores postsinápticos NMDA. La *memantina*, un antagonista no competitivo del receptor NMDA, podría tener propiedades neuroprotectoras y producir una mejora en la cognición. Dos estudios clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados



con placebo han evaluado la eficacia de este fármaco en pacientes con DV tratados durante 28 semanas. En el primero (de 321 pacientes) se produjo una mejora significativa en la función cognitiva (ADAS-Cog) y en la impresión clínica global (CIVIC-plus)⁵⁶. En el segundo (de 579 pacientes), tan sólo se obtuvo un beneficio significativo en la cognición (ADAS-Cog), pero no en la impresión clínica global (CGIC- C), ni en la capacidad funcional (GBS, NOSGER)⁵⁷.

Kavirajan *et al*⁵⁸. realizaron un metanálisis sobre los ensayos clínicos publicados con IACE y memantina en pacientes con DV. Los resultados ponen de manifiesto un discreto efecto positivo sobre la función cognitiva en este tipo de pacientes, posiblemente debido a la coexistencia con patología tipo EA, sin una clara mejoría en la impresión clínica global. Por otra parte, hubo una mayor tasa de abandonos en los pacientes tratados con IACE frente al placebo, por efectos gastrointestinales, sin problemas de tolerabilidad relacionada con factores cardiovasculares.

ANTIDEPRESIVOS

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) producirían una mejora de la función cognitiva al actuar sobre los circuitos neuronales implicados en los procesos cognitivos de la información⁵⁹. En un estudio retrospectivo sobre una serie de 35 pacientes sin depresión, con DCV, el empleo de sertralina se asoció con una mejora de las funciones ejecutivas⁶⁰. En otro estudio realizado sobre 129 pacientes con depresión postictus, el empleo de escitalopram durante 12 meses supuso una mejora global de la cognición, de la memoria inmediata y diferida (comparada con placebo), así como en la capacidad de resolución de problemas, incluso tras realizar un ajuste en relación a los síntomas depresivos^{59,61}.

TRATAMIENTO PREVENTIVO

La evidencia científica sugiere, cada vez con más fuerza, que las medidas preventivas y el control de los factores de riesgo cardiovascular pueden disminuir el DCV y la DV.

Antihipertensivos

Los estudios longitudinales han demostrado que la HTA, en la edad media y avanzada de la vida, se asocia con el desarrollo de DV en etapas avanzadas⁶². Por otra parte, el empleo de tratamiento hipotensor disminuye el riesgo de DV con un 5 % menos de probabilidad por cada año de tratamiento⁶³.

En el estudio Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur)⁶⁴ el tratamiento de la HTA sistólica con nitrendipino (asociado o no enalapril o hidroclorotiazida) redujo la

demencia de cualquier tipo hasta en un 50 %. El Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study (PROGRESS)⁶⁵, realizado en pacientes con ECV, demostró que el empleo de perindopril \pm indapamida no disminuía el riesgo de demencia global, pero sí el de infarto cerebral y, por consiguiente, el de demencia o deterioro cognitivo asociado al ictus. El estudio The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE)⁶⁶, aleatorizado, mostró cómo el empleo de ramipril disminuyó tanto la incidencia de infarto cerebral como el riesgo de DCV en pacientes con riesgo de enfermedad vascular. En los metanálisis realizados, los resultados son contradictorios, ya que el descenso de la tensión arterial se asociaría a un efecto preventivo sobre el deterioro cognitivo o la demencia si se incluye el estudio PROGRESS⁶⁷, pero sin tal efecto si este estudio queda excluido⁶⁸. Considerados en conjunto los estudios PROGRESS y HOPE, se sugiere que el descenso de la presión arterial u otros mecanismos (como el bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona) pueden disminuir el riesgo de DCV o la demencia postinfarto cerebral.

El tratamiento de la HTA tendría especial valor protector en aquellos pacientes con factores de riesgo y/o enfermedad vascular. Su empleo (en especial los antagonistas del calcio y los bloqueantes del sistema renina-angiotensina)⁶⁹ se asociaría a una disminución del riesgo del DCV y del asociado al infarto cerebral (demencia postinfarto)⁷⁰.

Estatinas

El efecto positivo de las estatinas en la disminución de los niveles sanguíneos de colesterol, reducción de la aterosclerosis y prevención de las enfermedades cardiovasculares isquémicas ha llevado a su empleo como tratamiento preventivo de la demencia en determinados ensayos clínicos⁷¹. Si bien su utilización se asocia a un menor riesgo de desarrollar deterioro cognitivo o demencia⁷², en el momento actual no existe suficiente evidencia como para recomendar el empleo de estatinas en el tratamiento preventivo de la DV⁷³.

Aunque los niveles sanguíneos elevados de colesterol total y LDL junto a una disminución del H-LDL se han asociado a un mayor riesgo de DV, no todos los estudios observacionales han demostrado una reducción del riesgo de deterioro cognitivo con el empleo de estatinas⁷⁴, y ningún ensayo clínico aleatorizado ha mostrado que éstas prevengan el desarrollo de demencia en aquellos individuos con factores de riesgo cardiovascular⁷⁵. En el estudio de protección cardiaca Heart Protection Study⁷⁵, el empleo de simvastatina durante 5 años no mostró una menor incidencia de deterioro cognitivo o demencia en aquellos pacientes con historia de enfermedad coronaria o factores de riesgo para la misma. Tampoco en el ensayo clínico Prospective Study of Pravastatine in the Elderly People (PROSPER)⁷⁶, con pravastatina durante 3 años, hubo una mejora cognitiva en los pacientes ancianos con factores de riesgo para enfermedades vasculares.



Sería preciso el desarrollo de un ensayo clínico aleatorizado y controlado por placebo para valorar el efecto de las estatinas sobre la DV, evitando posibles sesgos de otros estudios publicados: duración del estudio, tipo de estatina (lipofílica vs. hidrofílica), muestra (pacientes ancianos con múltiples factores de riesgo vascular vs. pacientes jóvenes), medidas de valoración, heterogeneidad de la DV y posible solapamiento con la patología propia de la EA.

Antiagregantes

No hay datos suficientes que demuestren que el empleo de *ácido acetilsalicílico* (AAS) tenga un efecto protector sobre la cognición o el DCV. Tan sólo un antiguo estudio, realizado sobre 70 pacientes con demencia multiinfarto, demostró una mejora notable en las funciones cognitivas en los pacientes tratados con AAS frente a los no tratados⁷⁷. El estudio Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PRoFESS) no encontró diferencias significativas sobre el desarrollo de deterioro cognitivo en los pacientes con infarto cerebral tratados con AAS y dipiridamol o con AAS y clopidogrel⁷⁸. Otro ensayo clínico realizado sobre pacientes con infarto subcortical tratados con AAS 325 mg/clopidogrel 75 mg frente a AAS 325 mg/placebo tampoco encontró diferencias en relación al deterioro cognitivo⁷⁹.

Citicolina

Un estudio reciente en el que se empleó citicolina de forma precoz y en las primeras 24 horas tras un infarto cerebral, con una duración de 12 meses, evidenció que este fármaco podría ejercer un efecto preventivo en el DCV tras el ictus; con una mejora significativa tanto de las funciones ejecutivas y de la atención, como de la orientación temporal⁸⁰.

Modificación del estilo de vida

Varios estudios observacionales sugieren que la actividad física reduce el riesgo de DCV⁸¹. Un estudio ciego, aleatorizado, realizado sobre pacientes con un infarto cerebral crónico, mostró cómo la realización de un ejercicio aeróbico breve durante al menos dos meses producía una mejora en la capacidad cognitiva, el aprendizaje sensitivo-motor y el procesamiento del lenguaje⁸².

Una dieta rica en ácidos grasos poliinsaturados omega 3 presenta beneficios claros en la prevención de las enfermedades cardiovasculares y el ictus, si bien no existen ensayos clínicos que confirmen su posible utilidad en la prevención del deterioro cognitivo.

Sin embargo, los estudios preventivos cada vez están adquiriendo un enfoque más multidimensional. En este sentido, el reciente ensayo controlado, doble ciego, Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (FIN-

GER) apoya lo que parecía inferirse de estudios observacionales previos: la modificación del estilo de vida, el control de los factores de riesgo cardiovascular, una dieta saludable (rica en fruta, vegetales, pescado y ácidos grasos poliinsaturados omega 3), no fumar, así como el ejercicio físico y mental, constituyen estrategias prometedoras para la reducción del riesgo de DCV⁸³⁻⁸⁵.

TRATAMIENTO DE LOS SÍNTOMAS PSICOLÓGICOS Y CONDUCTUALES

Aunque el empeoramiento cognitivo es el elemento fundamental en cualquier tipo de demencia, los síntomas psicológicos y conductuales (SPCD) dominan el cuadro clínico en muchas ocasiones. Producen un grave estrés en el cuidador y, en no pocas ocasiones, son la principal causa de institucionalización del paciente^{86,87}. El abordaje terapéutico de los mismos en la DV no difiere respecto a otros tipos de demencia, incluyendo dos elementos fundamentales, el tratamiento no farmacológico y el farmacológico (véase el capítulo "Tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer").

Tratamiento no farmacológico

El manejo no farmacológico de los SPCD presenta en el momento actual un reconocimiento como parte fundamental en el tratamiento de la demencia⁸⁸. Sus objetivos principales serían la prevención, la mejora del síntoma y la reducción del estrés y sobrecarga del cuidador. Múltiples organizaciones y grupos de expertos recomiendan el empleo de las estrategias no farmacológicas como primera medida en el tratamiento de estos síntomas, siendo de gran utilidad el denominado esquema *describe, investiga, create, evaluate* (DICE)⁸⁹, aplicable a cualquier tipo de demencia:

- ▶ *Describir el síntoma conductual*, así como su contexto de aparición, considerando tanto al paciente como al cuidador.
- ▶ *Investigar las posibles causas* del síntoma conductual, así como los posibles factores modificables.
- ▶ *Crear o establecer un plan terapéutico* (valorar la retirada de algún fármaco como posible causa, controlar el dolor, etc.).
- ▶ *Evaluar* si la estrategia terapéutica ha sido efectiva.

Tratamiento farmacológico

Antipsicóticos atípicos

Los expertos aconsejan su empleo sólo en caso de haber fracasado las medidas no farmacológicas en tres situaciones excepcionales: depresión mayor con o sin riesgo de suicidio, episodio psicótico con potencial riesgo para el paciente y/o el cuidador, agresividad física con posible daño al paciente o a las personas del entorno. Dado



que estos fármacos se asocian de forma significativa a la aparición de efectos adversos y a un incremento en la mortalidad^{90,91}, el tiempo de empleo de los mismos será limitado en el tiempo y sujeto a vigilancia estrecha.

Antidepresivos

La depresión es muy frecuente en el DCV, siendo su duración y gravedad mayor que en la EA. Se debe tratar porque aumenta la incapacidad funcional, el riesgo de suicidio, la disfunción social y la psicopatología del paciente. Los ISRS serían los fármacos de elección al producir una mejora de la función cognitiva a través de su acción en los circuitos neuronales implicados en el procesamiento de la información⁵⁹.

Recomendaciones

- Aunque los IACE y la memantina producen una discreta mejora en la función cognitiva de los pacientes con DV, estos fármacos no han demostrado un beneficio claro en la impresión clínica global, además de los efectos adversos y el coste económico que suponen.
- Se debe individualizar su uso, pues se puede lograr un efecto beneficioso en aquellos pacientes con EA y enfermedad vascular asociada.
- El tratamiento de la HTA es útil en aquellos pacientes con factores de riesgo y/o enfermedad vascular, donde su empleo se asociaría a una disminución del riesgo del DCV y del asociado al infarto cerebral (demencia postictus).
- En el momento actual, no existe suficiente evidencia como para recomendar el empleo de estatinas en el tratamiento preventivo de la DV.
- No hay datos suficientes que demuestren que el empleo de AAS tenga un efecto protector sobre la cognición o el DCV.
- Las estrategias no farmacológicas constituyen la primera línea terapéutica en el tratamiento de los SPCD.
- El modelo *describe, investigate, create, evaluate* (DICE) establece las distintas etapas en el abordaje de los SPCD.
- Los antipsicóticos tan sólo se recomendarían en el caso de haber fracasado el tratamiento no farmacológico y en situaciones de riesgo para el paciente y/o el cuidador.
- Los antipsicóticos deben ser empleados un corto periodo de tiempo, con una vigilancia estrecha de los posibles efectos adversos.
- Los ISRS serían los fármacos de elección en la depresión del paciente con DV al producir una mejora de la función cognitiva.

5.7. DEMENCIA MIXTA Y FACTORES DE RIESGO VASCULAR

Natalia García-Casares, Eugenia Marta Moreno

La DV, como ya se ha dicho, supone el 15 %-20 % de todas las demencias. En ocasiones, la DV coexiste con la EA constituyendo la denominada demencia mixta. La demencia mixta podría definirse como un deterioro cognitivo progresivo resultado de la presencia de alteraciones clinicopatológicas propias tanto de DV como de EA documentadas por criterios clínicos y de neuroimagen⁹². Estudios de necropsias ponen de manifiesto cómo la DV y la EA se solapan hasta en un 30 %-60 % de los casos. Son muchos los estudios clínico-patológicos que demuestran la relación entre la presencia de lesiones vasculares en pacientes con diagnóstico de EA y el depósito de β -amiloide/ovillos neurofibrilares en pacientes con diagnóstico de DV⁹³. Probablemente, la demencia mixta constituye una entidad intermedia en el espectro de las demencias, donde en un extremo se situaría la EA y en el otro la DV pura. Aunque la DV pura o la EA aislada son menos comunes que las demencias mixtas, no existen hasta el momento criterios diagnósticos clínicos de demencia mixta que nos permitan hacer un diagnóstico definitivo previo a la necropsia. Así, los criterios diagnósticos de NINDS-AIREN para DV no incluyen la categoría de demencia mixta y, en su lugar, recomiendan el término de EA con presencia de patología vascular²⁴. Los criterios diagnósticos clásicos de NINDS-ARDRA y los actuales NIA-AA 2011 incluyen la EA con patología vascular^{94,95}. El CIE 10 y el DSM-5 tampoco incluyen la demencia mixta como tal^{22,25}. Por todo ello, las demencias mixtas, que constituyen un grupo importante de demencias en la práctica clínica diaria, no se ajustan ni a los criterios clínicos de la demencia de perfil vascular ni a los criterios diagnósticos de la demencia tipo Alzheimer, lo cual provoca problemas en el diagnóstico diferencial entre ambos procesos.

Cada vez hay más evidencia de la relación entre DV, EA y factores de riesgo vascular (FRV). Sin embargo, todavía es controvertida la relación entre ambas entidades clínicas y los mecanismos fisiopatológicos que solapan estas dos patologías. Entre los FRV que han demostrado aumentar el riesgo tanto de DV como de EA, destacan FRV no modificables y FRV modificables (véase el tratamiento de los FRV en el apartado específico).

FACTORES DE RIESGO NO MODIFICABLES

El factor de riesgo no modificable más estudiado que aumenta el riesgo de padecer demencia (tanto DV como EA) es la edad⁹⁶. La genética también constituye un



importante factor no modificable implicado en la fisiopatología de las demencias mixtas. Así, estudios epidemiológicos demuestran la relación entre el gen APOE, en concreto la presencia del alelo APOE ϵ 4, y el deterioro cognitivo atribuible tanto a DV como a EA. Además, la lipoproteína ApoE desempeña un rol importante en el transporte del colesterol, asociándose a un mayor riesgo de aterosclerosis y a la DV^{18,97}.

FACTORES DE RIESGO MODIFICABLES

Los factores de riesgo modificables más conocidos que se han identificado como factores de riesgo independientes del riesgo vascular para el desarrollo de DV así como para EA incluyen la diabetes, la hipertensión, la hipercolesterolemia, la obesidad y el tabaquismo, entre otros.

Diabetes

En los últimos años, son muchos los estudios que relacionan la diabetes mellitus tipo 2 y el deterioro cognitivo, constituyendo un factor de riesgo independiente para la EA y la DV⁹⁸. Aunque el mecanismo fisiopatológico exacto no está claro, la diabetes y las alteraciones intrínsecas a ella (resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hiperglucemia) pueden exacerbar no sólo alteraciones vasculares sino también el depósito de β -amiloide extracelular (A β) y la hiperfosforilación de la proteína tau, conduciendo ambos a la neurodegeneración. Sobre esta hipótesis, se ha propuesto recientemente que la EA se puede considerar como la "diabetes del cerebro o la diabetes tipo 3". Por ello, se han diseñado diversos ensayos clínicos con agentes anti-diabéticos (insulina, metformina, tiazolidinedionas, análogos de GLP-1 e inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4) para el tratamiento de la EA⁹⁸.

Hipertensión

Existe una clara asociación entre la tensión arterial elevada y la presencia de DV. En cambio, la relación entre la HTA y la EA es más controvertida, ya que algunos estudios muestran asociación y otros no⁹⁹. La mayoría demuestra un mayor riesgo de deterioro cognitivo en los individuos que presentan cifras de tensión alta en las edades medias de la vida. Sin embargo, esta relación no es lineal, observándose un descenso de las cifras de TA en los años previos al desarrollo de la EA. Es por ello que numerosos ensayos clínicos (SYST-EUR, PROGRESS, HOPE) han propuesto a los antihipertensivos como posibles fármacos antidemencia, aunque se necesitan más estudios para corroborarlo¹⁰⁰.

Obesidad

Estudios epidemiológicos han objetivado cómo el padecer obesidad en etapas medias de la vida aumenta el riesgo de desarrollar EA en edades tardías de la vida,

independientemente de la presencia de otros FRV. Al igual que la HTA, parece que la relación no es lineal, siendo el sobrepeso en edades tardías de la vida un factor protector para la demencia, y el bajo peso, un factor de riesgo. El mecanismo fisiopatológico aún es desconocido¹⁰¹.

Hipercolesterolemia

Los niveles de colesterol elevados se han propuesto como un factor de riesgo para el desarrollo de DV, pero también para el riesgo de EA. No obstante, algunos estudios no han demostrado esta asociación. La evidencia actual del efecto preventivo de las estatinas es controvertido¹⁰².

Depresión

Numerosos estudios transversales y longitudinales han evidenciado que presentar una depresión o antecedentes de depresión favorecen el riesgo de demencia. Sin embargo, aún se desconoce si realmente es un factor de riesgo individual o se trata de un marcador precoz de demencia asociado a los cambios clinicopatológicos de la propia demencia¹⁰³.

Tabaquismo y alcohol

Fumar es un FRV con una fuerte asociación para el riesgo de demencia, aumentando hasta el doble el riesgo de padecer una demencia futura en pacientes fumadores de mediana edad¹⁰⁴. En cambio, no se han encontrado evidencias suficientes para considerar el consumo moderado de alcohol como un factor de riesgo de demencia, incluso algunos estudios lo han señalado como un factor protector¹⁰⁵. Por ello, actualmente el alcohol es un factor de riesgo controvertido.

Otros

Algunos estudios han demostrado un papel protector para el desarrollo de demencia de factores como la actividad física, la dieta mediterránea, la estimulación cognitiva y los años de educación formal, que favorecería una mejor reserva cognitiva¹⁰⁶.

TRATAMIENTOS PREVENTIVOS FARMACOLÓGICOS Y NO FARMACOLÓGICOS

En la actualidad, los tratamientos preventivos tanto farmacológicos como no farmacológicos para la demencia mixta no difieren de los tratamientos recomendados para la EA y la DV (ver apartado de "Tratamiento").



Recomendaciones

- El diagnóstico de las demencias mixtas está relegado en la actualidad a la combinación de los criterios diagnósticos para EA y DV de forma aislada, pues no existen criterios específicos para esta entidad.
- Los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos para prevenir la demencia mixta son los mismos considerados para la EA y la DV en sus formas puras.

Bibliografía

1. Vascular cognitive impairment in clinical practice. Wahlund LO, Erkinjuntti T, Gauthier SI (eds). Cambridge: Cambridge University Press; 2009.
2. Deterioro cognitivo de tipo vascular. Grau-Olivares M, Arboix A (eds). Barcelona: Ergon; 2009.
3. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, Decarli C, Greenberg SM, Iadecola C, et al; American Heart Association Stroke Council, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011; 42(9): 2672-713.
4. Fratiglioni L, Launer LJ, Andersen K, Breteler MM, Copeland JR, Dartigues JF, et al. Incidence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology*. 2000; 54(11 Suppl 5): S10-15.
5. Rockwood K, Wentzel C, Hachinski V, Hogan DB, MacKnight C, McDowell I. Prevalence and outcomes of vascular cognitive impairment. Vascular Cognitive Impairment Investigators of the Canadian Study of Health and Aging. *Neurology*. 2000; 54(2): 447-451.
6. De Pedro-Cuesta J, Virués-Ortega J, Vega S, Seijo-Martínez M, Saz P, Rodríguez F, et al. Prevalence of dementia and major dementia subtypes in Spanish populations: a reanalysis of dementia prevalence surveys, 1990-2008. *BMC Neurol*. 2009; 9: 55
7. Bermejo-Pareja F, Benito-León J, Vega S, Medrano MJ, Román GC; Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Incidence and subtypes of dementia in three elderly populations of central Spain. *J Neurol Sci* 2008; 264: 63-72.
8. Gascón-Bayarri J, Reñé R, del Barrio JL, De Pedro-Cuesta J, Ramón JM, Manubens JM, et al. Prevalence of dementia subtypes in El Prat de Llobregat, Catalonia, Spain: the PRATICON study. *Neuroepidemiology*. 2007; 28(4): 224-34.
9. Leys D, Henon H, Mackowiak-Cardolani MA, Pasquier F. Poststroke dementia. *Lancet Neurol*. 2005; 4: 752-9.
10. Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia. *Neuron*. 2013; 80: 844-66.
11. O'Brien JT, Thomas A. Vascular dementia. *Lancet*. 2015; 386: 1698-706.
12. García R, Frank A. Demencia por lesión de vaso grande. En: Alberca R, López-Pousa S, editores. *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias*. 4a edición. Madrid: Ed. Panamericana; 2011. pp 405-17.
13. Turón A, Bas R. Demencia vascular por lesiones de pequeño vaso. En: Alberca R, López-Pousa S, editores. *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias*. 4a edición. Madrid: Ed. Panamericana; 2011. pp 419-28.
14. Gorelick PB, Nyenhuis D. Understanding and treating vascular cognitive impairment. *Continuum*. 2013; 19(2): 425-37.
15. Staekenborg SS, Su T, van Straaten EC, Lane R, Scheltens P, Barkhof F, et al. Behavioural and psychological symptoms in vascular dementia; differences between small- and large-vessel disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010; 81: 547-51.



16. 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*. 2006; 37(9): 2220-41
17. Rosenberg GA, Wallin A, Wardlaw JM, Markus HS, Montaner J, Wolfson L, et al. Consensus statement for diagnosis of subcortical small vessel disease. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016; 36(1): 6-25.
18. Manso-Calderón R, González-Sarmiento R. Genetic susceptibility to vascular cognitive impairment: a pathophysiological view. *Future Neurol*. 2016; 11: 119-34.
19. Hachinski VC, Iliff LD, Zilhka E, Du Boulay GH, McAllister VL, Marshall J, et al. Cerebral blood flow in dementia. *Arch Neurol*. 1975; 32(9): 632-37.
20. Moroney JT, Bagiella E, Desmond DW, Hachinski VC, Mölsä PK, Gustafson L, et al. Meta-analysis of the Hachinski Ischemic Score in pathologically-verified dementias. *Neurology*. 1997; 49(4): 1096-105
21. American Psychiatric Association. *Vascular Dementia*. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Fourth Edition. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 1994. pp143-46.
22. World Health Organization. F01 Vascular Dementia. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Diagnostic Criteria for Research. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1993. pp 48-50.
23. Chui HC, Victoroff JI, Margolin D, Jagust W, Shankle R, Katzman R. Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the State of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers (ADDTC). *Neurology*. 1992; 42: 473-80.
24. Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*. 1993; 43: 250-60.
25. American Psychiatric Association. Major or Mild Vascular Neurocognitive disorders. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed). Washington DC: American Psychiatric Publishing; 2013. pp 612-5.
26. Gold G, Bouras C, Canuto A, Bergallo MF, Herrmann FR, Hof PR, et al. Clinicopathological validation study of four sets of clinical criteria for vascular dementia. *Am J Psychiatry*. 2002; 159: 82-7.
27. Chui HC, Mack W, Jackson JE, Mungas D, Reed BR, Tinklenberg J, et al. Clinical criteria for the diagnosis of vascular dementia: a multi-center study of comparability and inter-rater reliability. *Arch Neurol*. 2000; 57(2): 191-6.
28. Pohjasvaara T, Mäntylä R, Ylikoski R, Kaste M, Erkinjuntti T. Comparison of different clinical criteria (DSM-III, ADDTC, ICD-10, NINDS-AIREN, DSM-IV) for the diagnosis of vascular dementia. National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences. *Stroke*. 2000; 31(12): 2952-7.
29. Petersen RC, O'Brien J. Mild cognitive impairment should be considered for DSM- V. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2006; 19: 147-54.
30. Sachdev P, Kalaria R, O'Brien J, Skoog I, Alladi S, Black SE, et al.; and the International Society for Vascular Behavioral and Cognitive Disorders. Diagnostic criteria for vascular

- cognitive disorders: a VASCOG statement. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2014; 28: 206-18.
31. Erkinjuntti T, Bowler JV, De Carli CS, Fazekas F, Inzitari D, O'Brien JT, et al. Imaging of static brain lesions in vascular dementia: implications for clinical trials. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 1999; 13 (suppl. 3): S81-S90.
 32. Festa JR, Lazar RM (eds). *Neurovascular Neuropsychology.* New York: Springer; 2009.
 33. Jiménez MD, Moreno J, Iriarte LM (eds). *Ictus y demencia vascular.* Madrid: Ergón; 2004.
 34. García-Portilla MP, Bascarán MT, Sáiz PA, Parellada M, Bousoño M, Bobes J (Eds). *Banco de instrumentos básicos para la práctica de la psiquiatría clínica.* Madrid: Cey-san; 2011.
 35. Peña-Casanova J, Gramunt N, Gich J. *Test Neuropsicológicos. Fundamentos para una Neuropsicología clínica basada en evidencias.* Barcelona: Eds Masson; 2004.
 36. Bermejo F, Porta-Etessam J, Díaz J, Martínez P. *Más de cien escalas en Neurología.* Toledo: Eds Aula Médica; 2008.
 37. Banerjee G, Wilson D, Jäger HR, Werring DJ. Novel imaging techniques in cerebral small vessel diseases and vascular cognitive impairment. *Biochim Biophys Acta.* 2016; 1862(5): 926-38.
 38. Scheltens P, Barkhof F, Leys D, Pruvo JP, Nauta JJ, Vermersch P, et al. A semiquantitative rating scale for the assessment of signal hyperintensities on magnetic resonance imaging. *J Neurol Sci.* 1993; 114: 7-12.
 39. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol.* 1987; 149: 351-6.
 40. De Boer R, Vrooman HA, van der Lijn F, Vernooij MW, Ikram MA, van der Lugt A, et al. White matter lesion extension to automatic brain tissue segmentation on MRI. *Neuroimage.* 2009; 45: 1151-61.
 41. Masdeu JC, Kreisl WC, Berman KF. The neurobiology of Alzheimer disease defined by neuroimaging. *Curr Opin Neurol.* 2012; 25: 410-20.
 42. Mungas D, Jagust WJ, Reed BR, Kramer JH, Weiner MW, Schuff N, et al. MRI predictors of cognition in subcortical ischemic vascular disease and Alzheimer's disease. *Neurology.* 2001; 57(12): 2229-35.
 43. Kantarci K, Jack CR. Neuroimaging in Alzheimer disease: an evidence-based review. *Neuroimag Clin North Am.* 2003; 13: 197-209.
 44. Hafkemeijer A, van der Grond J, Rombouts SA. Imaging the default mode network in aging and dementia. *Biochim Biophys Acta.* 2012; 1822: 431-41.
 45. Tsivgoulis G, Katsanos AH, Papageorgiou SG, Dardiotis E, Voumvourakis K, Gianopoulos S. The role of neurosonology in the diagnosis of vascular dementia. *J Alzheimers Dis.* 2014; 42(Suppl 3): S251-7.
 46. Dougall NJ, Bruggink S, Ebmeier KP. Systematic review of the diagnostic accuracy of 99mTc-HMPAO-SPECT in dementia. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2004; 12: 554-570.
 47. Heiss WD, Zimmermann-Meinzingen S. PET imaging in the differential diagnosis of vascular dementia. *J Neurol Sci.* 2012; 322(1-2): 268-73.



48. Kumar V, Anand R, Mesina J, Hartman R, Veach J. An efficacy and safety analysis of Exelon® in Alzheimer's disease patients with current vascular risk factors. *Eur J Neurol*. 2000; 7(2): 159-69.
49. Birks J, McGuinness B, Craig D. Rivastigmine for vascular cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 May 31;(5):CD004744. doi: 10.1002/14651858.CD004744.pub3. Review.
50. Black S, Roman GC, Geldmacher DS, Salloway S, Hecker J, Burns A, et al; Donepezil 307 Vascular Dementia Study Group. Efficacy and tolerability of donepezil in vascular dementia: positive results of a 24-week, multicenter, international, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Stroke*. 2003; 34(10): 2323-30.
51. Roman GC, Salloway S, Black SE, Royall DR, Decarli C, Weiner MW, et al. Randomized, placebo-controlled, clinical trial of donepezil in vascular dementia: differential effects by hippocampal size. *Stroke*. 2010; 41: 1213-21.
52. Wilkinson D, Doody R, Helme R, Taubman K, Mintzer J, Kertesz A, et al. Donepezil in vascular dementia. A randomized, placebo-controlled study. *Neurology* 2003; 41(6): 479-86.
53. Dichgans M, Markus HS, Salloway S, Verkkoniemi A, Moline M, Wang Q, et al. Donepezil in patients with subcortical vascular cognitive impairment: a randomised double-blind trial in CADASIL. *Lancet Neurol*. 2008; 7(4): 310-8.
54. Erkinjuntti T, Kurz A, Gautjier S, Bullock R, Lilienfeld S, Damaraju CV. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomised trial. *Lancet*. 2003; 359: 1283-90.
55. Auchus AP, Brashear HR, Salloway S, Korczyn AD, de Deyn PP, Gassmann- Mayer C; GAL-INT-26 Study Group. Galantamine treatment of vascular dementia. A randomized trial. *Neurology*. 2007; 69(5): 448-58.
56. Orgogozo JM, Rigaud AS, Stöffler A, Möbius HJ, Forette F. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: a randomized, placebo-controlled trial (MMM 300). *Stroke*. 2002; 33(7): 1834-9.
57. Wilcock G, Möbius HJ, Stöffler A; MMM 500 group. A double-blind, placebo-controlled study of memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM 500). *Int Clin Psychopharmacol*. 2002; 17(6): 297-305.
58. Kavirajan H, Schneider L. Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Neurol*. 2007; 6(9): 782-92.
59. Jorge RE, Acion L, Moser D, Adams HP Jr, Robison RG. Escitalopram and enhancement of cognitive recovery following stroke. *Arch Gen Psychiatry*. 2010; 67(2): 187-196.
60. Royall DR, Cordes JA, Roman G, Velez A, Edwards A, Schillerstrom JS. Sertraline improves executive function in patients with vascular cognitive impairment. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2009; 21(4): 445-54.
61. O'Brien JT, Burns A; BAP Dementia Consensus Group. Clinical practice with anti-dementia drugs: a revised (second) consensus statement from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2011; 25(8): 997-1019.

62. Yamada M, Kasagi F, Sasaki H, Masunari N, Mimori Y, Suzuki G. Association between dementia and midlife risk factors: the Radiation Effects Research Foundation Adult Health Study. *J Am Geriatr Soc.* 2003; 51(3): 410-14.
63. in't Veld BA, Ruitenberg A, Hofman A, Stricker BH, Breteler MM. Antihypertensive drugs and incidence of dementia: the Rotterdam Study. *Neurobiol Aging.* 2001; 22(3): 407-412.
64. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhäger WH, Babarskiene MR, et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet.* 1998; 352 (9137): 1347-1351.
65. Tzourio C, Anderson C, Chapman N, Woodward M, Neal B, MacMahon S, et al; PROGRESS Collaborative Group. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med.* 2003; 163(9): 1069-75.
66. Bosch J, Yusuf S, Pogue J, Sleight P, Lonn E, Rangoonwala B, et al; HOPE Investigators. Heart outcomes prevention evaluation. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. *BMJ.* 2002; 324(7339): 699-702.
67. Peters R, Beckett N, Forette F, Tuomilehto J, Clarke R, Ritchie C, et al; HYVET investigators. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol.* 2008; 7(8): 683-9.
68. McGuinness B, Todd S, Passmore P, Bullock R. Blood pressure lowering in patients without prior cerebrovascular disease for prevention of cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; CD004034. doi: 10.1002/14651858.CD004034.pub3.
69. Rouch L, Cestac P, Hanon O, Cool C, Helmer C, Bouhanick B, et al. Antihypertensive drugs, prevention of cognitive decline and dementia: a systematic review of observational studies, randomized controlled trials and meta-analyses, with discussion of potential mechanisms. *CNS Drugs.* 2015; 29(2): 113-30.
70. Sörös P, Whitehead S, Spence JD, Hachinski V. Antihypertensive treatment can prevent stroke and cognitive decline. *Nat Rev Neurol.* 2013; 9(3): 174-8.
71. Shepardson NE, Shankar GM, Selkoe DJ. Cholesterol level and statin use in Alzheimer disease: II. Review of human trials and recommendations. *Arch Neurol.* 2011; 68(11): 1385-92.
72. Wong WB, Lin W, Boudreau D, Devine EB. Statins in the prevention of dementia and Alzheimer's disease: a meta-analysis of observational studies and an assessment of confounding. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013; 22(4): 345-58.
73. McGuinness B, O'Hare J, Craig D, Bullock R, Malouf R, Passmore P. Cochrane review on "Statins for the treatment of dementia". *Int J Geriatr Psychiatry.* 2013; 28(2): 119-26.
74. Levine DA, Langa KM. Vascular cognitive impairment: disease mechanisms and therapeutic implications. *Neurotherapeutics.* 2011; 8(3): 361-73.
75. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002; 360(9326): 7-22.
76. Sheperd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al; PROSPER study group. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in



- elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2002; 360(9346): 1623-30.
77. Meyer JS, Rogers RL, McClintic K, Mortel KF, Lotfi J. Randomized clinical trial of daily aspirin therapy in multi-infarct dementia. A pilot study. *J Am Geriatr Soc*. 1989; 37(6): 549-55.
 78. Diener HC, Sacco RL, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, et al; Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PROFESS) study group. Effects of aspirin plus extended-release dipyridamole versus clopidogrel and telmisartan on disability and cognitive function after recurrent stroke in patients with ischaemic stroke in the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PROFESS) trial: a double-blind, active and placebo-controlled study. *Lancet Neurol*. 2008; 7(10): 875-84.
 79. Benavente OR, Pearce LA, Bazan C, Roldan AM, Catanese L, Bhat Livezey VM, et al; SPS3 Investigators. Clinical-MRI correlations in a multiethnic cohort with recent lacunar stroke: the SPS3 trial. In *J Stroke*. 2014; 9(8): 1057-64.
 80. Alvarez-Sabin J, Ortega G, Jacas C, Santamarina E, Maisterra O, Ribo M, et al. Long-term treatment with citicoline may improve poststroke vascular cognitive impairment. *Cerebrovasc Dis*. 2013; 35(2): 146-54.
 81. Rockwood K, Middleton L. Physical activity and the maintenance of cognitive function. *Alzheimers Dement*. 2007; 3: S38-44.
 82. Quaney BM, Boyd LA, McDowd JM, Zahner LH, He J, Mayo MS, et al. Aerobic exercise improves cognition and motor function poststroke. *Neurorehabil Neural Repair*. 2009; 23(9): 879-885.
 83. 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*. 2015; 385: 2255-63.
 84. Wirth M, Haase CM, Villeneuve S, Vogel J, Jagust WJ. Neuroprotective pathways: lifestyle activity, brain pathology, and cognition in cognitively normal older adults. *Neurobiol Aging*. 2014; 35(8): 1873-82.
 85. Debette S. Vascular risk factors and cognitive disorders. *Rev Neurol (Paris)* 2013; 169(10): 757-64.
 86. Kales HC, Chen P, Blow FC, Welsh DE, Mellow AM. Rates of clinical depression diagnosis, functional impairment, and nursing home placement in coexisting dementia and depression. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2005; 13(6): 441-9.
 87. Yaffe K, Fox P, Newcomer R, Sands L, Lindquist K, Dane K, et al. Patient and caregiver characteristics and nursing home placement in patients with dementia. *JAMA*. 2002; 287(16): 2090-7.
 88. Physician Consortium for Performance Improvement. *Dementia: Performance measure set American Medical Association*, 2010.
 89. Kales H, Gitlin L, Lyketsos CG; Detroit Expert Panel on Assessment and Management of Neuropsychiatric Symptoms of Dementia. Management of neuropsychiatric symptoms of dementia in clinical settings: recommendations from a multidisciplinary expert panel. *JAGS*. 2014; 62(4): 762-9.

90. US Food and Drug Administration. Public Health Advisory: Deaths with Antipsychotics in Elderly Patients with Behavioral Disturbances, 2005 [on-line]. <http://psychrights.org/drugs/FDAantipsychotics4elderlywarning.htm>.
91. European Medicines Agency. CHMP Assessment on Conventional Antipsychotics. London, United Kingdom: European Medicines Agency; 2008 [on-line]. Available at http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/01/WC500054057.pdf Accessed November 18, 2013.
92. Langa KM, Foster NL, Larson EB. Mixed dementia: emerging concepts and therapeutic implications. *JAMA*. 2004; 292(23): 2901-8.
93. Attems J, Jellinger KA. The overlap between vascular disease and Alzheimer's disease—lessons from pathology. *BMC Med*. 2014; 12: 206.
94. 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.
95. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, 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.
96. Hebert LE, Bienias JL, Aggarwal NT, Wilson RS, Bennett DA, Shah RC, et al. Change in risk of Alzheimer disease over time. *Neurology*. 2010; 75(9): 786-91.
97. Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, Hyman B, Kukull WA, Mayeux R, et al. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease: A meta-analysis. *APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium*. *JAMA*. 1997; 278(16): 1349-56.
98. Biessels GJ, Strachan MW, Visseren FL, Kappelle LJ, Whitmer RA. Dementia and cognitive decline in type 2 diabetes and prediabetic stages: towards targeted interventions. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014; 2(3): 246-55.
99. Power MC, Weuve J, Gagne JJ, McQueen MB, Viswanathan A, Blacker D. The association between blood pressure and incident Alzheimer disease: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiology*. 2011; 22(5): 646-59.
100. Rouch L, Cestac P, Hanon O, Cool C, Helmer C, Bouhanick B, et al. Antihypertensive drugs, prevention of cognitive decline and dementia: a systematic review of observational studies, randomized controlled trials and meta-analyses, with discussion of potential mechanisms. *CNS Drugs*. 2015; 29: 113-30.
101. Gustafson DR, Luchsinger JA. High adiposity: risk factor for dementia and Alzheimer's disease? *Alzheimers Res Ther*. 2013; 5(6): 57.
102. Richardson K, Schoen M, French B, Umscheid CA, Mitchell MD, Arnold SE, et al. Statins and cognitive function: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2013; 159(10): 688-97.
103. Barnes DE, Yaffe K, Byers AL, McCormick M, Schaefer C, Whitmer RA. Midlife vs late-life depressive symptoms and risk of dementia: differential effects for Alzheimer disease and vascular dementia. *Arch Gen Psychiatry*. 2012; 69(5): 493-8.

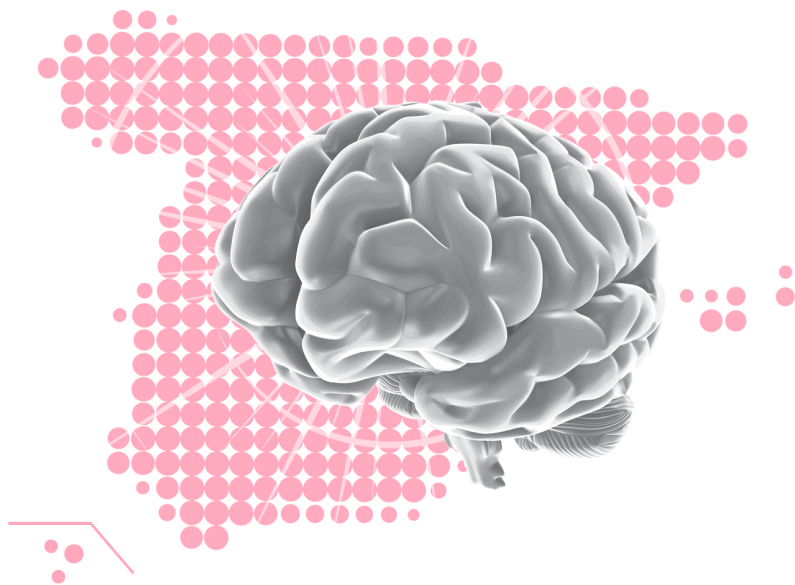


104. Rusanen M, Kivipelto M, Quesenberry CP Jr, Zhou J, Whitmer RA. Heavy smoking in midlife and long-term risk of Alzheimer disease and vascular dementia. *Arch Intern Med.* 2011; 171(4): 333-9.
105. Baumgart M, Snyder HM, Carrillo MC, Fazio S, Kim H, Johns H. Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: A population-based perspective. *Alzheimers Dement.* 2015; 11(6): 718-26.
106. Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol.* 2011; 10(9): 819-28.

ENFERMEDADES PRIÓNICAS

6

Editado por Raquel Sánchez del Valle y Sagrario Manzano



6.1. INTRODUCCIÓN

Mario Riverol

Las prionopatías forman un conjunto de enfermedades neurodegenerativas, provocadas por la transformación postranscripcional de la proteína priónica celular (PrPc), en una isoforma anormal llamada PrPsc o prion. Esta proteína anómala tiene propiedades bioquímicas y biofísicas que la hacen infecciosa en ausencia de ácidos nucleicos¹. De hecho, la proteína priónica anómala o prion puede inducir un cambio conformacional de la PrPc, resultando en la producción de más priones, que se acumulan en el encéfalo provocando degeneración neuronal.

Las enfermedades priónicas son únicas en Medicina, ya que pueden ocurrir por tres mecanismos distintos: de forma espontánea (esporádica), genética (hereditaria/familiar) y adquirida (infecciosa o yatrógena). En las formas esporádicas, la transformación de la PrPc en un prion se produciría de forma espontánea o, quizá, como consecuencia de una mutación somática del gen de la proteína priónica (PRNP). Las enfermedades priónicas genéticas se causan por la mutación del gen PRNP, que hace que la PrPc del sujeto sea más susceptible a un cambio conformacional que dé lugar a la PrPsc. Por último, las formas adquiridas se producen por la transmisión accidental de un prion, que ocasiona que la proteína priónica del sujeto se transforme en una proteína priónica anómala.

En humanos, las enfermedades priónicas son infrecuentes y su incidencia es de 1 a 1,5 casos por millón de habitantes y año. Las formas esporádicas son las más frecuentes, representando el 80-95 %. Por otra parte, las genéticas representan el 10-15 %, y las adquiridas, menos del 1 %. Las prionopatías esporádicas incluyen a la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica y al insomnio fatal esporádico. Las formas adquiridas comprenden a la nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob yatrógena y el Kuru. Por último, las formas hereditarias incluyen al insomnio familiar fatal, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob familiar y el síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker y las enfermedades priónicas por inserción de octapéptidos². Cada una de estas formas será tratada con mayor detenimiento en las próximas secciones. Así mismo, se expondrán otras prionopatías menos frecuentes que cursan con un cuadro clínico atípico para lo establecido en estas entidades.

Las características comunes a todas las enfermedades priónicas son: un periodo de incubación prolongado, la afectación exclusiva del sistema nervioso central y un curso progresivo y uniformemente fatal. Una de las manifestaciones clínica más comunes



a casi todas ellas es el desarrollo de una demencia rápidamente progresiva. Además, todas ellas comparten también características neuropatológicas entre las que se incluyen: pérdida neuronal, gliosis reactiva, depósito de proteína priónica patológica (no en todos los casos hay placas amiloideas) y presencia de vacuolas, que dan lugar al característico aspecto de esponja del cerebro de los pacientes afectados³.

El diagnóstico diferencial de las enfermedades priónicas incluye distintas entidades que cursan con deterioro cognitivo o multifocal rápidamente progresivo. Este término incluye a pacientes que desarrollan una demencia en menos de 1-2 años, aunque, en la mayoría, esta progresión ocurre en semanas o pocos meses⁴. Las demencias rápidamente progresivas pueden ser secundarias a enfermedades neurodegenerativas (priónicas o no priónicas), tóxico-metabólicas, infecciosas, vasculares, autoinmunes, neoplasias, yatrógenas y otras (**tabla 1**). La mayoría de los pacientes con una demencia rápidamente progresiva remitidos a centros de referencia presentan una enfermedad priónica. De aquellos pacientes que no tienen una enfermedad priónica, un alto porcentaje son diagnosticados en la autopsia de una enfermedad neurodegenerativa clásica (tipo enfermedad de Alzheimer, demencia frontotemporal, demencia con cuerpos de Lewy, parálisis supranuclear progresiva o degeneración corticobasal)⁵. No obstante, algunas series muestran que hasta un 25 % de las personas con una demencia rápidamente progresiva en los que se ha descartado una enfermedad priónica, presentan una enfermedad que es tratable y potencialmente curable, normalmente de causa autoinmune, metabólica, infecciosa o tumoral.

El primer paso al enfrentarse a un paciente con una demencia rápidamente progresiva es descartar un síndrome confusional agudo secundario a una alteración metabólica o a una enfermedad infecciosa sistémica, sobre todo si la persona es de edad avanzada o presentaba un deterioro cognitivo previamente. Tras una primera aproximación, podría ser necesaria la realización de pruebas más específicas, destinadas a confirmar el diagnóstico de enfermedades con mal pronóstico a corto plazo como las prionopatías u otras potencialmente tratables, llegando si fuera preciso a la realización de una biopsia cerebral (**fig. 1**).

Tabla I. Diagnóstico diferencial de las demencias rápidamente progresivas según su etiología

Enfermedades neurodegenerativas

- Enfermedades priónicas
- Demencia con cuerpos de Lewy
- Enfermedad de Alzheimer
- Degeneración frontotemporal
- Gliosis subcortical progresiva

Tóxico-metabólicas

- Alteraciones hidroelectrolíticas (sodio, potasio, magnesio, fósforo, calcio)
- Alteraciones endocrinas (tiroides, paratiroides, adrenal)
- Déficits vitamínicos (B₁, B₃, B₁₂, ácido fólico)
- Encefalopatía urémica o hepática
- Hiper o hipoglucemia
- Hipoxia o hipercapnia
- Porfiria
- Intoxicación por metales pesados (bismuto, litio, mercurio, manganeso)
- Enfermedades mitocondriales
- Drogas de abuso (alcohol, cocaína, *methylenedioxymethamphetamine*, otros)

Infeciosas

- Encefalitis virales
- Demencia asociada al VIH
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva
- Infecciones fúngicas
- Infecciones por amebas
- Infecciones por espiroquetas
- Enfermedad de Lyme
- Enfermedad de Whipple
- Panencefalitis esclerosante subaguda
- Infecciones sistémicas en pacientes de edad avanzada o deterioro cognitivo previo

Vasculares

- Demencia multiinfarto
- Infarto talámico o calloso
- Angiopatía amiloide cerebral
- Fístula dural arteriovenosa
- Trombosis venosa
- Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES)
- Hematoma subdural

Autoinmunes

- Encefalitis mediadas por anticuerpos o paraneoplásicas
- Lupus sistémico
- Encefalopatía de Hashimoto
- Vasculitis primaria del SNC
- Otras vasculitis con afectación del SNC
- Encefalomiелitis aguda diseminada
- Sarcoidosis

Neoplasias

- Metástasis
- Linfoma primario del SNC
- Linfoma intravascular
- Linfomatosis granulomatosa
- Linfomatosis *cerebri*
- Gliomatosis *cerebri*
- Carcinomatosis meníngea

Iatrogénica

Fármacos (litio, metrotexato, quimioterapia, esteroides, anticolinérgicos, otros)

Otras

Estado epiléptico no convulsivo

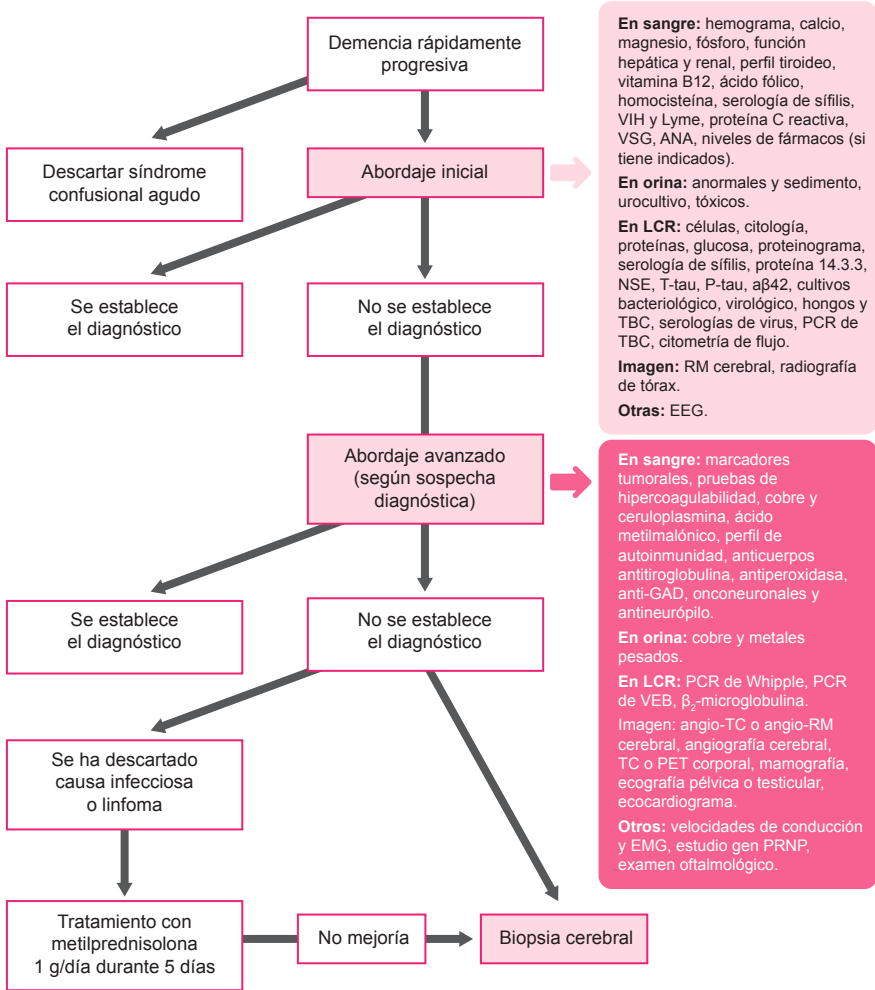


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de pacientes con una demencia rápidamente progresiva⁴.

aβ24: β-amiloide 42; ANA: anticuerpos antinucleares; EEG: electroencefalograma; EMG: electromiograma; LCR: líquido cefalorraquídeo; NSE: enolasa neuronal específica; P-Tau: tau fosforilada; TBC: tuberculosis; T-tau: tau total; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; VEB: virus Epstein-Barr; VSG: velocidad de sedimentación globular.

6.2. ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT-JAKOB

María Gómez

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) es la enfermedad priónica más frecuente. La forma más común es esporádica y se considera que se debe a un cambio conformacional estocástico de la PrPc. También existe un pequeño porcentaje de casos que son hereditarios (subtipo genético) o adquiridos (subtipo iatrogénico y nueva variante). A continuación, se referirán los hechos de los subtipos más frecuentes y, en un apartado distinto, los de la nueva variante.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de ECJ en España es similar a la reportada a nivel mundial, situándose en 1.1 casos por millón de habitantes⁶. En la forma esporádica, el debut clínico suele acontecer con mayor frecuencia en la década de los 70 a 79 años y la supervivencia media es de 6 meses. Los subtipos genéticos y iatrogénicos suelen manifestarse en personas más jóvenes y presentar una duración algo superior. Las formas genéticas de la ECJ son enfermedades autosómico-dominantes debidas a mutaciones en el exón 2 del gen de la PRNP, presente en el cromosoma 20. Además, se ha descrito un polimorfismo en el codón 129 del gen *PRNP* que modifica tanto la susceptibilidad como el fenotipo de la enfermedad. Las formas iatrogénicas se han relacionado con implantes de córnea, uso de parches de duramadre, cirugía cerebral, empleo de hormonas hipofisarias de origen humano e inserción de electrodos intracerebrales⁷. La dificultad en identificar estos factores radica en el largo periodo de incubación de la enfermedad (años o décadas).

ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT-JAKOB ESPORÁDICA

Sintomatología

El síndrome clínico clásico consiste en una demencia subaguda acompañada de ataxia, mioclonías y alteraciones del tono muscular. En la fase prodrómica suelen acontecer síntomas inespecíficos como cefaleas, vértigo, apatía, depresión y alteraciones conductuales. También se han referido trastornos del sueño y del apetito. Más adelante, se manifiestan síntomas clásicos de la enfermedad. En la mayoría de los casos, la forma de presentación es como deterioro cognitivo progresivo en el que destacan fe-



nómenos de inatención y pergraveción, o alteraciones visoperceptivas-espaciales que evolucionan a ceguera cortical (subtipo de Heidenhain), o bien, en forma de ataxia cerebelosa progresiva (subtipo de Brownell-Oppenheim)⁸. En otros casos, de manera menos frecuente, el comienzo viene marcado por un déficit cortical focal asimétrico (afasia progresiva, hemiparesia progresiva, síndrome de mano ajena, etc.): un trastorno extrapiramidal. A lo largo de la evolución se suman los déficits de distinto tipo (piramidales, extrapiramidales, visuales, cerebelosos, cognitivos y mioclono). En algunos casos se han descrito síntomas psicóticos, problemas del habla y crisis epilépticas.

La demencia se agrava progresivamente hasta llegar típicamente a una situación de mutismo acinético.

Diagnóstico^{9,10}

Aunque el diagnóstico de certeza de esta enfermedad es neuropatológico, el diagnóstico clínico, utilizando una combinación de signos clínicos y de resultados de pruebas complementarias alcanza un alto grado de sensibilidad y especificidad. Los criterios actualmente más utilizados son los criterios de consenso del consorcio europeo de 2009⁹, actualizados en el año 2017 (www.cjd.ed.ac.uk/sites/default/files/criteria_0.pdf) (**tabla II**). El diagnóstico de enfermedad clínicamente probable se alcanza cuando a los criterios de enfermedad probable se les une la presencia de complejos periódicos en el EEG, la positividad de 14.3.3 en líquido cefalorraquídeo o la presencia de hiperseñal típica en secuencias FLAIR o de difusión en RM, o bien en presencia de un cuadro neurológico progresivo y estudio positivo para la isoforma PrPsc por técnica de RT-QuIC en LCR u otros tejidos. Describiremos las principales alteraciones detectables en las pruebas complementarias.

Electroencefalograma

El hallazgo electroencefalográfico característico de la ECJ es la presencia de complejos generalizados de ondas agudas bi o trifásicas cuya duración suele ser 100-600 ms y el intervalo entre complejos es de 500-2.000 ms. Aunque se han descrito pacientes que presentaban estas anomalías en fases iniciales, lo habitual es que no se detecten hasta meses después del debut clínico. Al inicio, estos complejos aparecen de forma ocasional, en respuesta a estímulos táctiles y auditivos. Posteriormente, su aparición es continua y se suma a una ralentización de la actividad de fondo. La sensibilidad y especificidad diagnóstica de los complejos de ondas agudas en el subtipo clásico es del 65 y del 74 %, respectivamente.

Neuroimagen

La primera anomalía descrita mediante resonancia magnética (RM) fue la presencia de lesiones hiperintensas simétricas en los ganglios de la base visibles en imágenes

Tabla II. Criterios diagnósticos para enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica (criterios del Consorcio europeo EuroCID, actualización del 2017)

ECJ definitiva

Síndrome neurológico progresivo y confirmación neuropatológica, inmunohistoquímica o bioquímica

ECJ probable

1. Deterioro cognitivo rápidamente progresivo,

Más al menos 2 de estos 4 signos clínicos:

- Mioclonías
- Problemas visuales o cerebelosos
- Signos piramidales o extrapiramidales
- Mutismo acinético

Más al menos 1 de estos 3 resultados en pruebas complementarias:

- Presencia de complejos periódicos en EEG
- 1.433 positiva
- RM típica, definida como hiperseñal en caudado y putamen o al menos en 2 regiones corticales (temporal, parietal, occipital) en secuencias DWI o FLAIR

O bien,

2. Deterioro neurológico rápidamente progresivo y positividad de RT-QuIC en LCR u otros tejidos

ECJ posible

1. Deterioro cognitivo rápidamente progresivo,

Más al menos 2 de estos 4 signos clínicos:

- Mioclonías
- Problemas visuales o cerebelosos
- Signos piramidales o extrapiramidales
- Mutismo acinético

y menos de 2 años de duración

potenciadas en T2. Posteriormente, mediante el empleo de técnicas de atenuación del fluido en inversión-recuperación (FLAIR) y con el empleo de imágenes potenciadas en difusión (DWI), se evidenció la existencia de lesiones hiperintensas en distintas zonas de la corteza y en núcleos subcorticales. Según los criterios de Zerr de 2009, se considera una RM positiva si al menos dos regiones corticales (de temporal, parietal u occipital) o caudado y putamen se mostraban hiperintensas en FLAIR o DWI⁹. El patrón regional de afectación podría variar entre los subtipos clínicos y ayudar a su mejor caracterización. El empleo de técnicas de neuroimagen funcional como la SPECT y PET ha señalado la existencia de amplias zonas hipoactivas (menor vascularización y metabolismo) en la corteza temporal y occipital, así como en los ganglios basales, el tálamo y el cerebelo; si bien son estos hallazgos inespecíficos,



se ha reportado que, en un futuro, la precisión diagnóstica de estas pruebas podría aumentar gracias al empleo de trazadores específicos para los depósitos de proteína priónica amiloide, aunque actualmente no se encuentran disponibles.

Marcadores en líquido cefalorraquídeo

El test de la proteína 14-3-3 tiene una alta sensibilidad (85-90 %) y especificidad (85 %) en el diagnóstico de ECJ. Se pueden producir falsos positivos en otras situaciones de destrucción neuronal rápida y grave (como ictus, encefalitis, crisis epilépticas repetidas, etc.), dado que es un marcador de lesión neuronal (no de presencia de PrPsc) o por la presencia de contaminación hemática del LCR, dado que la proteína 1.433 se encuentra también en el hematíe. Ya que la proteína señala daño neuronal, la mayoría de los falsos negativos se producen en fases iniciales de la enfermedad, porque sus niveles aumentan a lo largo de la evolución de la ECJ, hasta fases finales de la enfermedad. Clásicamente, el test de proteína 1.433 se realizaba por técnica de *western-blot*, si bien recientemente se ha demostrado que la determinación por técnica de ELISA muestra una validez de la prueba global similar¹¹. El ratio fosfo-tau/tau total también se ha mostrado como marcador útil para diferenciar la ECJ de otras causas de demencia rápidamente progresivas. La detección de PrPsc en LCR por la técnica de *real-time quaking-induced conversion* (RT-Quic) se ha mostrado como una técnica altamente específica (99 %) para el diagnóstico de ECJ¹², por lo que el diagnóstico de enfermedad probable se cumpliría en casos de cuadros neurológicos progresivos si RT-Quic muestra la presencia de la isoforma PrPsc en LCR u otros tejidos.

VARIANTE DE ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT-JAKOB

Los primeros casos se describieron en 1996 en el Reino Unido^{13,14}. Se trataba de pacientes jóvenes que debutaron clínicamente con síntomas ansioso-depresivos y parestesias dolorosas. Posteriormente, desarrollaron alucinaciones, delirios y conductas agresivas. El cuadro clínico se completa con un deterioro cognitivo progresivo, ataxia cerebelosa, mioclonías, corea, distonía, y/o trastornos visuales. El EEG habitualmente no presenta actividad periódica, la proteína 14-3-3 sólo está elevada en el 50 % de los casos y la anomalía más frecuente en la RM es la hiperintensidad talámica medial y posterior. La neuropatología demuestra una encefalopatía espongiiforme con múltiples placas floridas con proteína priónica patológica en cerebro y cerebelo. Se ha señalado su asociación con el consumo de carne de res con encefalopatía espongiiforme bovina (EEB).

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

En la actualidad, no existe un tratamiento eficaz que revierta ninguna forma de ECJ. Se pueden aliviar los síntomas motores y psiquiátricos, y así aportar los cuidados

paliativos necesarios para intentar preservar la calidad de vida de los pacientes. La doxiciclina en un estudio de fase 2 aleatorizado y controlado no mostró beneficio en la supervivencia de los pacientes¹⁵, si bien un estudio abierto, pero que incluyó sujetos en fases más iniciales, sí que pudo mostrar un beneficio en la supervivencia en los pacientes homocigotos para metionina en el codón 129¹⁶.

La ECJ se considera en España una enfermedad de declaración obligatoria¹⁷. A fin de evitar el contagio de la enfermedad entre humanos, se han implantado protocolos de control infeccioso en procedimientos médicos y quirúrgicos de riesgo, así como medidas específicas de prevención de riesgos laborales, esterilización del material y control de residuos, si bien es necesario destacar que no es preciso tomar ninguna medida de protección específica en el cuidado clínico habitual de los pacientes con ECJ. No obstante, sí que pueden existir normativas específicas en cada CCAA respecto al manejo del cadáver. Las medidas de control a nivel de la hemodonación incluyen vigilancia de los receptores de sangre que pudiese estar infectada, eliminación de muestras de casos de ECJ y exclusión como donantes de personas en riesgo. Respecto al riesgo de productos alimentarios se ha prohibido el uso de harinas y otros productos enriquecidos con carne, se ha mejorado la detección y erradicación del ganado afectado por EET, y se ha perfilado el material de riesgo que no debe ser consumido¹⁸.

Recomendaciones

- Para el diagnóstico de la forma esporádica de ECJ y de la variante de ECJ se recomienda el uso de los Criterios del Consorcio Europeo, según la actualización del 2017.
- Actualmente no es posible recomendar ningún tratamiento como modificador de la evolución de la enfermedad en ECJ.
- El tratamiento de la ECJ ha de perseguir optimizar la calidad de vida de los pacientes, aliviando los síntomas presentes.
- Aunque el riesgo de transmisión iatrogénica de la ECJ en un contexto clínico convencional es muy bajo, es necesario que los profesionales sanitarios conozcan los mecanismos de transmisión a través de instrumentos y tejidos contaminados, así como los protocolos existentes de control infeccioso.
- Se debe evitar, debido al potencial riesgo de contagio, cualquier trato discriminatorio en la evaluación clínica y la intervención terapéutica.

6.3. OTRAS PRIONOPATÍAS

Marta Blázquez

Las encefalopatías espongiiformes transmisibles (ETT) o enfermedades priónicas humanas, son un grupo de enfermedades neurodegenerativas que incluyen la enfermedad de ECJ familiar (ECJf), el insomnio familiar letal (IFL) y el síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (SGSS), kuru y algunas formas familiares de ETT que presentan manifestaciones intermedias entre los síndromes clásicos, incluyéndose en el grupo de EET familiares atípicas.

ENFERMEDAD DE GERSTMANN-STRÄUSSLER-SCHEINKER

La enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS) es una variante hereditaria de las enfermedades priónicas con herencia autosómica dominante que presenta una incidencia estimada de 1-2 casos por 100 millones de habitantes¹⁸. La clínica suele iniciarse entre la cuarta y la sexta décadas de la vida, con una duración más larga que la ECJ. La expectativa de vida media oscila entre 3,5 y 9,5 años. Se caracteriza por ataxia cerebelosa de curso progresivo, al que se añade deterioro cognitivo de aparición tardía, pudiendo además asociar trastornos motores (paraparesia espástica) y parkinsonismo. Se han descrito también cambios del ritmo del sueño y de la temperatura corporal¹⁹. La anatomía patológica revela abundantes placas de amiloide, incluyendo las placas de proteína priónica patológica (PrPsc) multicéntricas propias de esta entidad, así como ovillos neurofibrilares, pérdida neuronal y cambios espongiiformes a nivel de la corteza cerebral y cerebelosa.

La mutación más frecuente descrita, en el gen que codifica para la proteína priónica y que está presente en las familias originales, es la P102 L^{20,21}. Posteriormente se han descrito otros cuadros similares asociados a otras mutaciones (P105L, A117V, G131V, H187R, D202N, Q212P, Y145X, Q160X, F198S, Q217R, Y218N, Y226X, Q227X). Los casos relacionados con la mutación P102L en el alelo V129 se singularizan por predominio de la clínica psiquiátrica como apatía o depresión. y la mutación P105L se ha encontrado con más frecuencia en pacientes con paraparesia espástica.

En estudios de PET con 18-FDG se evidencia una disminución del metabolismo en la neocorteza, ganglios basales y/o tálamo; además, las técnicas de SPECT han mostrado una hipoperfusión difusa de predominio en los lóbulos occipitales.

INSOMNIO FAMILIAR LETAL

El IFL descrito en 1986 y conocido previamente como demencia talámica, fue incorporado al conjunto de enfermedades priónicas genéticamente determinadas en 1992^{22,23}. Lo causa la mutación D178-129 M y se transmite de forma autosómica dominante. Los síntomas iniciales dan comienzo entre los 40-50 años y la expectativa media de vida media es muy corta, en torno a los 18 meses. Se han descrito más de 100 casos en 40 familias. Cursa inicialmente con alteración del ritmo sueño-vigilia. Aunque el insomnio da nombre a la enfermedad, en general la mayoría de los enfermos muestran hipersomnolencia clínicamente y no insomnio, signos disautonómicos (diaforesis, sialorrea, taquicardia, hipertermia, hipertensión, miosis y trastornos esfinterianos) y alteraciones hormonales. Progresivamente, pueden asociarse ataxia, mioclonías, signos piramidales, asterixis, temblor, disartria y crisis epilépticas y, aunque no sea el motivo habitual de consulta, la mayoría de los pacientes ya tienen alguna alteración cognitiva en test cognitivos cuando llegan a consulta²⁴. La anatomía patológica muestra una pérdida neuronal y gliosis en los núcleos ventrales anteriores y dorsomedial del tálamo, sin espongiosis a este nivel, pudiendo encontrarse focos aislados de espongiosis en la corteza cerebral y en la capa de células de Purkinje del cerebelo²⁵. El estudio polisomnográfico es muy útil para el diagnóstico, objetivando reducción del tiempo total de sueño y alteraciones en los patrones electroencefalográficos de sueño, con reducción o incluso desaparición de husos de sueño y complejos K con entradas bruscas y cortas a sueño REM con o sin atonía muscular. En el EEG, puede evidenciarse un enlentecimiento del ritmo eléctrico cerebral difuso, con más frecuencia que las típicas descargas periódicas de este grupo de enfermedades. El patrón típico en la PET es de hipometabolismo a nivel del tálamo bilateral, que puede extenderse a áreas corticales a medida que progresa a la enfermedad.

INSOMNIO LETAL ESPORÁDICO

En 1999 se describió una forma esporádica de insomnio letal, que se corresponde para otros autores con la forma MM2 talámica de ECJ. Representa el 2 % de las ETT. La edad media de inicio, la supervivencia media y el cuadro clínico es similar al IFL. Los hallazgos neuropatológicos evidenciaron gliosis y pérdida neuronal en los núcleos talámicos dorsomedial y ventral anterior, así como a nivel de los núcleos olivares inferiores, sin degeneración espongiiforme. A diferencia del IFL no se detectan mutaciones en el gen de PRNP ni tampoco historia familiar²¹.

ENFERMEDADES PRIÓNICAS ATÍPICAS

En los últimos años se han descrito otros cuadros clínicos de etiopatogenia priónica y muy baja incidencia, que amplían en espectro clínico de estas enfermedades,



apartándose de las descripciones clínicas clásicas^{26,27}. Para su detección se necesita emplear técnicas que eviten el tratamiento convencional con proteinasa K, por lo que se denominan prionopatías con sensibilidad variable a las proteasas. También se han descrito mutaciones puntuales o por inserción de octapéptidos que pueden presentar fenotipos variables, desde formas clínicas indistinguibles de formas esporádicas de ECJ a cuadros de demencia familiar acompañados o no de ataxia y/o trastornos motores inespecíficos clínicamente (**tabla III**).

Tabla III. Características generales de otras enfermedades priónicas

Tipo EET	Sintomatología	Edad	Duración	Mutaciones
S. Gerstmann-Sträussler	Ataxia, demencia, síntomas piramidales y extrapiramidales	4 ^a -6 ^a década	3,5-9,5 años	P102 L
Insomnio familiar letal	Insomnio, ataxia, signos disautonómicos	40-50 años	18 meses	D178-129 M
Insomnio letal esporádica	Similar al IFF	50 años	24 meses	No
Kuru	Ataxia, demencia	40 años	3 meses-1 año	No (adquirida)

Recomendaciones

- Las pruebas complementarias habitualmente útiles en las prionopatías (RM, EEG y proteína 14.3.3) tienen en las formas genéticas y atípicas una sensibilidad más baja. Para las formas esporádica y familiar del insomnio letal se recomienda la realización de polisomnografía y la PET con FDG, dado que son más sensibles que las pruebas convencionales.
- Se recomienda que los síntomas disruptores de los pacientes con enfermedades priónicas se manejen sintómicamente de forma similar a otras demencias, si bien se ha de tener en cuenta que pueden presentar una especial sensibilidad a efectos adversos.

Bibliografía

1. Hill AF, Joiner S, Wadsworth JD, Sidle KC, Bell JE, Budka H, et al. Molecular classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain*. 2003; 126: 1333-46.
2. Geschwind MD. Prion Diseases. *Continuum*. 2015; 21: 1612-38.
3. Prusiner SB, Scott MR, DeArmond SJ, Cohen FE. Prion protein biology. *Cell*. 1998; 93: 337-48.
4. Geschwind MD. Rapidly Progressive Dementia. *Continuum*. 2016; 22: 510-37.
5. Grau-Rivera O, Gelpi E, Nos C, Gaig C, Ferrer I, Saiz A, et al. Neurological Tissue Bank Collaborative Group. Clinicopathological Correlations and Concomitant Pathologies in Rapidly Progressive Dementia: A Brain Bank Series. *Neurodegener Dis*. 2015; 15: 350-60.
6. Vigilancia Epidemiológica de las Encefalopatías Espongiformes Transmisibles Humanas. Disponible en http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/fd-encefalopatias-espongiformes-transmisibles-humanas/pdf_2017/Informe_sept_2017.pdf.
7. Vigilancia Epidemiológica de las Encefalopatías Espongiformes Transmisibles Humanas. Datos actualizados a 1 de julio de 2016 www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/fd-encefalopatias-espongiformes-transmisibles-humanas/pdf_2016/Informe-julio-2016.pdf
8. Thomas JG, Chenoweth CE, Sullivan S. E. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease via surgical instruments. *J. Clin. Neurosci. Off. J. Neurosurg. Soc*. 2013; 20: 1207-1212.
9. Brown P, Gibbs CJ Jr, Rodgers-Johnson P, Asher DM, Sulima MP, Bacote A, et al. Human spongiform encephalopathy: the National Institutes of Health series of 300 cases of experimentally transmitted disease. *Ann. Neurol*. 1994; 35: 513-29.
10. Zerr I, Kallenberg K, Summers DM, Romero C, Taratuto A, Heinemann U, et al. Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain*. 2009; 132: 2659-68. Erratum in: *Brain*. 2012; 135(Pt 4): 1335.
11. Schmitz M, Ebert E, Stoeck K, Karch A, Collins S, Calero M, et al. Validation of 14-3-3 Protein as a Marker in Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease Diagnostic. *Mol Neurobiol*. 2016; 53: 2189-99.
12. McGuire LI, Poleggi A, Poggiolini I, Suardi S, Grznarova K, Shi S, et al. Cerebrospinal fluid real-time quaking-induced conversion is a robust and reliable test for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: An international study. *Ann Neurol*. 2016; 80: 160-5.
13. Will RG, Zeidler M, Stewart GE, Macleod MA, Ironside JW, Cousens SN, et al. Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol*. 2000; 47: 575-82.
14. Diack AB, Head MW, McCutcheon S, Boyle A, Knight R, Ironside JW, et al. Variant CJD: 18 years of research and surveillance. *Prion*. 2014; 8: 286-95.
15. Haik S, Marcon G, Mallet A, Tettamanti M, Welaratne A, Giaccone G, et al. Doxycycline in Creutzfeldt-Jakob disease: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2014; 13(2): 150-8.
16. Varges D, Manthey H, Heinemann U, Ponto C, Schmitz M, Schulz-Schaeffer WJ, et al. Doxycycline in early CJD: a double-blinded randomised phase II and observational study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017; 88(2): 119-25.

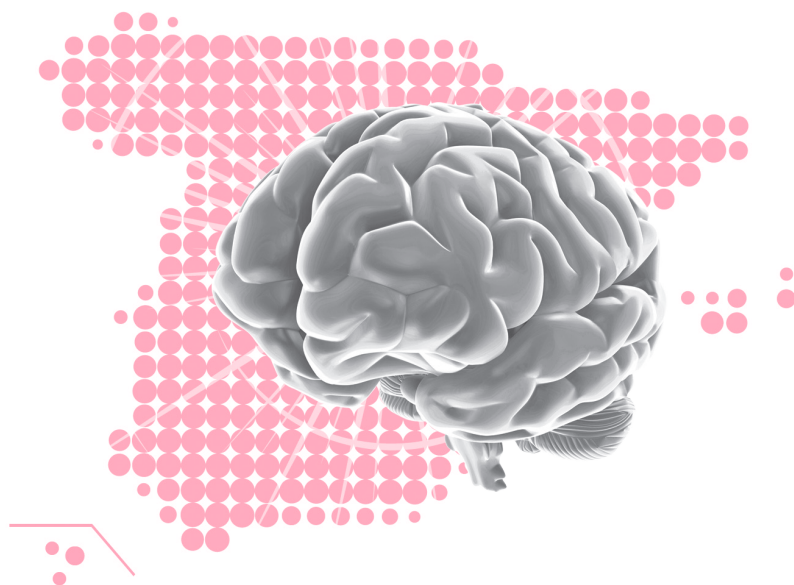


17. Reglamento (UE) 2015/728 de la Comisión de 6 de mayo de 2015 que modifica la definición de material especificado de riesgo establecida en el anexo V del Reglamento (CE). 2015; 12: 2014-2015.
18. Liberski PP, Budka H. Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS) disease I. Human diseases. *Folia Neuropathol.* 2004; 42(Suppl B): 120-40.
19. Liberski PP, Jaskólski M, Brown P. Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS) disease II. An effect of GSS mutation on PrP structure. *Folia Neuropathol.* 2004; 42(Suppl B): 140-52.
20. Petersen RB, Tabaton M, Berg L, Schrank B, Torack RM, Leal S, et al. Analysis of the prion gene in thalamic dementia. *Neurology.* 1992; 42: 1859-63.
21. Montagna P, Gambetti P, Cortelli P, Lugaresi E. Familial and sporadic fatal insomnia. *Lancet Neurol.* 2003; 2(3): 167-76.
22. Capellari S, Strammiello R, Saverioni D, Kretzschmar H, Parchi P. Genetic Creutzfeldt-Jakob disease and fatal familial insomnia: insights into phenotypic variability and disease pathogenesis. *Acta Neuropathol.* 2011; 121: 21-37.
23. Lugaresi E, Medori R, Montagna P, Baruzzi A, Cortelli P, Lugaresi A, et al. Fatal Familial insomnia and dysautonomia with selective degeneration of thalamic nuclei. *N Engl J Med.* 1986; 315: 997-1003.
24. Ortega-Cubero S, Luquín MR, Domínguez I, Arbizu J, Pagola I, Carmona-Abellán MM, et al. Neuroimagen estructural y funcional en las enfermedades priónicas humanas. *Neurología.* 2013; 28(5): 299-308.
25. Mastrianni JA, Nixon R, Layzer R, Telling GC, Han D, DeArmond SJ, et al. Prion protein conformation in a patient with sporadic fatal insomnia. *N Engl J Med.* 1999; 27(34): 1630-8.
26. Giaccone G, Di Fede G, Mangieri M, Limido L, Capobianco R, Suardi S, et al. A novel phenotype of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007; 78(12): 1379-82.
27. Gambetti P, Dong Z, Yuan J, Xiao X, Zheng M, Alshekhlee A, et al. A novel human disease with abnormal prion protein sensitive to protease. *Ann Neurol.* 2008; 63(6): 697-708. doi: 10.1002/ana.21420.

OTRAS DEMENCIAS

7

Editado por Sagrario Manzano



7.1. INTRODUCCIÓN

María Ángeles del Real

La demencia¹ es un proceso que puede ser provocado por múltiples causas.

Entre las causas de demencias, algunas son potencialmente tratables, hasta en un 15 %², y pueden mejorar tras un tratamiento específico; sin embargo, es raro la reversibilidad completa, que no es superior al 3 %^{2,3} o incluso menos. Los porcentajes de reversibilidad varían dependiendo de factores como, por ejemplo, si estamos en el ámbito ambulatorio, en residencias, en el hospitalario, o de si se incluyen la depresión o los fármacos entre las causas de demencia o la edad. Si bien las causas degenerativas son las más frecuentes en todos los grupos de edad, sobre todo en los mayores de 65 años, las causas inmunológicas, inflamatorias y metabólicas son más frecuentes en los menores de 40 años. En la serie de Knopman DS *et al.*, las causas no degenerativas y no vasculares representaron el 30 % del total en el grupo de edad de menos de 70 años y sólo el 5 % del total en el grupo de mayor edad entre los 70 y 90 años⁴.

En algunas series, los fármacos constituyen más del 28,2 % de las causas de deterioro cognitivo reversible seguida de la depresión, 26,2 %, y las causas metabólicas el 15,5 %². En algún estudio, sólo los pacientes con deterioro cognitivo por depresión fueron reversibles³.

Algunas de las patologías que vamos a tratar en ocasiones se dan concomitantemente a una patología degenerativa, vascular o de otro tipo, con lo que el tratamiento de la mismas, si bien puede mejorar el cuadro clínico, probablemente no va a conseguir la reversibilidad del mismo. Es frecuente la asociación de varias causas, por ejemplo, de enfermedad de Alzheimer e hidrocefalia a presión normal o ésta y demencia vascular. Así mismo, es frecuente que una demencia de causa degenerativa tenga asociado algún déficit de vitaminas o trastorno tiroideo, etc. En estos casos, la resolución de la causa tratable no conlleva que el cuadro de deterioro no continúe avanzando, pero su tratamiento puede mejorar el curso de la enfermedad.

Dado que la mayoría de las demencias de causas potencialmente tratables puede manifestarse al inicio como deterioro cognitivo, o éste constituir la principal manifestación, incluso antes de que aparezcan otros datos clínicos que orienten hacia el diagnóstico específico, ciertas pruebas de laboratorio se realizan de forma rutinaria para descartar procesos concomitantes, factores de riesgo o causas posibles. Éstas



son: hemograma, velocidad de sedimentación (VSG), bioquímica, con glucosa, electrolitos, parámetros de función renal y hepática, *thyroid-stimulating hormone* (TSH), vitamina B₁₂ y serologías para lúes. Los estudios de neuroimagen, tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM) craneal, también se realizan de forma rutinaria en los pacientes con deterioro cognitivo. Estas pruebas son suficientes para descartar las causas principales o más frecuentes de demencias o deterioros cognitivos potencialmente tratables, parcial o completamente^{5,6}. No obstante, hay autores que no recomiendan un examen de rutina tan relativamente extenso³. Aunque controvertido, la mayoría de los trabajos considera necesaria la determinación de las pruebas mencionadas, aunque tengan un rendimiento probablemente escaso, ya que pueden contribuir a instaurar un tratamiento precoz en caso de alteración, lo que va a mejorar la respuesta y contribuir a detener o enlentecer la progresión. Algunas determinaciones, no incluidas en las pruebas rutinarias, han probado contribuir a una más rápida progresión de la enfermedad, por lo que debería considerarse su inclusión, tal es el caso de la vitamina D⁷.

Los demás recursos diagnósticos se indicarán, según las características del cuadro clínico, con los datos obtenidos en la historia clínica y en la exploración; es posible además que no tengan que ser realizados en un primer momento, sino de forma dinámica, cuando los datos que vayamos obteniendo lo aconsejen.

Así, en algunos casos, puede requerirse ampliar el estudio y determinar virus de inmunodeficiencia humana (VIH), niveles de drogas, metales pesados, cobre, ceruloplasmina, anticuerpos antineoplásicos, paraneoplásicos y anticuerpos antitiroideos, realizar radiografía de tórax, electroencefalograma (EEG), examen del líquido cefalorraquídeo (LCR) que incluya bioquímica, glucemia, proteínas, citología, proteína 14-3-3, PCR a tuberculosis, virus u otros patógenos, bandas oligoclonales, etc. En situaciones muy específicas puede requerirse un estudio genético y más excepcionalmente una biopsia cerebral puede estar indicada. No obstante, a pesar de la realización de una evaluación extensa, incluso incluyendo la biopsia cerebral puede no llegarse a establecer el diagnóstico. En la serie de Kelley BJ *et al.* en pacientes menores de 45 años, este hecho representó más del 17 % de la cohorte⁸.

Los pacientes con una edad de inicio temprana, con una rápida progresión de la enfermedad o que presenten focalidad neurológica o trastornos sistémicos pueden beneficiarse de un estudio más exhaustivo y van a requerir la realización de mayor número de pruebas diagnósticas desde el inicio del cuadro.

En conclusión, las causas de trastornos cognitivos potencialmente tratables requieren ser investigadas; para ello, debemos utilizar los recursos terapéuticos necesarios, siempre teniendo en cuenta que se deben optimizar los mismos, y evitar pruebas innecesarias. Se ha de considerar un equilibrio coste-beneficio. Es obligado indicar las pruebas apropiadas y específicas, atendiendo a las diversas características clínicas.

En este capítulo, nos vamos a ocupar de unas patologías en las que el diagnóstico precoz se hace determinante; en unos casos porque constituyen causas que pueden ser tratadas y en algunos pacientes ser reversibles parcial o totalmente, y en las que su diagnóstico precoz va a tener gran importancia para instaurar el tratamiento específico y favorecer la posible reversibilidad, ya que ésta disminuye en estadios más avanzados. El neurólogo ha de identificar a aquellos pacientes que puedan ser subsidiarios de tratamiento.

En otros casos, las vamos a estudiar por tratarse de causas con un pronóstico catastrófico y constituir un problema de salud pública y por su transmisibilidad, como ocurre con las enfermedades originadas por priones.

Concretamente en este capítulo vamos a hacer una aproximación basada en los conocimientos, controvertidos o no, hasta la fecha, para el diagnóstico y tratamiento de las siguientes patologías: hidrocefalia a presión normal, demencia por sífilis, demencia por HIV, por causas metabólicas y carenciales y demencias de causa priónica, como la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob⁹.

7.2. DEMENCIAS DE ORIGEN AUTOINMUNE

Miriam Eimil, María José Gil

En la evaluación de un paciente con deterioro cognitivo, la primera cuestión que se ha de resolver es la potencial reversibilidad del proceso. Entre los deterioros cognitivos rápidamente progresivos pero reversibles se encuentran los de origen autoinmune, a los que llamaremos encefalopatías si hay delirio, y demencias de origen autoinmunes si no lo hay.

Hasta hace poco, apenas se planteaba la posibilidad de un origen autoinmune en ausencia de delirio. Para facilitar la elaboración de este capítulo, bajo el término “demencia de origen autoinmune” (DOA) consideraremos los procesos con y sin delirios, esto es, hablaremos indistintamente de demencia y de encefalopatías¹⁰.

DEFINICIÓN DE DEMENCIA DE ORIGEN AUTOINMUNE

Las DOA se definen:

- ▶ Como cualquier demencia: el deterioro de dos o más dominios (memoria, lenguaje, función ejecutiva, percepción visuoespacial) en grado suficiente como para interferir con la vida del paciente suponiendo pérdida de sus funciones previas. Tal como se comentó previamente, sustraeremos de la definición la exclusión del delirio¹⁰.
- ▶ Con un debut subagudo de semanas o meses.
- ▶ De evolución muchas veces fluctuante.
- ▶ Con afectación neurológica más allá de la corteza.
- ▶ Añadiendo en muchas ocasiones datos de afectación sistémica.

INCIDENCIA Y PREVALENCIA

No se conoce, pero sí se sabe que el 20 % de las demencias de inicio en menores de 45 años tiene un origen autoinmune e inflamatorio. Se describe que en el 35 % de las demencias de origen autoinmune la primera sospecha es la etiología degenerativa¹¹.

CLÍNICA DE LA DEMENCIA DE ORIGEN AUTOINMUNE

La clínica acompañante en un cuadro de sospecha de DOA y ciertos datos paraclínicos presentes en ocasiones, como la hiponatremia asociada a los anticuerpos, darán la principal pista para el proceso diagnóstico¹².

Deterioro cognitivo (fig. 1)

Tal como enunciamos al principio del capítulo, dado que incluimos las encefalitis, podremos encontrar en estos pacientes alteración atencional. En contra de lo que pueda pensarse, aunque se considera que el trastorno de la atención es lo predominante, en alguna serie la disfunción mnésica es el rasgo más notable¹¹.

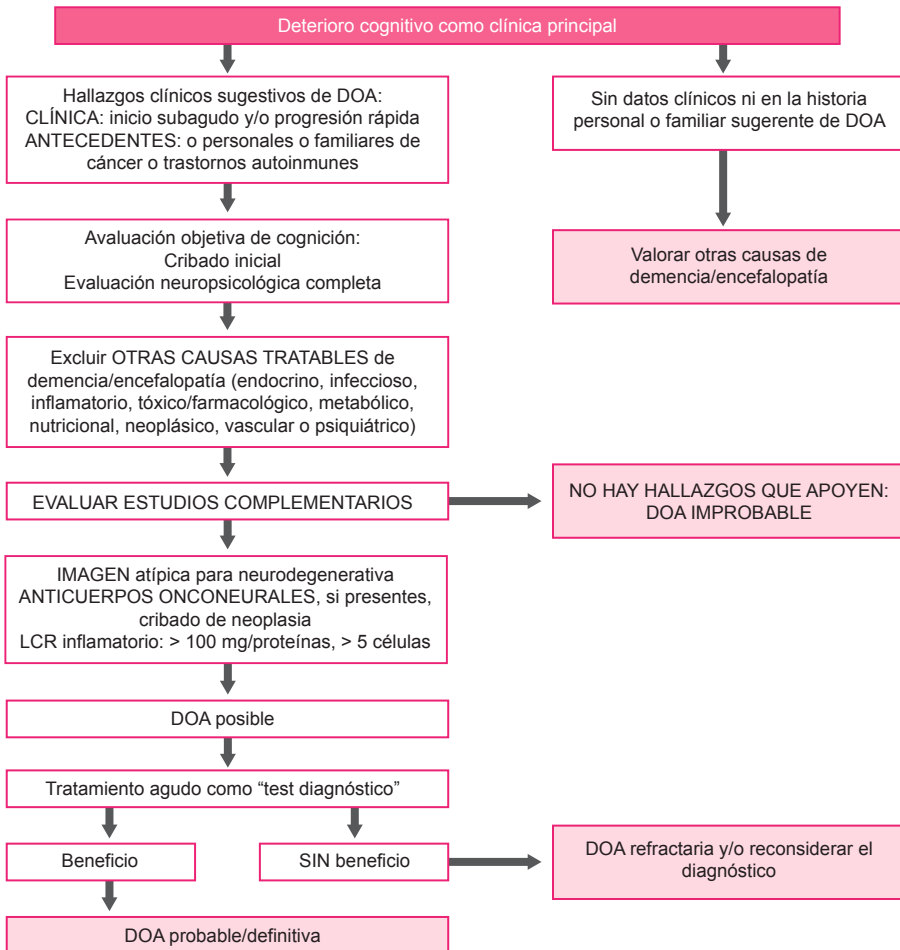


Figura 1. Adaptado de Flanagan 2016¹².



Alteraciones extrapiramidales

La presencia de temblor o mioclonías hace más probable un origen autoinmune.

Epilepsia

Aparecen crisis en un tercio de los pacientes². Hay crisis muy características, como las faciobraquiales distónicas propias de las canalopatías de VgKc¹³.

En otros cuadros, el estado epiléptico puede ser la norma.

Clínica neuropsiquiátrica

La depresión, la manía, ansiedad, psicosis o incluso alucinaciones y delirios son frecuentes en estas demencias en sus fases iniciales, e incluso como forma de presentación.

Disfunción neuromuscular

Los pacientes pueden referir actividad muscular continua o intolerancia al ejercicio, y en la exploración física podremos encontrar fasciculaciones o mioquimias.

Trastornos del sueño

Los pacientes pueden sufrir insomnio persistente, trastorno de conducta del sueño REM, apnea del sueño o incluso laringoespasma nocturno.

Otros

La cefalea es más frecuente en las demencias de tipo autoinmune¹¹.

ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

Análisis de sangre

Se debe comenzar con un panel básico que contemple hemograma completo, funciones renal, tiroidea y hepática, amonio, vitamina B₁₂ (y si está baja, ácido metilmalónico) y electrolitos. Si el inicio es muy agudo, será aconsejable ampliar el panel para descartar un origen infeccioso, ya sea en suero o en LCR: VIH, sífilis, *Whipple*, VH6, *west nile virus*, adaptando las peticiones a la situación concreta del paciente (inmunocompromiso para el VH6, picadura de una garrapata para el Lyme, etc.).

Análisis del LCR

La mayoría de las encefalitis autoinmunes se asocian con linfocitosis del LCR, en general más leve que las de origen viral. Es importante saber que las demencias de origen degenerativo no tienen pleocitosis, mientras que la presencia de 0-100 células se ve en dos tercios de las DOA.

Los niveles de glucosa son normales.

Las proteínas pueden ser normales o estar levemente aumentadas. Siempre debería incluir las bandas oligoclonales y el índice de IgG¹⁴.

Sobre las determinaciones habituales, además del estudio básico, siempre es útil poder reservar muestra para solicitud más adelante de perfil de anticuerpos onconeuronales.

Dentro del estudio, debemos contemplar la citología y la citometría de flujo para el linfoma. Si se solicitan la proteína 14.3.3 y la enolasa neuroespecífica, es importante que tengamos en cuenta que son frecuentes en la ECJ, pero no son específicas de ésta.

Unas proteínas por encima de 100 mg/dl y pleocitosis pueden ser un indicador de buena respuesta a inmunoterapia en caso de DOA, pero también de una probable meningitis aséptica secundaria al tratamiento con IGIV.

Determinación de autoanticuerpos

Según la sospecha, en función de la clínica acompañante, se podrán solicitar anticuerpos, tanto los generales propios de enfermedad sistémica como los onconeuronales (**tabla I**). Se recomienda comenzar por un cribado sencillo: PCR, VSG, anticuerpos antitiroglobulina y antiperoxidasa, *antinuclear antibody* (ANA), *extractable nuclear antigen* (ENA), *antineutrophil cytoplasmic antibodies* (ANCA), anticuerpos antifosfolípido y antifactor reumatoide. La búsqueda de anticuerpos onconeuronales se ha convertido en algo imprescindible en el estudio de las DOA. Hay anticuerpos que se detectan mejor en suero (anti-VgKc o ANNA-A) y otros que se obtienen en LCR (anti-NMDA). A pesar de que hay que ser cautos a la hora de establecer una relación entre el hallazgo de unos anticuerpos y la clínica del paciente (se han identificado en pacientes sanos), se sabe que la prevalencia de este tipo de resultado en demencias clasificables es de hasta un 60 %¹⁵.

Neuroimagen

Estructural. La RM tiene como objetivo descartar causas estructurales (vasculares o tumorales) o bien otros procesos incluidos en el diagnóstico diferencial.



Tabla I. Anticuerpos: asociación oncológica y datos clínicos específicos^{10,12}

ANTICUERPO	TRASTORNO COGNITIVO ASOCIADO	OTROS HALLAZGOS NEUROLÓGICOS	ASOCIACIÓN CON NEOPLASIAS
VgKC	Encefalitis límbica, síndrome amnésico, disfunción ejecutiva, cambio de la personalidad, desinhibición	Alteración hipotalámica con hiponatremia, crisis distónicas faciobraquiales, rombecéfalitis, ataxia, alteración extrapiramidal, mioclonos, neuropatía, hiperexcitabilidad	Asociación tumoral infrecuente Carcinoma de células pequeñas, timoma, adenocarcinoma de mama y de próstata
NMDA	Síndrome amnésico	Psicosis, crisis, parkinsonismo, opsoclonos, mioclonos	Teratoma ovárico
GAD 65	Encefalitis límbica y otras	Persona rígida, ataxia, crisis, rombecéfalitis, oftalmoplejía, parkinsonismo, mielopatía	Timoma, neoplasia pulmonar
AMPA	Encefalitis límbica	Crisis, nistagmo	Timomas y carcinomas pulmonares y de mama
GABA a y b	Encefalitis límbica	Discinesias orolinguales	Asociación tumoral infrecuente los GABA-a Carcinoma de células pequeñas, otras neoplasias neuroendocrinas
ANNA-1 (Anti-Hu)	Encefalitis límbica	Rombencefalitis, neuropatías autonómicas, neuropatías sensitivo motoras agudas-subagudas	Carcinoma de células pequeñas, neuroblastoma, timoma
ANNA-2 (anti-Ri)	Encefalitis límbica, demencia	Rombencefalitis, mielopatía periférica, laringoespasmo, distonía mandibular	Carcinoma de células pequeñas o adenocarcinoma de mama
ANNA-3	Encefalitis límbica	Rombencefalitis, mielopatía periférica	Carcinoma de células pequeñas

AGNA (SOX-1)	Encefalitis límbica	Neuropatía, síndrome de Eaton-Lambert	Carcinoma de células pequeñas
PCA-2	Encefalitis límbica	Ataxia, rombencefalitis, síndrome de Eaton-Lambert, neuropatías autonómicas	Carcinoma de células pequeñas
CRMP-5 (anti-CV2)	Demencia de inicio subagudo, cambio de personalidad, afasia	Depresión, corea, ataxia, mielopatía, radiculopatía, neuropatía, neuropatía craneal, síndrome de Eaton-Lambert	Carcinoma de células pequeñas, tímoma
Anffisina	Encefalitis límbica y otras demencias de inicio subagudo, afasia	Persona rígida, mielopatía, neuropatía	Adenocarcinoma de mama, carcinoma de células pequeñas
Ma/Ta (Ma1 o Ma2)	Encefalitis límbica	Rombencefalitis, alteraciones hipotalámicas	Testículos, carcinoma de células pequeñas y otros de órgano sólido
NMO-IgG	Encefalopatía infantil	Neuritis óptica y mielitis transversa	Tímomas y tumores sólidos
CASPR-2	Encefalitis límbica	Actividad muscular continua tipo neuromiotonía, hiperhidrosis, insomnio	Asociación tumoral infrecuente Tímoma
mGluR5	Encefalitis límbica (síndrome de Ofelia)		Asociación tumoral infrecuente Linfoma de Hodgkin
DPPX		Pérdida de peso grave, diarrea, clínica troncocefálica, respuesta de sobresalto	Asociación tumoral infrecuente Hematológica



Es importante tener presente que la RM puede ser normal en muchos casos de DOA. En esas situaciones, los síntomas y otros datos de laboratorio se imponen en el juego diagnóstico a la normalidad de la imagen estructural.

Neuroimagen funcional. La PET-fluorodesoxiglucosa (FDG) puede ser más sensible en algunos casos, mostrando hiper o hipometabolismo en zonas características como los lóbulos temporales¹¹ o los estriados¹⁶. Los cambios de la SPECT están menos caracterizados¹¹.

Electroencefalograma

Aunque el EEG es un componente importante en el estudio de DOA, sólo las encefalitis por NMDA tienen un patrón específico en el 30 % de los casos¹⁷ llamado *delta brush extremo* similar al visto en infantes pretérmino, con brotes de actividad rítmica delta a 1-3 Hz asociados a brotes de actividad β a 20-30 Hz sobre las ondas deltas. Fuera de esto, el hallazgo más frecuente es el de una actividad lenta difusa o focal, en este caso es más frecuente en temporal¹⁸. Se podrá ver actividad epileptiforme en forma de puntas y ondas agudas o mostrar estado no convulsivo.

La utilidad del EEG no es sólo la del diagnóstico (bien por hallazgos específicos de una DAO, bien por hallazgos propios de otras enfermedades, como en la ECJ o en la panencefalitis esclerosante subaguda), sino también la de la monitorización del tratamiento: la inmunoterapia mejorará la clínica y también la actividad electroencefalográfica¹⁰.

Biopsia cerebral

Se indicará biopsia en los pacientes que no respondan a la inmunoterapia para excluir otras causas. En general, se elegirá el área radiológica y clínicamente implicada. En otro caso, se puede hacer una biopsia ciega. El hallazgo más frecuente será el de un infiltrado perivascular de células B o T y gliosis con o sin afectación meníngea¹².

En algunas DOA, como las asociadas a IgLON¹⁹, se podrán encontrar depósitos de proteína tau. Si la evolución de la demencia es subaguda o tendente a crónica, se pueden solicitar tinciones específicas de demencias neurodegenerativas que puedan cursar con este tipo de cuadros, como la demencia con cuerpos de Lewy.

Despistaje de neoplasias

Hay asociaciones muy específicas que permiten dirigir el estudio de extensión. En general se puede recomendar como primer paso la realización de una TC toracoabdominopélvica, aunque se ha descrito que una PET-TC *body*¹⁰ aumenta la sensibilidad en los pacientes con procesos paraneoplásicos.

También es importante no olvidar las neoplasias específicas de cada sexo. Otros tumores que necesitan un estudio específico son los melanomas y las neoplasias de tubo digestivo.

En caso de positividad de anticuerpos fuertemente asociados a cáncer, como son los ANNA-1 (anti-Hu) con un valor predictivo positivo superior al 80 %, se recomiendan revisiones cada 6 meses.

Otros estudios

Entre los estudios básicos iniciales no se puede olvidar la radiografía de tórax y un análisis básico de orina.

Datos de alarma para considerar una demencia de origen autoinmune

- ▶ *Clinica*: inicio agudo con fluctuaciones, historia personal o familiar de enfermedades autoinmunes, progresión rápida, temblor o mioclono, aparición de crisis concomitantes, alteración de la memoria, historia oncológica.
- ▶ *Pruebas de laboratorio*: alteración de serología autoinmune sistémica, detección de autoanticuerpos neuroespecíficos, líquido cefalorraquídeo inflamatorio, con proteínas por encima de 100 mg/dl, recuento celular aumentado, bandas oligoclonales, elevación del índice de IgG.
- ▶ *Neuroimagen/neurofisiología*: RM, mostrando anormalidades, aunque no se debe descartar en caso de RM normal; actividad epileptiforme tipo punta, ondas agudas, ondas delta o complejos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Hablaremos de DOA ante un cuadro que tenga un apoyo clínico, radiológico o serológico, en que se hayan excluido otras causas de demencia y con respuesta objetiva y documentable al tratamiento inmunomodulador. Hasta llegar aquí, ha de desarrollarse un completo diagnóstico diferencial. Éste es superponible al que se plantea en las demencias de evolución rápida y en las de inicio precoz. Como se puede ver en el resumen encuadrado de diagnóstico diferencial, se solapan los conceptos encefalopatía y demencia.

Se propone que el abordaje esté guiado por la estrategia de las “tres emes”: maximizar la reversibilidad, mantener los beneficios y minimizar los efectos adversos¹². Uno de los principales objetivos¹² es excluir infecciones, pues el tratamiento con inmunoterapia podría agravarlas. De la **tabla II** entresacamos algunas etiologías sobre las que puntualizamos algunos datos de interés.



Tabla II. Etiologías

Desmielinizantes: esclerosis múltiple (EM), neuromielitis óptica, encefalomiелitis aguda diseminada (ADEM)

Neurodegenerativos: enfermedad de Alzheimer (EA), demencia con cuerpos de Lewy (DCLewy), demencia frontotemporal (DFT), parálisis supranuclear progresiva (PSP), degeneración corticobasal (DCB), lipofuscinosis

Infecciones: sepsis sistémica, Lyme, lúes, TBC, Whipple, rickettsiosis, Bartonella, *micoplasma*, aspergilosis, Mucor, criptococosis, cisticerco, malaria, HIV, HHV-6, VVZ, VHS 1 y 2, CMV, virus del West Nile, JC

Priones: ECJ, insomnio familiar fatal

Autoinmunes: lupus, Sjögren, sarcoidosis, Behçet, celiaquía, hipereosinofilia, enfermedades relacionadas con IgG4

Vasculares: demencia vascular, vasculitis primarias, sistémicas y paraneoplásicas, angeítis amiloide, CADASIL, PRESS, Susac, hematoma subdural

Neoplasias: linfoma primario o sistémico, gliomatosis cerebral, MTS, granulomatosis linfomatosa cerebral,

Comicial

Toxico-metabólico: entre ellas, MELAS, enfermedades por depósito en sustancia blanca, Wilson

Psiquiátrico: depresión, psicosis, conversión

Otros: hidrocefalia del adulto crónica.

Enfermedades neurodegenerativas

Las DOA se pueden confundir en su debut con demencias de origen degenerativo hasta en un porcentaje tan alto como el 30 %¹¹. Hay pacientes con temblor, alucinaciones y fluctuaciones que pueden semejar una demencia con Cuerpos de Lewy¹¹; en ciertos casos, hasta la PET puede mostrar un hipometabolismo frontotemporal que remeda una demencia frontotemporal²⁰: se describen casos con restricción cortical en difusión y proteína 14.3.3 positiva²¹ simulando una enfermedad de CJ.

Vasculitis primaria y secundaria del sistema nervioso central

Los síntomas cognitivos son muy predominantes tanto en la vasculitis primaria del SNC como en las vasculitis asociadas a depósitos de β -amiloide. En estos casos, la arteriografía y la biopsia cerebral determinarán el diagnóstico²². Los síndromes de vasoconstricción cerebral en general aparecen en relación con factores desencadenantes (posparto, ciertos fármacos) y la normalidad del LCR junto con cefaleas

predominantes orientarán a ese origen. Las vasculitis infecciosas o posinfecciosas se acompañarán de datos propios, y las paraneoplásicas, como la asociada al linfoma de Hodgkin, responderán al tratamiento del proceso hematológico²³. El síndrome de Susac, si bien puede aparecer sin la triada clásica, tiene unas imágenes de RM características que afectan al tercio medio del cuerpo calloso. Otras vasculitis sistémicas, tanto de vaso mediano y pequeño (Wegener, PAN, crioglobulinemia, poliangeítis microscópica), como de gran vaso (Takayasu y arteritis de células gigantes), deben entrar en el diagnóstico diferencial.

Otras enfermedades autoinmunes e inflamatorias

De entre las enfermedades inflamatorias, el lupus puede cursar con unos síntomas neuropsiquiátricos que remeden una demencia rápidamente progresiva.

TRATAMIENTO

Principios generales

No hay ensayos clínicos aleatorizados, por lo que el tratamiento está basado en opiniones de expertos.

Manejo agudo

En general, la primera aproximación se hace con tratamiento esteroideo, bien con 1 g al día de metilprednisolona durante 3-5 días, bien con tratamiento oral a dosis de 1 mg/kg/día. Una alternativa de primera línea son las inmunoglobulinas, a dosis de 0,4 mg/kg/día durante 3-5 días y luego posteriormente una vez a la semana durante 6-12 semanas. Se ha empleado también plasmaféresis en días alternos durante 5-7 días.

La mayor parte de los pacientes mejora a las cuatro semanas¹¹, aunque puede haber mejorías más tardías. La ausencia de repuesta debe ser una señal de alarma para replantear el diagnóstico.

En casos seleccionados, por ejemplo, en las encefalitis NMDA, se ha empleado una combinación de corticosteroides e inmunoglobulinas o plasma, utilizando rituximab y ciclofosfamida en la fase precoz del mantenimiento.

La reevaluación debe realizarse a las 4-8 semanas y debe objetivarse una mejoría radiológica y/o clínica, siendo esta última no sólo la referida por el paciente, sino también detectada en una evaluación cognitiva por parte del mismo clínico y empleando pruebas análogas a las utilizadas para determinar la situación de partida del paciente.



Mantenimiento

Aproximadamente, la mitad de los pacientes recae¹¹. En cuanto se comprueba la mejoría se inicia el tratamiento de mantenimiento. Éste se puede hacer con micofenolato o con azatioprina (fig. 2)¹². El primero actúa reduciendo células B y T, por medio de su efecto sobre las purinas al inhibir el monofosfato de inosina. Se inicia a dosis de 250-300 mg diarios hasta los 1.000 mg dos veces al día. La azatioprina también inhibe las células B y T, a dosis de 2-3 mg/kg al día. El rituximab actúa

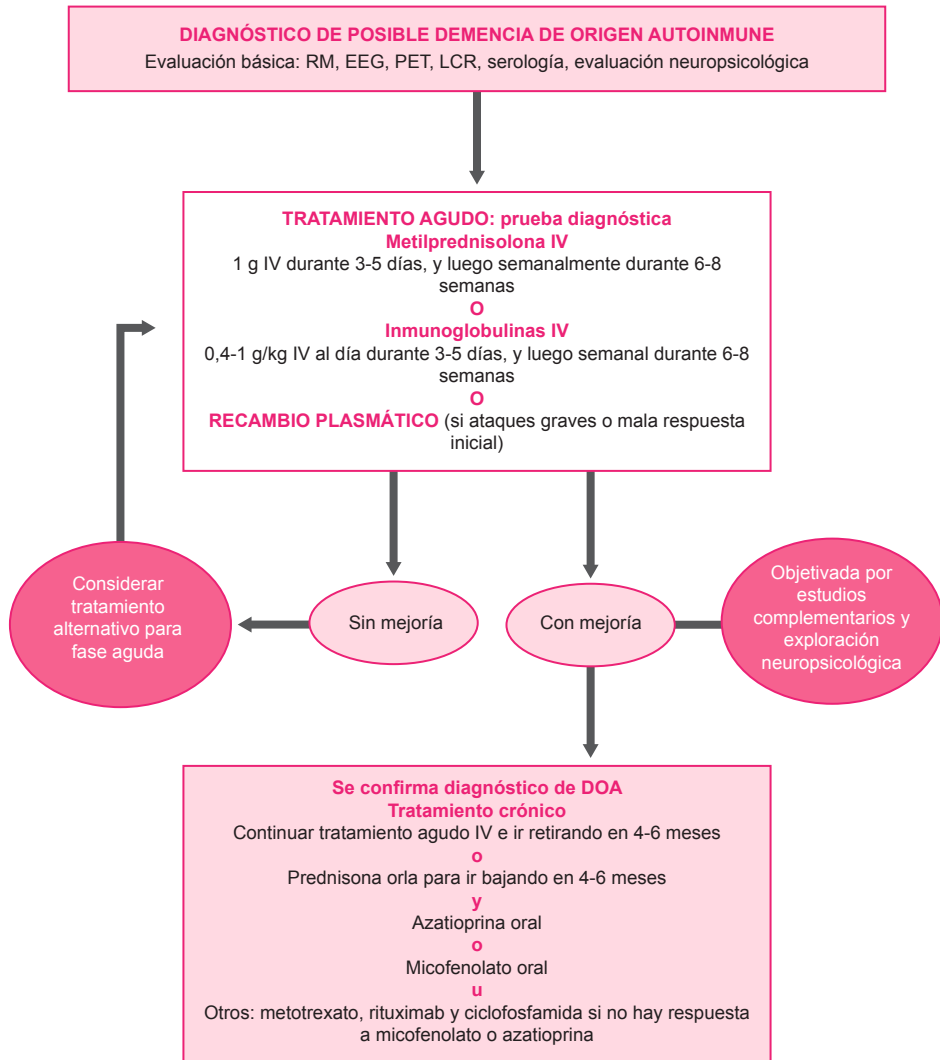


Figura 2. Adaptado de Flanagan 2016¹².

específicamente sobre las células B, por lo que se emplea especialmente en casos de síndromes que generen anticuerpos contra la superficie neural, como el caso del síndrome NMDA. La ciclofosfamida actúa de manera muy potente sobre las células T, y se emplea más bien ante anticuerpos contra proteínas intracelulares, como la encefalitis anti-Ma-2.

El tratamiento se mantiene un tiempo indeterminado. Hay grupos¹⁰ que lo mantienen durante dos o tres años, momento en el cual se realiza un intento de retirada.

PRONÓSTICO

El pronóstico de las DOA es variable. Factores de buena respuesta al tratamiento con inmunoterapia son la presencia de temblor en el inicio¹¹, inicio subagudo y curso fluctuante, la presencia de un líquido inflamatorio con más de 100 mg de proteínas, positividad de anticuerpos anti-VgKc, contra el canal del calcio o contra el receptor gangliónico de acetilcolina¹⁰.

7.3. TRASTORNOS COGNITIVOS ASOCIADOS A LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

Vicente Peset

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un virus neurotrópo que afecta al sistema nervioso central (SNC) desde las primeras fases de la enfermedad, por lo que muchos pacientes infectados presentan síntomas de naturaleza neurológica. En la etapa anterior a la introducción de la terapia antirretroviral de gran actividad (TAR), se consideraba que no era posible detener el avance de los déficits cognitivos; sin embargo, en los últimos años se han producido importantes avances en el conocimiento de la neuropatología de la encefalopatía asociada al VIH. Por consiguiente, el estudio clínico de los trastornos cognitivos ha adquirido más relevancia y existe cierta expectativa de que seremos capaces de conocer, interferir y modificar el proceso de deterioro²⁴.

EPIDEMIOLOGÍA

Se han realizado múltiples estudios epidemiológicos, especialmente comparando la época pre-TAR con el periodo post-TAR. Éstos hallaron una reducción de incidencia de la demencia del 7 al 1 % en pacientes con SIDA. Se han realizado estudios comparando los porcentajes del deterioro cognitivo en los diferentes estadios del CDC (A, B y C), en la era pre-TAR y TAR. Los resultados fueron del 25, 42 y 52 % respectivamente en la era pre-TAR, y 36 %, 40 % y 45 % en la era TAR. También disponemos de datos de deterioro cognitivo en nuestro propio territorio con una frecuencia general de deterioro cognitivo del 40 %, con resultados muy semejantes al resto de países de nuestro entorno²⁵.

ETIOPATOGENIA

El VIH invade el SNC desde fases muy precoces de la enfermedad, siendo capaz de producir neurotoxicidad, neurodegeneración y respuesta inflamatoria en forma de encefalitis. El daño puede ser primario, producido por la propia presencia del virus, o secundario, como consecuencia de la inmunodepresión responsable de las infecciones oportunistas y de la aparición de determinadas neoplasias. Las células infectadas por el virus propagan rápidamente la infección, pudiendo actuar el SNC como santuario inmunológico debido a la barrera hematoencefálica y al secuestro de los virus por parte de los macrófagos perivasculares. El daño producido es fundamentalmente subcortical, aunque existe clara evidencia de que la corteza cerebral también está afectada²⁶.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En el deterioro cognitivo asociado a pacientes infectados por el VIH, se han establecido siete funciones principalmente afectadas, predominantemente subcorticales; éstas son: la velocidad de procesamiento de la información, la atención/memoria operativa, las funciones ejecutivas, la lentitud en aprendizaje, la memoria verbal, la fluidez verbal y la destreza/velocidad motora verbal. Los síntomas corticales y los síntomas motores son menos comunes, y pueden implicar la velocidad psicomotora o la motricidad fina²⁷.

Existe una clasificación nosológica entendida como un continuo de gravedad, dentro de la cual el paciente puede evolucionar hacia delante o hacia atrás, en la cual el trastorno neurocognitivo asociado a VIH (HAND) engloba tres estados: el deterioro neuropsicológico asintomático (INA), el trastorno neurocognitivo leve (TNL) y la demencia asociada a VIH (DAV)²⁸.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS (TABLA III)

Debido al aumento de la supervivencia en la era TAR, el diagnóstico y el diagnóstico diferencial del HAND no difiere mucho del resto de pacientes para cualquier otra causa de demencia. Éste se realiza con una anamnesis minuciosa y con la colaboración de familiares o amigos que corroboren la sintomatología. Ante la sospecha

Tabla III. Criterios diagnósticos

Trastornos neurocognitivos asociados a la infección por VIH (HAND)

1. Deterioro neurocognitivo asintomático asociado con el VIH (INA):
 - Deterioro cognitivo en 2 o más funciones de al menos 1 DS.
 - No interfiere en la vida socio-laboral habitual.
 - No hay criterios de síndrome confusional agudo, ni demencia.
 - No existe otra causa de la clínica.

2. Trastorno neurocognitivo leve asociado con VIH (TNL):
 - Deterioro cognitivo en 2 o más funciones de al menos 1 DS.
 - Interferencia leve en la vida socio-laboral habitual.
 - Sin criterios de síndrome confusional agudo, ni demencia.
 - No existe otra causa de la clínica.

3. Demencia asociada con el VIH (DAV):
 - Deterioro de 2 o más funciones de al menos 2 DS.
 - Interferencia grave en la vida sociolaboral.
 - Sin criterios de síndrome confusional agudo.
 - No existe otra causa de la clínica.

DS: desviación estándar.



de un HAND, se debe hacer un estudio neuropsicológico de cribado y profundo, haciendo especial énfasis en los dominios cognitivos afectados en la infección por VIH y con resultados estandarizados²⁹.

Se deben realizar unas analíticas convencionales de despistaje de deterioro cognitivo. Necesariamente se hará una punción lumbar con estudio de líquido cefalorraquídeo con citobioquímica de glucorraquia, proteinorraquia y estudio celular, además de otros estudios necesarios para descartar causas distintas al VIH, como las infecciones oportunistas en su contexto. Es importante el estudio de neuroimagen por resonancia magnética cerebral, que nos puede orientar a la causa y la gravedad del problema. Existe un gran número de marcadores biológicos en LCR (carga viral, genotipos, β_2 -microglobulina, ácido quinolínico, neopterina, cadena ligera de la proteína del neurofilamento, niveles reducidos de proteína β -amiloide-42) y en plasma (carga viral, variaciones en proteínas Gp 120 y Tat del serotipo C, proteína C3 del complemento, gelsolina, ceruloplasmina, afamina, algunas interleuquinas, TNF- α), consideradas actualmente con un gran potencial, pero no puede establecerse actualmente como recomendación su detección para el estudio del deterioro cognitivo asociado a la infección por VIH³⁰.

PRONÓSTICO

Los factores de riesgo más importantes del deterioro cognitivo por el VIH son el aumento de la edad, el avance en las fases de la enfermedad y el nivel de la carga viral en sangre. No obstante, existen otros como el nivel educativo o la reserva cognitiva, unas cifras bajas de linfocitos CD4, genotipos C y D del VIH, la orientación sexual (homosexual-bisexual frente a heterosexual), coinfección con virus de la hepatitis C, el sexo femenino, abuso de drogas y cierta predisposición genética (ApoE4). En torno al 60-70 % de los pacientes presenta algún trastorno psiquiátrico, especialmente depresión, lo que en sí mismo ya es un factor de riesgo para el deterioro cognitivo^{25,26}.

TRATAMIENTO

La mayoría de los estudios han demostrado que el tratamiento antirretroviral tiene efectos positivos sobre las alteraciones cognitivas, incluso que se consiguen remisiones muy significativas cuando el deterioro es de naturaleza leve o moderada (grado de recomendación A-II); esta eficacia de los antirretrovirales no se observa por igual en todas las funciones cognitivas, ni en todos los fármacos. Esto se debe probablemente a las diferentes propiedades farmacológicas: a su distribución en el SNC, a su capacidad de penetrabilidad al LCR, a su capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica, a su concentración en el líquido cefalorraquídeo, a su capacidad de reducir la viremia, a algunos efectos sobre el deterioro cognitivo, etc. Por lo tanto, existen datos suficientes para priorizar fármacos con buena penetrabilidad en caso

de sospecha de deterioro cognitivo, debiendo adecuar la pauta, si con el tratamiento antirretroviral actual se mantiene la replicación viral en plasma o LCR. Además, debe ser un tratamiento precoz desde el punto de vista de deterioro inmunológico, y su interrupción está completamente desaconsejada²⁵.

Los inhibidores de la transcriptasa inversa nucleosídicos (abacavir, zidovudina, emtricitabina), los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos (delavirdina, etravirina, nevirapina) y los inhibidores de la proteasa (amprenavir, indinavir, lopinavir, darunavir) son los antirretrovirales más eficaces desde el punto de vista neurocognitivo por tener una mejor penetración en el SNC, por lo que deberán ser fármacos de elección para la prevención y tratamiento del deterioro cognitivo asociado a infección por VIH. Los fármacos de las nuevas familias, maraviroc (inhibidor del correceptor CCR5) y raltegravir (inhibidor de la integrasa), presentan buenas características de penetrabilidad^{31,32}.

Además de los antirretrovirales, se han estudiado otros medicamentos para el tratamiento adyuvante, tales como la selegilina, memantina, minociclina, nifedipino, lexipafant, citocinas inflamatorias, sustancia P, factores neurotróficos (NGF, FGF y BDNF) y antiinflamatorios (IL4, IL10), metilfenidato, dextroanfetamina, ácido valproico, litio y tratamientos nutricionales con vitamina E y selenio. Los resultados terapéuticos han sido muy modestos en todos los casos, y no existen datos que justifiquen el uso de estos fármacos (grado de recomendación B-I). Tan sólo la memantina y el litio podrían usarse de forma experimental, en pacientes con progresión del deterioro cognitivo, a pesar de un TAR adecuado²⁵.

Mantener unos hábitos de vida saludable como una dieta saludable, practicar ejercicio, ocio y reducir el estrés pueden tener un efecto beneficioso sobre la cognición. Es importante tratar los factores de comorbilidad que pueden afectar a la cognición como: la hipertensión arterial, la diabetes, la dislipemia, la infección por VHB y/o VHC, el déficit de vitamina B₁₂, la disfunción tiroidea y, especialmente, los trastornos del estado del ánimo, con los inhibidores de la recaptación de la serotonina y el carbonato de litio^{25,33}.

Las técnicas de rehabilitación cognitiva se utilizan con frecuencia, basadas en el concepto de neuroplasticidad, que consisten en la estimulación y el entrenamiento. Las estrategias principales consisten en la restauración y la recuperación, en la compensación y la sustitución, en estrategias mixtas y en el trabajo grupal y en la familia. Actualmente hay que prestar más atención a la calidad de vida, dado que es factible la estabilización e incluso la mejora, no sólo las decisiones estrictamente médicas, sino a todo aquello que tiene que ver con los aspectos sociales y profesionales de la vida diaria. El manejo, el seguimiento y las diferentes intervenciones diagnósticas y terapéuticas que realicemos, deben integrarse en un plan conjunto multidisciplinar que aseguren una correcta asistencia para nuestros pacientes y su entorno, con un control periódico y de todos los recursos de los que disponemos²⁵.



Recomendaciones

Recomendaciones de diagnóstico

Es importante tener en cuenta que **no** es necesario que todo lo que sigue a continuación esté alterado:

- **Clínica:** inicio subagudo y/o progresión rápida de deterioro cognitivo con fluctuaciones, temblor o mioclonos, aparición de crisis concomitantes.
- **Antecedentes:** o personales o familiares de cáncer o trastornos autoinmunes.
- **Pruebas de laboratorio:** alteración de serología autoinmune sistémica, detección de autoanticuerpos neuroespecíficos, líquido cefalorraquídeo inflamatorio, con proteínas por encima de 100 mg/dl, recuento celular aumentado, bandas oligoclonales, elevación del índice de IgG.
- **Neuroimagen/neurofisiología:** RM que muestre anormalidades (pero no se debe descartar en caso de RM normal si el resto del cuadro es congruente); actividad epileptiforme tipo punta, ondas agudas, ondas delta, complejos.

Recomendaciones de tratamiento de demencias de origen autoinmune

- **Primera línea:** "prueba diagnóstica" **metilprednisolona:** 1 g IV durante 3-5 días, y luego semanalmente durante 6-8 semanas o **inmunoglobulinas IV** 0,4-1 g/kg IV al día, durante 3-5 días, y luego semanal durante 6-8 semanas.
- **En ausencia de respuesta a lo anterior: recambio plasmático** (si ataques graves o mala respuesta inicial).
- **Mantenimiento:** si se comprueba una respuesta al tratamiento, se mantiene 6 u 8 semanas y se pasa a tratamiento crónico: prednisona + azatioprina o micofenolato oral. Se mantiene dosis estable durante 4-6 meses y se valora descenso progresivo.

Recomendaciones de pronóstico

- Ante un paciente con sospecha de trastorno neurocognitivo asociado al VIH, la práctica de RM cerebral forma parte del protocolo diagnóstico y es preferible por su mayor sensibilidad, a la TC.
- Se recomienda realizar un análisis en LCR de enfermedades infecciosas como la Lúes, criptococosis, etc.

Recomendaciones de tratamiento

- Existen datos para priorizar el tratamiento antirretroviral según el grado de penetrabilidad de los fármacos en casos de encefalopatía o trastorno neurocognitivo por VIH. La instauración del tratamiento debe ser precoz, mantener la carga viral indetectable en plasma y LCR y no debe ser interrumpida.

- En la prevención del trastorno neurocognitivo deben valorarse todos los factores de comorbilidad, intentando corregirlos y tratarlos.
- Los hábitos saludables como el ejercicio, la dieta, la actividad de ocio, la reducción del estrés y el abandono de tabaco, alcohol y otros tóxicos pueden tener un efecto beneficioso en el trastorno neurocognitivo por VIH.
- Las intervenciones no farmacológicas y la rehabilitación cognitiva deben realizarse en un plan integral multidisciplinar, con valoración del paciente, los familiares y su entorno, con unos objetivos concretos y un seguimiento periódico.

7.4 NEUROSÍFILIS

Lorenzo Morlán

CONCEPTO

El término neurosífilis engloba al conjunto de síndromes provocados por la infección del SNC por el *T. pallidum subsp. pallidum*. Incluye también la infección asintomática.

EPIDEMIOLOGÍA

En la era preantibiótica se desarrollaba neurosífilis en el 25-35 % de los casos de sífilis. En un tercio de casos se diagnosticaba en fase asintomática, un 10 % presentaba la forma meningovascular, un 30 % corresponden a tabes dorsal, un 10 % a parálisis general progresiva, y el resto a meningitis agudas, parálisis de nervios craneales y otras presentaciones infrecuentes³⁴. A partir de la década de 1990, se ha provocado un incremento en la frecuencia de sífilis. En nuestro país los casos declarados han aumentado notablemente; en el año 2004, se declararon 2,92/100.000 habitantes y en el año 2014 fueron 7,69/100.000³⁵. Aunque carecemos de datos concretos sobre la prevalencia actual de neurosífilis, se sabe que el tratamiento de la sífilis ha disminuido notablemente el riesgo de desarrollarla y que las formas parenquimatosas tardías rara vez se encuentran.

FASES DE LA ENFERMEDAD

T. pallidum alcanza el SNC de forma precoz. Mediante el test de infectividad en conejos (RIT) o mediante PCR se identifica el agente causal en LCR en el 25-30 % de los casos de sífilis primaria y secundaria no tratada, sin diferencias en la frecuencia de detección en los portadores de VIH. El LCR muestra alteraciones (pleocitosis, aumento de proteínas y reactividad del VDRL) en una proporción significativa de pacientes con sífilis primaria y secundaria. Sin embargo, estas alteraciones del LCR presentes en los periodos precoces de la sífilis no son siempre indicativas de aparición de neurosífilis sintomática, ya que puede haber resolución espontánea. Se acepta, no obstante, que el primer paso en la producción de neurosífilis es la meningitis, que es asintomática en la mayoría de los pacientes y permanece con mayor o menor actividad acompañando a todas las formas de neurosífilis. Los pacientes con neurosífilis asintomática deben ser tratados para prevenir el desarrollo de enfermedad

sintomática³⁶. En la evolución de la enfermedad (**fig. 3**) pueden distinguirse formas precoces, en las que predomina la afectación meníngea y vascular, y formas tardías con periodos de latencia muy prolongados en las que el *Treponema* invade el tejido nervioso y provoca afectación parenquimatosa con pérdida neuronal y gliosis como sucede en la parálisis general progresiva y en la tabes dorsal. Se provoca deterioro cognitivo y demencia en la parálisis general progresiva y, en algunos casos, sífilis meningovascular como resultado de infarto cerebral.

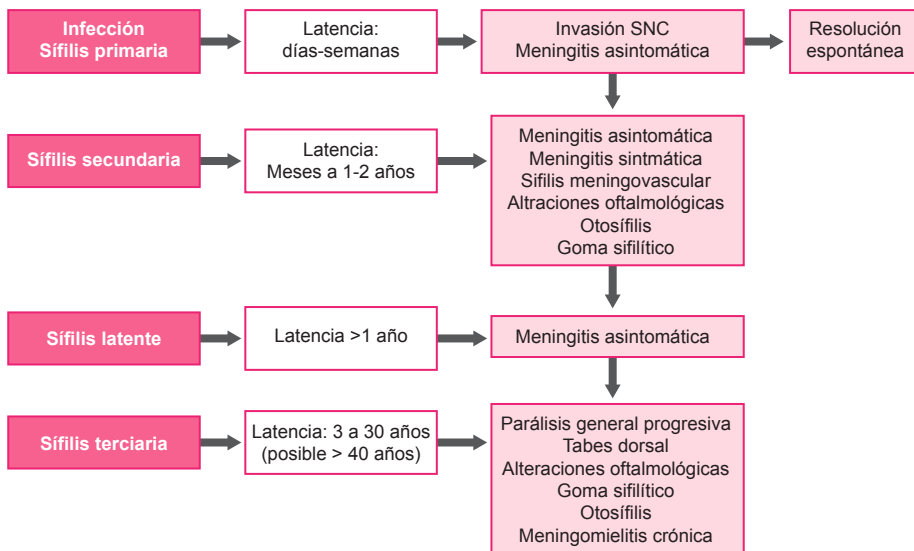


Figura 3. Periodos de la sífilis y manifestaciones neurológicas.

PARÁLISIS GENERAL PROGRESIVA

El periodo de latencia entre la infección y los síntomas puede oscilar entre 3 y 30 años, aunque la mayoría de casos aparecen de 10 a 20 años tras la sífilis primaria. Es más frecuente en varones. Habitualmente el inicio es gradual, aunque hay casos de debut agudo con un síndrome confusional o un cuadro delirante.

Hay una fase temprana con síntomas inespecíficos; olvidos, falta de concentración, irritabilidad, labilidad emocional, cambio en la personalidad y alteraciones del sueño. Posteriormente aparece demencia con sintomatología de predominio frontotemporal. Hay alteraciones conductuales frecuentes con desinhibición, depresión, agitación, manía, paranoia o alucinaciones. Un 20 % de los pacientes presentan megalomanía. Gradualmente aparecen otros síntomas y signos neurológicos: disartria, hipotonía facial, temblor labial, lingual y en extremidades, trastorno de la marcha, parestia, hiperreflexia y Babinski, reflejos de liberación frontal en casi todos los casos y pérdida del control de



esfínteres. Aparecen crisis epilépticas en el 18 % de los casos y en el 50 % se observan pupilas de Argyll-Robertson. Sin tratamiento, la enfermedad es mortal en 5 años en la mayoría de los casos. El estudio anatomopatológico muestra atrofia de predominio frontotemporal, dilatación ventricular y signos de meningitis crónica con engrosamiento meníngeo. Hay pérdida neuronal y gliosis y hallazgos de meningoencefalitis crónica con inflamación perivascular y fibrosis meníngea. Con tinciones de plata se encuentra *T. pallidum* en la corteza en el 25-40 % de los casos. La RM craneal muestra atrofia corticosubcortical de predominio frontotemporal e hiperseñal en T2 en sustancia blanca subcortical. También es posible hallar hidrocefalia y engrosamiento de la duramadre. No hay patrón específico de alteración en el EEG; se encuentran ritmos lentos de distribución focal o generalizada, y actividad epileptiforme. La serología en sangre es positiva y el LCR es anormal en todos los casos³⁷⁻³⁹.

DIAGNÓSTICO

La neurosífilis provoca manifestaciones clínicas que son indistinguibles de las de otras enfermedades neurológicas. No obstante, en la valoración del deterioro cognitivo se recomienda descartar neurosífilis sólo cuando haya antecedentes personales de sífilis, cuando haya factores de riesgo o cuadro clínico sugestivo. El diagnóstico positivo se debe realizar mediante los resultados de test serológicos realizados en sangre y LCR, y el estudio de los parámetros bioquímicos y citológicos del LCR. Se observa pleocitosis linfocitaria leve (de 5 a 200 células/ μ l) e hiperproteíorraquia generalmente no muy elevada. Puede encontrarse aumento de gamma globulina y bandas oligoclonales, que se consideran un hallazgo inespecífico que no da información sobre la actividad de la enfermedad. Se acepta que el LCR puede ser normal en algunos pacientes de tabes dorsal, pero que está siempre alterado en las otras formas clínicas.

En la **tabla IV** se resumen las características de los test serológicos disponibles en sangre y LCR.

Las indicaciones de realización de punción lumbar están recogidas en algunas guías de práctica clínica, las más aceptadas son las de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de EEUU⁴⁰, que coinciden en los siguientes puntos con guías europeas⁴¹:

- ▶ Pacientes con sífilis en cualquier estadio, con síntomas o signos neurológicos, oftalmológicos u otológicos relacionables.
- ▶ Evidencia de sífilis terciaria activa afectando a otras partes del cuerpo.
- ▶ Fallo de tratamiento (incluyendo la no disminución adecuada de títulos de VDRL/RPR).
- ▶ Infección por VIH con sífilis en cualquier estadio y número de CD4 \leq de 350/ μ l y/o títulos de VDRL o RPR \geq 1:32.

Tabla IV. Test diagnósticos en neurosífilis⁶

Test serológicos	Indicación en neurosífilis	Utilidad en LCR
<ul style="list-style-type: none"> • Test no treponémicos • VDRL • RPR 	<ul style="list-style-type: none"> • Cribado de la infección (negativos en 30 % de neurosífilis tardía) • Seguimiento de respuesta al tratamiento 	<ul style="list-style-type: none"> • VDRL • Diagnóstico de neurosífilis (sensibilidad 50 %, muy alta especificidad) • Valorar respuesta al tratamiento
<ul style="list-style-type: none"> • Test treponémicos • Fluorescent <i>Treponemal</i> antibody-absortion (FTA-ABS) • Microhemagglutination <i>T pallidum</i> (MHA-TP) • <i>T pallidum</i> enzyme immunoassay (TP-EIA), • <i>T pallidum</i> particle agglutination assay (TPPA) 	<ul style="list-style-type: none"> • Confirmar la infección por sífilis 	<ul style="list-style-type: none"> • FTA-ABS: sensibilidad próxima al 100 %, baja especificidad. Si resulta negativo, hace el diagnóstico de neurosífilis muy improbable • Menor experiencia con otros test treponémicos. Todos tienen alta sensibilidad y baja especificidad. Índice de anticuerpos no estandarizado
<ul style="list-style-type: none"> • Examen microscópico y técnicas de identificación directa • Microscopía de campo oscuro • Test de infectividad en conejo (RIT) • Inmunofluorescencia directa (DFA-TP) • Reacción en cadena de polimerasa (PCR) 	<ul style="list-style-type: none"> • Utilizables en lesiones accesibles de sífilis primaria y secundaria. Habitualmente no realizables en neurosífilis • RIT: utilizado en investigación 	<ul style="list-style-type: none"> • RIT: utilizado en investigación • PCR: baja sensibilidad. No estandarizado

- En la valoración de la neurosífilis congénita, se debe realizar estudio del LCR en los niños menores de 1 mes en los que se considere probable o probada la existencia de sífilis congénita, o que sus madres no fueron correctamente tratadas, o en los mayores de 1 mes con serología positiva.

Los criterios diagnósticos más útiles en la práctica habitual siguen siendo los propuestos por el CDC para vigilancia epidemiológica en 1990⁴². Se diferencia la neurosífilis en 2 categorías: neurosífilis confirmada y neurosífilis probable.

La neurosífilis confirmada se define como:

- Cualquier estadio de sífilis junto con la demostración de...
 - VDRL positivo en LCR.



La neurosífilis probable se define como:

- ▶ Cualquier estadio de sífilis.
- ▶ VDRL negativo en LCR.
- ▶ Aumento de células o de proteínas en el LCR.
- ▶ Síntomas o signos sugestivos, sin otra alternativa diagnóstica.

En los pacientes que presentan infección por VIH, el diagnóstico se debe realizar de igual forma. A la hora de interpretar las alteraciones del LCR, hay que tener en cuenta que la infección por VIH puede cursar con un leve incremento de células y proteínas en el LCR, lo que complica el diagnóstico de neurosífilis en los que tienen VDRL negativo. En estos casos, se considera que una pleocitosis de más de 20 células/ μ l es sugestiva de neurosífilis. Este punto de corte podría ser menor en casos tratados con antirretrovirales, con número de CD4 \leq 200/ μ l o con carga viral indetectable en suero⁴³.

TRATAMIENTO

El tratamiento recomendado de neurosífilis en las guías de práctica clínica^{40,41} es: penicilina G cristalina 18-24 millones de UI IV administrados en perfusión continua o 3-4 millones UI IV cada 3-4 horas durante 10-14 días. Es opcional completar con 1-3 dosis de 2,4 millones de penicilina benzatina intramuscular durante 1 -3 semanas.

- ▶ *Tratamiento alternativo:* penicilina procaína 2,4 millones IM una vez al día más probenecid 500 mg oral 4 veces al día durante 10-14 días.
- ▶ *Alergia a penicilina:* se debe procurar la desensibilización. En casos en los que no hay hipersensibilidad cruzada, un tratamiento alternativo puede ser ceftriaxona 2 g/día IM o IV durante 14 días.

CONTROL DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Se debe realizar punción lumbar cada 6 meses hasta la normalización del recuento celular que se considera el indicador más fiable de respuesta al tratamiento. La disminución de proteínas y negativización de VDRL es más lenta que la disminución de células. Se recomienda volver a tratar si a los 6 meses no hay disminución de células, si hay un aumento del título de VDRL o si, a los 2 años, no se ha normalizado el LCR. Hay datos de que, en pacientes inmunocompetentes, la normalización del título de RPR en suero predice la normalización de los parámetros del LCR después del tratamiento. El tratamiento y control de la respuesta se debe realizar con iguales pautas en los pacientes VIH positivos.

Recomendaciones

Diagnóstico

- Realizar serología a sífilis cuando haya antecedentes personales, factores de riesgo o cuadro clínico sugestivo.
- Realizar serología en sangre que incluya test no treponémicos y treponémicos (los no treponémicos pueden ser negativos en la sífilis tardía).
- Realizar estudio de LCR que incluya al menos bioquímica y citología básicas y VDRL (si resulta positivo, es confirmatorio). El FTA-ABS puede ser orientativo por su alta sensibilidad, aunque es muy poco específico en LCR de neurosífilis.

Tratamiento

- Tratamiento de elección: penicilina G cristalina 18-24 millones de UI IV en perfusión continua, o 3-4 millones UI IV cada 3-4 horas durante 10-14 días. Es opcional completarla con 1-3 dosis de 2,4 millones de penicilina benzatina intramuscular durante 1-3 semanas.
- Tratamiento alternativo: penicilina procaína 2,4 millones IM una vez al día más probenecid 500 mg oral 4 veces al día durante 10-14 días.
- Alergia a penicilina: se debe procurar la desensibilización. En casos en los que no hay hipersensibilidad cruzada un tratamiento alternativo puede ser ceftriaxona 2 g/día IM o IV durante 14 días.
- Control de respuesta: realizar punción lumbar cada 6 meses hasta la normalización del recuento celular. La disminución de proteínas y negativización de VDRL es más lenta que la disminución de células.
- Se recomienda volver a tratar si a los 6 meses no hay disminución de células, si hay un aumento del título de VDRL o si a los 2 años no se ha normalizado el LCR.
- En pacientes inmunocompetentes, la normalización del título de RPR en suero predice la normalización de los parámetros del LCR después del tratamiento.
- El tratamiento y control de la respuesta se debe realizar con iguales pautas en los pacientes VIH positivos.

7.5. DEMENCIA DE ORIGEN METABÓLICO

Vicente Medrano

INTRODUCCIÓN

El deterioro cognitivo de origen metabólico abarca un amplio grupo de patologías que en algún caso pueden alcanzar un síndrome demencial. Las causas más frecuentes son las relacionadas con la disfunción tiroidea: disfunción paratiroidea, disfunción adrenal, hipoglucemia, y enfermedades hepáticas y renales. Aunque este tipo de demencias de perfil metabólico representan un pequeño porcentaje de todas las demencias, su diagnóstico es de vital importancia, dado que habitualmente son tratables y, en ciertos casos, reversibles (lo más importante cuando se hace referencia a las demencias reversibles es la búsqueda de una etiología que requiera tratamiento específico). No obstante, no es infrecuente que una alteración metabólica coexista con una demencia primaria, donde la alteración metabólica no actuaría más que como precipitante de unos síntomas clínicos subyacentes a la presencia de una demencia degenerativa.

PERFIL NEUROPSICOLÓGICO⁴⁴

Los síntomas cognitivos que aparecen con más frecuencia en las alteraciones de perfil metabólico son los defectos de la atención, las alteraciones de la memoria, el déficit del cálculo, bradipsiquia, desorientación y las alteraciones del pensamiento abstracto. A estas alteraciones se añaden otras de perfil emocional o conductual como son apatía, depresión, irritabilidad, agitación psicomotriz y cuadros psicóticos con conducta paranoide y presencia de alucinaciones. Estas alteraciones clínicas pueden aparecer de forma aguda, subaguda o permanecer de forma crónica si no se resuelve el problema. Los síntomas pueden ser diferentes para cada persona y dependen del problema de salud que esté causando el deterioro. Los síntomas iniciales implican dificultad para realizar tareas habituales, aprender nueva información o cumplimentar rutinas. La desorientación temporo-espacial con alteración conductual y estado de ánimo fluctuante incluyen pérdida de interés en actividades habituales. Los cambios de personalidad y pérdida de las destrezas sociales pueden llevar a que se presenten comportamientos inadecuados e incluso violentos. A medida que la demencia empeora, los síntomas son más obvios e interfieren con la capacidad para mantener un adecuado nivel básico de autocuidado, patrones de sueño cambiantes, y alteración del nivel de alerta que puede incluso desembocar en coma (encefalopatía metabólica).

DISFUNCIÓN TIROIDEA^{45,46}

El hipotiroidismo es una de las principales causas de demencia secundaria, aunque el hipotiroidismo es cada vez menos frecuente debido a la mejora en la asistencia sanitaria general. Las manifestaciones neurológicas más frecuentes incluyen dificultad para la concentración, inatención, desorientación, bradipsiquia, alteración en la abstracción y en la expresión verbal, lentitud en el procesamiento de información visual y solución de problemas complejos, apatía y depresión. La prevalencia de hipotiroidismo subclínico tiende a aumentar con el envejecimiento, pero los estudios transversales publicados sobre la influencia de esta disfunción en el rendimiento cognitivo del individuo son contradictorios. No obstante, se recomienda el tratamiento de la disfunción subclínica tiroidea ante la presencia de deterioro cognitivo. Los síntomas cognitivos son menos frecuentes en los pacientes diagnosticados de hipertiroidismo, pero pueden aparecer diferentes síntomas psiquiátricos, como la inquietud psicomotora, irritabilidad, manía, depresión y apatía, así como alteración de la memoria, atención, concentración y cálculo.

DISFUNCIÓN PARATIROIDEA⁴⁷

Recientes hallazgos clínicos sugieren que la disfunción paratiroidea está asociada con un deterioro y peor rendimiento cognitivo, incluso con rasgos de demencia incipiente si las alteraciones metabólicas no se resuelven.

La consecuencia metabólica del déficit de hormona paratiroidea es la hipocalcemia con hiperfosfatemia. Los síntomas clínicos no suelen ser la primera manifestación de la enfermedad y vienen derivados por cambios en los niveles séricos del calcio y la presencia de calcificaciones en los ganglios basales. Los síntomas más habituales dependen de la rapidez de instauración de la hipocalcemia y suelen presentarse desde dificultad en la concentración, pérdida de memoria y desorientación, hasta un síndrome confusional con agitación, alucinaciones y psicosis.

En el hiperparatiroidismo, las alteraciones clínicas vienen derivadas de la presencia de hipercalcemia, aunque no parece existir una clara relación entre la calcemia y los síntomas cognitivos y psiquiátricos. Los síntomas más frecuentes pueden variar desde una alteración de la marcha, de la memoria y concentración, hasta un cuadro confusional con la presencia de ideas delirantes, alucinaciones y deterioro del nivel de conciencia.

DISFUNCIÓN ADRENAL⁴⁴

Las alteraciones neuropsiquiátricas de la hipofunción adrenal se deben a la pérdida de sal y agua por un déficit de mineralocorticoides y cortisol. Las alteraciones clínicas de



perfil subagudo aparecen en forma de irritabilidad, depresión o psicosis. Si la disfunción es más aguda, se desencadena una encefalopatía con estado confusional, bajo nivel de conciencia, que puede llegar al coma. Las alteraciones cognitivas que aparecen en el síndrome de Cushing son fundamentalmente de carácter psiquiátrico, como manía, depresión y psicosis (psicosis esteroidea). La mayoría de las alteraciones cognitivas se centran en la alteración de la atención y memoria explícita (disminución del aprendizaje), secundarias a la atrofia hipocámpica ocasionada por el exceso de esteroides.

DISFUNCIÓN HEPÁTICA⁴⁸

Las alteraciones neuropsiquiátricas aparecen generalmente en individuos con insuficiencia hepática grave que presentan una descompensación aguda o subaguda tras la administración de suplementos orales de proteínas, sangrado digestivo o administración inadecuada de fármacos. Destacan la alteración de la personalidad, inatención, alteración del sueño y confusión, llegando a la asterixis y rigidez global. Cuando los episodios se repiten (sobre todo las situaciones de coma), se puede desarrollar una demencia asociada a síntomas extrapiramidales. La enfermedad de Wilson es una alteración autosómica recesiva asociada a una acumulación de cobre en el hígado y el cerebro. Los signos y síntomas neurológicos más característicos son la alteración de la articulación del habla, torpeza motora, temblor, distonía o trastorno de la marcha. Desde el punto de vista psiquiátrico se produce un cambio en la personalidad, y un deterioro cognitivo con alteración de la memoria, fluencia verbal y velocidad de procesamiento psicomotor.

DISFUNCIÓN URÉMICA⁴⁴

Se caracteriza por fatiga, apatía, alteración de la concentración, atención y debilidad global. Asocia cambios de personalidad, alteración del razonamiento abstracto, labilidad emocional, y signos de liberación frontal, con agitación progresiva, estados confusionales, estupor y coma. Las causas más frecuentes se relacionan con una insuficiencia renal aguda o crónica y las complicaciones derivadas de la diálisis.

DETERIORO COGNITIVO ASOCIADO HIPOXIA⁴⁹⁻⁵¹

La hipoxia mantenida provoca estados de confusión, cambios de conducta y deterioro cognitivo secundario al daño cerebral. La variabilidad en el daño hipóxico en las regiones del hipocampo, córtex cerebral, ganglios basales y cerebelo condicionan que el paciente manifieste alteraciones variables de la memoria reciente, lentitud en el procesamiento de la información y cálculo, síntomas extrapiramidales y ataxia. La encefalopatía hipercápnica-hipóxica combina síntomas de hipoxia con la presencia de asterixis y bajo nivel de conciencia con tendencia al estupor, que puede llevar al coma.

El síndrome de apnea del sueño es un factor de riesgo modificable de disfunción cognitiva, y su tratamiento puede ser una estrategia de prevención eficaz para reducir el riesgo de deterioro cognitivo y Alzheimer en personas de mediana edad y ancianos.

OTRAS DISFUNCIONES ENDOCRINO-METABÓLICAS⁴⁹

La hipoglucemia persistentemente baja provoca cefalea, estados de confusión, cambios de conducta y deterioro cognitivo secundario a disfunción de las zonas del hipocampo, córtex cerebral y ganglios basales. Por lo tanto, el paciente presentará alteración de la memoria reciente, lentitud en el procesamiento de la información y síntomas extrapiramidales. Dentro de los desórdenes hidroelectrolíticos, destacan los del sodio, potasio, fósforo y calcio. Dentro de todos ellos, destaca la mielinólisis central pontina, como complicación de una corrección rápida de una hiponatremia grave, caracterizada por síndrome confusional, tetraparesia espástica, parálisis pseudobulbar y coma.

Recomendaciones

- La disfunción tiroidea es la causa más frecuente y se relaciona con: disfunción paratiroidea, disfunción adrenal, hipoglucemia, y enfermedades hepáticas y renales.
- El diagnóstico es de vital importancia (aunque sean pocos los casos), dado que su perfil metabólico hace que sean habitualmente tratables y, en ciertos casos, reversibles.

7.6. HIDROCEFALIA A PRESIÓN NORMAL

Marcos Llanero

INTRODUCCIÓN

En 1965 Hakim y Adams describieron por primera vez la triada sintomática que lleva su nombre, que se caracteriza por: alteración de la marcha, deterioro cognitivo y pérdida del control del esfínter urinario⁵². Estos síntomas estaban asociados a dilatación del sistema ventricular, que paradójicamente presentaba una presión dentro de límites normales. A esta entidad se la denominó hidrocefalia a presión normal (HPN).

La HPN es una entidad relativamente frecuente que incrementa su prevalencia con la edad. En un reciente estudio poblacional se encontró una prevalencia del 0,2 % entre los 70 a 79 años y del 5,9 % en los \geq 80 años⁵³.

CLÍNICA

Como hemos comentado, la sintomatología más característica de la HPN es la triada de Hakim y Adams, aunque no suele aparecer en todos los casos. Por otra parte, hay que destacar que estos síntomas tampoco son patognomónicos de esta entidad pudiendo aparecer en algunas demencias degenerativas, como la demencia con cuerpos de Lewy, o en otras secundarias como la vascular.

La alteración de la marcha es el síntoma que aparece con mayor frecuencia (95 % de los casos), así como el más precoz y el que mejor responde al tratamiento quirúrgico. Los trastornos de la marcha se caracterizan por la aparición de enlentecimiento con pasos cortos, así como dificultad para realizar el tándem y los giros. Posteriormente, si no se trata, pueden comenzar a ampliar la base de sustentación o presentar dificultad para la estabilidad del tronco. El diagnóstico diferencial de los trastornos de la marcha suele hacerse con los parkinsonismos, aunque en estos casos la afectación suele ser más global (con afectación de cara o miembros superiores), o con las marchas secundarias a alteración frontal, como por ejemplo en las demencias frontotemporales o en la vascular⁵².

El deterioro cognitivo es el segundo síntoma en frecuencia, a corta distancia de las alteraciones de la marcha. La detección del deterioro cognitivo dependerá obviamente de los métodos de exploración que utilicemos en el paciente, por lo que es

importante realizar una exhaustiva evaluación neuropsicológica. El perfil habitual que encontramos suele ser de tipo frontosubcortical con alteración de la atención, velocidad de procesamiento y resto de funciones ejecutivas, así como dificultades en el recuerdo demorado. También podemos encontrar síntomas conductuales, sobre todo apatía. No suele ser habitual encontrar alteraciones de ámbito cortical, tales como afasia, apraxia o agnosia, lo que la diferencia de la enfermedad de Alzheimer. El diagnóstico diferencial del síndrome cognitivo suele ser con entidades que también provocan un cuadro frontosubcortical como la demencia vascular o las entidades que asocian demencia y parkinsonismo.

La incontinencia urinaria aparece aproximadamente en el 50-80 % de los casos, según las series, y suele ser el síntoma más tardío. Inicialmente cursa con urgencia miccional que va transformándose en incontinencia ocasional hasta llegar a la ausencia completa de control del esfínter urinario. En estas últimas fases, puede acompañarse de incontinencia fecal. El estudio urodinámico suele mostrar hiperreflexia del músculo detrusor de la vejiga⁵⁴.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la HPN puede resultar en algunas ocasiones complejo. La precisión en el diagnóstico va a ser fundamental en la selección de los candidatos a tratamiento y, sobre todo, para la eficacia que se puede derivar del mismo (fig. 4)⁵⁵.

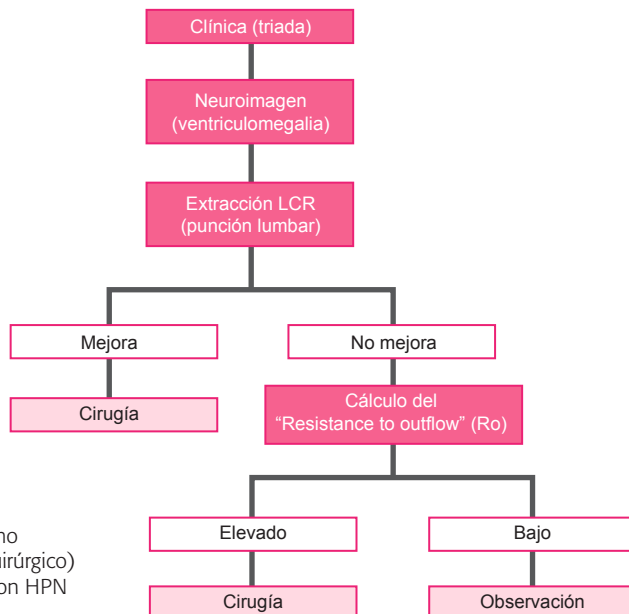


Figura 4. Algoritmo diagnóstico (prequirúrgico) de los pacientes con HPN



Pruebas de neuroimagen

Tanto la RM como la TC aportan información directa morfológica sobre la dilatación ventricular, lo que está relacionado con la etiopatogenia de la enfermedad. El principal diagnóstico diferencial es con aquellas entidades que producen dilatación ventricular *ex vacuo*, es decir, motivada por la atrofia cerebral.

La dilatación ventricular de la HPN es sobre todo a expensas de los ventrículos laterales, más concretamente de las astas frontales, y del tercer ventrículo. El cuarto ventrículo puede o no estar dilatado. La presencia de atrofia cortical generalizada no apoya el diagnóstico de HPN y nos tiene que hacer dudar del mismo, al igual que la dilatación de las cisuras perihipocámpicas, que son más típicas de la enfermedad de Alzheimer. Un hallazgo que se observa con frecuencia son los cambios de densidad/señal en la sustancia blanca periventricular como consecuencia de la exudación de líquido o isquemia de la zona; sin embargo, la aparición de cambios de señal en el resto de la sustancia blanca es más propio de la demencia vascular.

La TC es una de las pruebas de neuroimagen más ampliamente utilizadas. La ventriculomegalia en esta técnica puede ser evaluada mediante el índice de Evans, siendo éste $> 0,4$ sugestivo de HPN. Dicho índice es el cociente entre el tamaño máximo entre las astas frontales dividido por el diámetro máximo que existe entre ambas tablas internas, en un corte axial a la altura de los caudados y del tercer ventrículo (**fig. 5**). Aun así, es la RM el estudio de neuroimagen que puede ser considerado de elección, ya que es más sensible a la hora de detectar las alteraciones en sustancia blanca y permite observar la ventriculomegalia con mejor resolución. Además, la RM se puede utilizar para estudios dinámicos de líquido cefalorraquídeo (LCR), siendo el más utilizado la medición del “vacío de señal” a través del acueducto de Silvio. En 1991, Bradley⁵⁶ revisó varios casos de HPN en los que observó que el flujo hiperdinámico a través del acueducto se correlacionaba con la mejora tras el tratamiento quirúrgico.

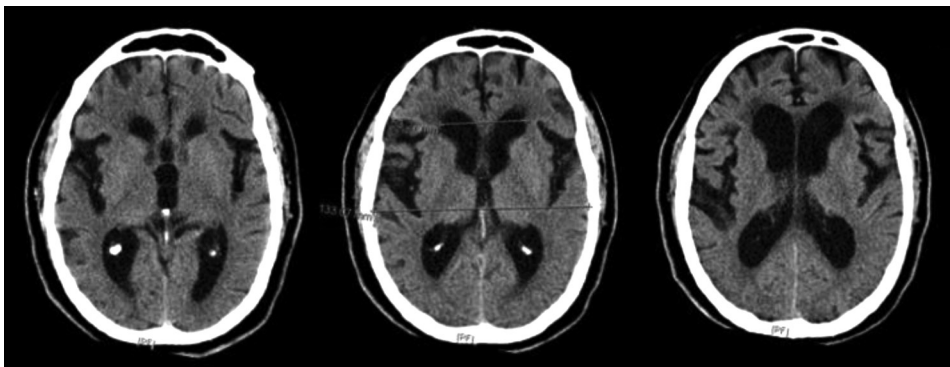


Figura 5. TC craneal de un paciente con HPN (índice de Evans = línea 1/línea 2).

Estos hallazgos han sido discutidos ampliamente en la literatura con resultados en muchos casos contradictorios, por lo que hoy en día se considera una prueba sin suficiente valor predictivo.

Drenaje de LCR

El drenaje de LCR fue descrito por primera vez por Wikkelsö en 1986⁵⁷. El procedimiento consiste en extraer mediante una punción lumbar unos 40-50 ml de LCR, y evaluar con posterioridad la marcha y la cognición mediante test sensibles. Muchos autores han encontrado correlación entre la mejora con este test y los beneficios del tratamiento quirúrgico; sin embargo, otros investigadores han cuestionado el valor predictivo del test, sobre todo cuando es negativo. La extracción de LCR es una prueba muy específica (en algunos estudios del 100 %) pero muy poco sensible (26-62 %), por lo que un resultado negativo no permite excluirla, ni predecir el resultado de la cirugía⁵⁵. Una ventaja intrínseca al proceso es que la punción lumbar permite, además, realizar mediciones de la presión intracraneal: su elevación nos haría sospechar causas secundarias de hidrocefalia. También se ha ensayado la técnica de extracción de LCR ventricular, aunque el número de complicaciones es mucho mayor que mediante punción lumbar.

Estudios invasivos de la dinámica del LCR

La monitorización de la presión intracraneal (PIC) es un método que se ha utilizado en la valoración de los pacientes con sospecha de HPN. En estos pacientes, se observan las llamadas ondas B que son elevaciones de la PIC de escasa duración (no más de 2-3 minutos) que suelen ocurrir en forma de trenes de ondas a una frecuencia de 0,5-2 por minuto, aunque pueden presentarse aisladas. Además, suelen ser frecuentes durante las fases de sueño REM. A pesar de todo, estas ondas no son patognomónicas de la HPN. No ha podido establecerse la relación causal de dichas ondas con la etiopatogenia de esta entidad. Se postula que el efecto compresor de estas ondas, asociado a una menor distensibilidad del parénquima, serían las responsables del daño circundante, aunque podría ser un simple epifenómeno. No existen estudios concluyentes sobre el uso de esta técnica, los pocos existentes reflejan pobres correlaciones con la mejora tras la cirugía⁵⁵.

Otros métodos invasivos se basan en el cálculo del coeficiente de resistencia a la reabsorción del LCR (*resistance to outflow* [Ro]). La medición del Ro se puede hacer de varias formas, una de las más usadas es el test de infusión continua, que consiste en introducir mediante punción lumbar unos 50 ml de suero fisiológico durante 30 minutos (1,65 ml/min), lo que produciría un incremento inicial de la PIC con una posterior fase de meseta. Otro método para el cálculo del Ro es el test del *bolus*, que consiste en infundir a través de una punción lumbar 4 ml de suero salino a una velocidad de 1 ml por segundo.



Valores de Ro elevados predicen mejores resultados de la cirugía, aunque no existe acuerdo entre los diferentes autores en los puntos de corte. Se puede resumir que valores de más de 18 mm Hg/ml/min son altamente específicos (aproximadamente 90 %), entre 17-16 muy sensibles, de 15 a 12 poco sensibles, y valores de menores a 12 se pueden considerar negativos.

TRATAMIENTO

El tratamiento de elección es la colocación de un sistema de derivación del LCR, habitualmente ventrículo-peritoneal. Tal como se ha comentado previamente, los pacientes que han obtenido resultados positivos en las pruebas de drenaje de LCR, en los estudios invasivos o, más controvertidamente en los dinámicos por RM, presentan mejor pronóstico poscirugía⁵⁸.

En algunos pacientes de alto riesgo quirúrgico, se puede valorar tratamiento conservador con punciones lumbares de repetición y acetazolamida.

Recomendaciones

- El diagnóstico de sospecha de la HPN se basa en la triada clásica: alteraciones de la marcha, deterioro cognitivo e incontinencia. De ellos, los dos primeros son los más frecuentes y precoces.
- Para el diagnóstico es imprescindible la realización de neuroimagen, siendo de mayor utilidad la RM, donde se observará dilatación ventricular sin atrofia.
- El diagnóstico de confirmación se realiza a través de los estudios invasivos de la dinámica del LCR (como monitorización de la PIC, test de infusión continua o *bolus*). La prueba de evacuación de LCR puede ser de utilidad en caso de ser positiva, pero tiene gran cantidad de falsos negativos.
- El tratamiento de elección son las técnicas de derivación de LCR.

7.7. DEMENCIA POSTRAUMÁTICA

María José Gil, Miriam Eimil

El traumatismo craneoencefálico (TCE) puede producir múltiples déficits neurológicos, psiquiátricos y cognitivos. La importancia que presenta el estudio de las complicaciones de los traumatismos craneoencefálicos se debe al hecho de que es una causa frecuente de alteraciones cognitivas en el paciente joven. Puede presentarse en forma de deterioro cognitivo leve-moderado, lesiones focales e incluso demencia.

Las secuelas cognitivas producidas por un TCE dependen de la gravedad y del mecanismo de acción, pudiendo provocar una alteración global de las funciones mentales, o un déficit focal o multifocal grave que impida o dificulte la incorporación del paciente a su entorno social y laboral. Por otro lado, los daños provocados por traumatismos craneoencefálicos múltiples son capaces de producir un deterioro cognitivo a largo plazo¹.

Los avances tecnológicos unidos a la mejoría de la atención urgente en estos casos han producido una supervivencia mayor. Por este motivo, cada vez es más frecuente la evaluación de las secuelas cognitivas en estos pacientes.

EPIDEMIOLOGÍA

La epidemiología de las complicaciones del TCE es muy variable en función de los hábitos sociales y culturales en cada entorno. En nuestro país, la primera causa de TCE son los accidentes de tráfico, seguidos de los accidentes laborales y deportivos. Se calcula que el 5 % de los pacientes con TCE presenta criterios de demencia⁵⁹. Es más frecuente la aparición de secuelas cognitivas más leves englobadas bajo el término de *trastorno cognitivo postraumático*, cuya gravedad es muy variable, dependiendo de la extensión y de la propia gravedad de la lesión.

CONCEPTO

La demencia postraumática (DPT), según los criterios del DSM-IV, se define como "el resultado de los cambios fisiopatológicos producidos directamente en el cerebro tras un TCE, en el que la localización y la extensión de la lesión determinarán el grado y tipo de deterioro cognitivo"⁶⁰.



El DSM-IV-R lo distingue de otros términos como la “amnesia postraumática con deterioro persistente de la memoria” y la “presencia de otros síntomas diversos asociados”, entre los que incluye la afasia, problemas de atención y alteraciones conductuales como la depresión, labilidad emocional, apatía, agresividad y otros.

Además de las secuelas cognitivas y motoras de los traumatismos craneoencefálicos, con mucha frecuencia se producen alteraciones conductuales y cambios de personalidad, con síntomas como apatía y depresión. Es importante la evaluación de estos síntomas, ya que pueden alterar la calidad de vida de los pacientes y familiares por periodos de tiempo más o menos prolongados.

La nueva clasificación del DSM-5⁶¹ introduce el concepto de “trastorno neurocognitivo” que ocupa el lugar de los “trastornos mentales orgánicos” de ediciones anteriores. En el caso específico del TCE se define como: “Trastorno neurocognitivo mayor o leve debido a un traumatismo craneal”, cuyos criterios se exponen en la **tabla V**.

Tabla V. Criterios diagnósticos del DSM-5

Trastorno neurocognitivo mayor o leve debido a un traumatismo cerebral

- A. Se cumplen los criterios de un trastorno neurocognitivo mayor o leve
- B. Existen evidencias de un traumatismo cerebral, es decir impacto en la cabeza o algún otro mecanismo de movimiento rápido o desplazamiento del cerebro dentro del cráneo, con uno o más de los siguientes:
 - 1. Pérdida de consciencia
 - 2. Amnesia postraumática
 - 3. Desorientación y confusión
 - 4. Signos neurológicos (por ejemplo: diagnóstico por la imagen neurológica que demuestra la lesión, convulsiones de nueva aparición, marcado empeoramiento de un trastorno convulsivo preexistente, reducción de los campos visuales, anosmia, hemiparesia)
- C. El trastorno neurocognitivo se presenta inmediatamente después de producirse un traumatismo cerebral o inmediatamente después de recuperar la consciencia y persiste pasado el periodo agudo postraumático

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La presentación clínica de la DPT es muy variable: con frecuencia se manifiesta como una *disfunción cognitiva frontotemporal* por un desgarro axonal subcortical anterior difuso que altera el circuito frontotemporal y corticosubcortical⁴. Son más relevantes en los sujetos que han sufrido un estado de coma prolongado, pero en los casos de traumatismos leves reiterados, los déficits cognitivos pueden aparecer igualmente o incluso con mayor intensidad.

Aspectos semiológicos

Aunque los TCE producen múltiples síntomas heterogéneos y con componentes cognitivos y conductuales, se pueden sistematizar en dos tipos de patrones clásicos⁵⁹:

- ▶ Patrón de alteración cortical: afecta fundamentalmente a las regiones frontotemporales, por lo que los síntomas predominantes son la pérdida de memoria, alteración de funciones ejecutivas y cambios de personalidad y conducta. En función de la región afectada, pueden aparecer síntomas más o menos predominantes o aislados, como la afasia o la alteración visual.
- ▶ Patrón de disfunción de estructuras subcorticales, que cursan con más apatía, depresión y bradipsiquia.

Manifestaciones clínicas principales

Como se ha comentado previamente, las manifestaciones clínicas se encuadran dentro de un patrón de afectación frontosubcortical. De forma general, los aspectos cognitivos más afectados son^{62,63}:

- ▶ *Memoria*: la afectación de la memoria es el síntoma más común. Se asocia al daño provocado por los mecanismos de aceleración y desaceleración del cerebro dentro del cráneo que se producen durante el traumatismo. Se afectan los lóbulos frontal y temporal, claves en los procesos de atención, aprendizaje y memoria. La amnesia anterógrada es el síntoma más característico, definida como la incapacidad para recordar los acontecimientos anteriores al trauma con un gradiente temporal (se recuerda lo más lejano al trauma). La amnesia posttraumática es aquella en la que el paciente es incapaz de realizar un recuerdo permanente y coherente de los acontecimientos que se suceden al trauma, por lo que el paciente parece confuso y desorientado.
- ▶ *Funciones ejecutivas*: la capacidad de juicio, la toma de decisiones, las conductas sociales, habilidades organizativas y la planificación se encuentran habitualmente afectadas por el daño producido en la región prefrontal. Pueden presentar también en algunos casos anosognosia o falta de conciencia de la enfermedad, con distintos grados. Puede asociarse a anosodiaforia o falta de una reacción emocional adecuada a un déficit adquirido, a menudo como una indiferencia al déficit.
- ▶ *Atención y procesamiento de la información*: la habilidad para sintetizar y utilizar la información de forma secuencial depende de la memoria perceptual y de los sistemas atencionales. En estos pacientes, se advierte un defecto en la atención sostenida, entendida como la capacidad de mantener la concentración en una única tarea durante un periodo de tiempo. Se objetivan también problemas en la atención dividida, con una dificultad evidente para atender a dos o más tareas de forma simultánea.



- ▶ **Lenguaje:** el síntoma más frecuente suele ser la anomia, con un lenguaje con dificultad para encontrar palabras, circunloquios, repeticiones, dificultad de ideación y expresión de pensamiento, así como disminución de la fluidez del lenguaje y presencia de parafasias semánticas y fonémicas. Es poco frecuente que se produzca un trastorno formal del lenguaje en forma de afasia, siendo lo más frecuente una afasia de tipo fluente.
- ▶ **Funciones visuales:** el 50 % de los pacientes con TCE grave presentan alteraciones visuales en forma de alexia, agnosia visual, prosopagnosia, acromatopsia o síndrome de Balint.

La presencia de déficits focales, como alteraciones visuconstructivas o visuoespaciales o la disfunción específica de la memoria dependen del foco de la lesión.

El deterioro cognitivo puede ir acompañado de cambios de la personalidad, desinhibición, agresividad, agitación psicomotora y síndrome de Klüver Buzy, producido por la extensión del desgarramiento axonal y/o la lesión cortical en los lóbulos frontal y temporal. Los pacientes con daño corticosubcortical pueden presentar depresión, abulia y apatía^{59,62}. Pueden producirse además alteraciones en las funciones motoras y/o sensitivas por lesión de vías largas, así como de pares craneales, diversos centros nerviosos del tronco cerebral, estructuras diencefálicas o áreas asociativas corticales⁶².

Evaluación neuropsicológica

Existen múltiples protocolos de exploración que pueden aplicarse (**tabla VI**), pero lo más importante es que el estudio incluya la valoración de la memoria, atención, lenguaje, funciones ejecutivas, praxias y gnosias⁵⁹. Si el paciente ha presentado un déficit focal, la exploración dependerá de la localización del mismo. Resulta también interesante evaluar el funcionamiento premórbido del paciente (**tabla VII**)⁵⁹.

Tabla VI. Baterías neuropsicológicas estandarizadas más frecuentes

Baterías neuropsicológicas estandarizadas más frecuentes

- Programa integrado de exploración neuropsicológica - Test Barcelona
- Halstead-Reitmann Neuropsychological Test Battery
- Luria-Nebraska Neuropsychological Battery
- Escala para Adultos de Weschler

Tabla VII. Pruebas para estimar el funcionamiento premórbido

Pruebas para estimar el funcionamiento premórbido

- Test de Acentuación de Palabras
- Subtest de Vocabulario y Figuras Incompletas del WAIS

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS⁶²⁻⁶⁷

El estudio del mecanismo de la lesión en el TCE requiere un enfoque múltiple: por un lado, se producen daños tisulares debidos al impacto traumático directo al que se añaden factores bioquímicos y metabólicos que pueden a su vez ser causa de hipoxia y edema cerebral.

En casos con DPT confirmados por necropsia, se ha visto que las lesiones se deben al daño axonal difuso que puede aparecer hasta en el 30 % de los TCE graves. Se clasifica en tres niveles de gravedad^{64,65}:

- ▶ Grado I: daño axonal difuso de la sustancia blanca.
- ▶ Grado II: daño difuso de la sustancia blanca, lesiones en cuerpo calloso y en las paredes ventriculares.
- ▶ Grado III: lesiones en el tronco del encéfalo.

Se trata de un proceso de degeneración axonal y alteración de la mielina que produce una degeneración walleriana neuronal y de sus conexiones sinápticas. Algunos autores consideran que es una lesión primaria producida por el traumatismo, teoría más aceptada, y otros como una lesión debida a la hipoxia, el edema o el daño cerebral secundario^{62,64}.

Por otro lado, un TCE también produce trastornos neurobioquímicos. Existe evidencia de que el metabolismo cerebral está disminuido por el fallo de la producción de energía y de la fosforilación oxidativa, con un aumento de lactato por disfunción mitocondrial y alteración de los mecanismos de normalización de sus concentraciones⁸. Por otra parte, se encuentran también alterados diversos neurotransmisores, con una elevación de acetilcolina y aminoácidos excitadores. Se ha estudiado también el aumento de la producción y depósito de péptido β -amiloide, sugiriendo que podría ser el inicio de una EA, en especial en sujetos con genotipo ApoE4⁶⁷.

Estudios complementarios

Los estudios de neuroimagen son esenciales para evaluar los efectos del TCE, ya que aportan datos relevantes a nivel estructural y funcional. En el diagnóstico de los TCE, especialmente en los graves, es importante realizar en la fase inicial estudios de neuroimagen convencional con el fin de descartar lesiones estructurales como hematomas subdurales, epidurales o intraparenquimatosos, hemorragias subaracnoideas o áreas de contusión. En las fases posteriores, se utiliza fundamentalmente para descartar complicaciones posteriores con la hidrocefalia disreabsortiva⁵⁹.

La dilatación ventricular es una secuela común en el TCE, visible entre el 40-80 % de los casos⁶⁸. Puede apreciarse en los primeros días tras el TCE, o de forma más



tardía. La dilatación ventricular más tardía en los TCE difusos probablemente deriva de la lesión axonal difusa, de ahí su frecuente correlación con la duración del coma y se correlaciona con el estado neuropsicológico del paciente. También contribuyen a esta dilatación las lesiones hipóxico-isquémicas. La dilatación ventricular y la presencia de hemorragias en la sustancia blanca son parámetros de la tomografía computarizada (TC) que se correlacionan con la presencia de secuelas cognitivas, en especial con el rendimiento en memoria⁶⁹.

Las imágenes en RM son idóneas para la visualización de lesiones cerebrales no detectables en la TC, como lesiones en sustancia blanca⁷⁰. Las imágenes de RM potenciadas en T2 son superiores a la TC en el diagnóstico de contusiones no hemorrágicas. La atrofia del cuerpo caloso también resulta más evidente en la RM, pudiendo reflejar la gravedad de las lesiones axonales difusas. Las imágenes de RM permiten cuantificaciones de una gran variedad de estructuras neuroanatómicas y de lesiones cerebrales focales mediante la utilización de reconstrucciones de imágenes bidimensionales y tridimensionales. Estas reconstrucciones revelan cambios estructurales en la corteza frontal y temporal, así como una dilatación ventricular y atrofia del hipocampo. Estas técnicas permiten determinaciones precisas de la extensión y gravedad de los cambios neuroanatómicos, así como su relación con cambios cognitivos y conductuales⁷¹.

El estudio de la correlación de los cambios en RM y la exploración neuropsicológica han permitido relacionar el daño de estructuras concretas con cambios específicos en determinadas áreas cognitivas: la alteración del tiempo de reacción se relaciona con los cambios en sustancia blanca y las dificultades de transferencia visual con la degeneración del cuerpo caloso⁷². La atrofia del hipocampo se correlaciona con la alteración de memoria verbal. En algunos casos, se objetivan signos claros de lesión en las pruebas de imagen estructural, pero en casos con alteración cognitiva y/o conductual en los que la TC y RM son normales, pueden ser de utilidad los estudios de neuroimagen funcional con estudios de SPECT y PET⁷³ para evaluar el grado real de las lesiones parenquimatosas, así como técnicas avanzadas de RM (tensor de difusión, RM funcional, espectroscopia)⁷⁴. Estas técnicas son capaces de detectar anomalías mayores especialmente en los TCE leves por los cambios sutiles que pueden producirse a nivel estructural, funcional y metabólico; además, el contraste entre el metabolismo cerebral anterior y posterior correlaciona de forma más consistente con las alteraciones neuropsicológicas que la clásica razón ventricular obtenida con la TC o RM^{75,76}.

CURSO Y EVOLUCIÓN

En la gravedad y persistencia de las alteraciones cognitivas, influyen factores como la situación premórbida, nivel de escolarización, posibilidad de reincorporación laboral satisfactoria, así como el apoyo familiar y social^{59,63}.

La DPT suele tener una evolución regresiva o estable, pero existe un pequeño porcentaje de pacientes que presentan una evolución progresiva como por ejemplo la demencia pugilística, que tiende a empeorar en el curso del primer año. También es frecuente que los síntomas conductuales de tipo depresivo tengan tendencia a progresar en el curso del tiempo, especialmente en los casos con trastornos previos de la personalidad⁵⁹.

En algunos casos, años después del TCE, puede objetivarse una progresión del deterioro cognitivo. Esto debe hacernos sospechar la existencia de otro proceso sobreañadido como hematoma subdural crónico, hidrocefalia, tumor de cerebral o enfermedad de Alzheimer entre otros.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la DPT se basa en la utilización de fármacos para controlar los síntomas conductuales. Algunos pacientes se benefician de la estimulación cognitiva o de las terapias de rehabilitación, especialmente después del episodio traumático agudo. El tratamiento adecuado de los síntomas psiquiátricos es básico en estos pacientes porque la mejoría de los síntomas depresivos puede tener un impacto favorable en la cognición⁶³.

En pequeños estudios, se ha demostrado que los inhibidores de la colinesterasa pueden mejorar la cognición en los pacientes con encefalopatía por traumatismo craneal. Estos estudios se basan en el déficit en la neurotransmisión colinérgica que se produce en estos casos en los que el tratamiento con inhibidores podría atenuar los déficits neuroconductuales colinérgico-dependientes como el aprendizaje y la memoria⁷⁷.

DEMENCIA PUGILÍSTICA

La demencia pugilística se relaciona con los TCE de repetición, siendo la causa clásica, pero no exclusiva, el boxeo. Puede desarrollarse al final de la carrera de un boxeador o varios años después de abandonar la competición.

Los pacientes presentan déficits graves de atención y memoria y los signos extrapiramidales de tipo parkinsoniano son una manifestación neurológica frecuente^{59,62}. Pueden presentar también afectación cerebelosa y disfunción piramidal. Se han descrito también síntomas conductuales, alteraciones de la personalidad, bradifrenia y síntomas psiquiátricos de tipo paranoide o bipolar. La alteración de la marcha suele ser uno de los primeros síntomas.

Su inicio es insidioso y de evolución progresiva en el curso de los meses y a veces en tiempos superiores al año. Se ha descrito que los portadores de ApoE4 presentan mayor riesgo de padecer este tipo de demencia.



Desde el punto de vista anatomopatológico, destaca la presencia de abundante patología amiloide y degeneración neurofibrilar característica de la enfermedad de Alzheimer (EA)^{78,79}. Estas lesiones aparecen fundamentalmente en hipocampo y en el lóbulo temporal, aunque también se observan en ganglios basales, tálamo y diversas estructuras del tronco cerebral. El mecanismo por el que este depósito puede actuar en esta enfermedad aún no es muy conocido, pero probablemente tenga importancia el hecho de que los sujetos que han recibido un TCE grave o múltiple presenten una mayor predisposición para desarrollar EA en la edad adulta. Se han publicado varios estudios donde se relaciona la presencia de placas tras un TCE con el hecho de ser portador ApoE4.

CONCLUSIONES

Los TCE constituyen un importante problema de salud ya que son la causa más común de incapacidad neurológica acompañada de una larga esperanza de vida. Las secuelas cognitivas producen importantes secuelas que impiden la reincorporación del sujeto a su actividad académica, social y profesional. La calidad de vida de los pacientes con TCE depende en muchos casos del grado de afectación neuropsicológica. Por este motivo resulta fundamental una valoración cognitiva completa de estos pacientes para plantear un programa de rehabilitación neuropsicológica adecuado.

Recomendaciones

- El diagnóstico de demencia postraumática debe basarse en los criterios establecidos en el DMS-IV-R y DSM-5.
- Es recomendable realizar una valoración cognitiva completa.
- Para establecer el pronóstico pueden ser útiles los estudios mediante RM con técnicas que permitan evaluar la existencia de daño axonal difuso así como estudios funcionales para evaluar alteraciones en el metabolismo cerebral.
- En casos de demencia postraumática progresiva, se deben descartar otras causas de demencia u otro tipo de complicaciones.
- El tratamiento debe basarse en un control adecuado de los síntomas conductuales así como un programa adecuado de rehabilitación neuropsicológica.

Bibliografía

1. Diagnostic and Statical Manual of Mental Disorders 5th ed, Washington, DC: AmericanPsychiatricAssociation; 2013.
2. Clarfield AM. The reversible dementias: do they reverse? *Ann InternMed.* 1988; 109: 476-86.
3. Pérez-Martínez DA, de Toledo-Heras M, Sáiz-Díaz RA, Calandre L, Bermejo F. Demencias reversibles en la consulta neurológica extrahospitalaria. *RevNeurol* 1999; 29: 425-8.
4. Knopman DS, Petersen RC, Cha RH, Edland SD, Rocca WA. Incidence and causes of nondegenerativenonvasculardementia: a population-basedstudy. *ArchNeurol.* 2006; 63(2): 218-21.
5. Hejl A, High P, Waldemar G. Potentially reversible conditions in 1000 consecutivememoryclinicpatients. *J NeurolNeuro- surgPsychiatry.* 2002, 73: 390-4.
6. Van der Flier VM, Scheltens P. Use of laboratory and imaging in investigations of dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005; 76 (Suppl V): v45-v52.
7. Miller JW, Harvey DJ, Beckett LA, Green R, Farias ST, Reed BR, et al. Vitamin D Status and Rates of Cognitive Decline in a Multiethnic Cohort of Older Adults. *JAMA Neurol.* 2015; 72(11): 1295-303.
8. Kelley BJ, Boeve BF, Josephs KA. Young-onsetdementia: demographic and etiologic-characteristics of 235 patients. *ArchNeurol.* 2008; 65(11): 1502-8.
9. Chitravas N, Jung RS, Kofskey DM, Blevins JE, Gambetti P, Leigh RJ, et al. Treatable neurological disorders Misdiagnosed as Creutzfeldt Jakob disease. *Ann Neurol.* 2011; 70 (3): 437-44.
10. McKeon A, Lennon VA, Pittock SJ. Immunotherapy responsive dementias and encephalopathies. *Continuum Lifelong Learning Neurol.* 2010; 16(2): 80-101
11. Flanagan EP, McKeon A, Lennon VA, Boeve BF, Trenerry MR, Tan KM, et al. Autoimmune dementi: clinical course and predictors of immunotherapy response. *Mayo Clin Prce.* 2010; 85(10): 881-97
12. Flanagan EP, Drubach DA, Boeve BF. Autoimmune dementia and encephalopathy. Chapter 14 en *Handbook of Clinical Neurology Vol 133 (3rd series).* Autoimmune Neurology. Editores Pittock SJ, Vincent A. Ámsterdam: Ed Elsevier; 2016.
13. Yu J, Yu X, Fang S, Zhang Y, Lin W. The Treatment and Follow-Up of Anti-LGI1 Limbic Encephalitis. *Eur Neurol.* 2016; 75(1-2): 5-11
14. Armangue T, Leypoldt F Dalmau J. Autoimmune encephalitis as differential diagnosis of infectious encephalitis. *Curr Opin Neurol.* 2014; 27(3): 361-8
15. Doss S, Wandinger PK, Hyman BT. High prevalence of NMAD receptor IgA/IgM antibodies in diferente dementia types. *Ann Clin Transl Neurol.* 2014; 1: 822-32
16. Rey C, Koric L, Guedj E, Felician O, Kaphan E, Boucraut J, et al. Striatal hypermetabolism in limbic encephalitis. *J Neurol.* 2012; 259: 1106-10.
17. Schmitt SE, Pargeon K, Frechette ES, Hirsch LJ, Dalmau J, Friedman D. Extreme delta brush: a unique EEG pattern in adults with antiNMDA receptor encephalitis. *Neurology.* 2012; 79: 1094-100.



18. Schauble B, Castillo OPR, Boeve BF, Westmoreland BF. EEG findings in steroid responsive encephalopathy associates with autoimmune thyroiditis. *Clin Neurophysiol.* 2003; 114: 32-37.
19. Sabater L, Caig C, Gelpi E, Bataller L, Lewerenz J, Torres-Vega E, et al. A novel non rapid eye movement and rapid eye movement parasomnia with sleep breathing disorder associated with antibodies to IgLON5: a case series, characterisation of the antigen and postmortem study. *Lancet Neurol.* 2014; 13: 575-86.
20. McKeon A, Marnane M, O'Connell M, Stack JP, Kelly PJ, Lynch T. Potassium channel antibody associated encephalopathy presenting with a frontotemporal dementia like syndrome. *Arch Neurol.* 2007; 64: 1528-30
21. Geschwind MD, Tan KM, Lennon VA, Barajas RF Jr, Haman A, Klein CJ, et al. Voltage gated potassium channel autoimmunity mimicking Creutzfeldt Jakob disease. *Arch Neurol.* 2008; 65: 1341-6.
22. Salvarani C, Brown RD Jr, Christianson T, Miller DV, Giannini C, Huston J 3rd, et al. An update of the Mayo Clinic cohort of patients with adult primary central nervous system vasculitis: description of 163 patients. *Medicine (Baltimore).* 2015; 94(21): e738.
23. Graus F, Arino H, Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndroms in Hodgkin and non Hodgkin lymphomas. *Blood.* 2014; 123: 3230-8.
24. Jaen A. Trastornos neurocognitivos en personas con VIH+. *Monográfico.* 2014; 1(3): 33-42.
25. Grupo de expertos del Grupo de Estudio de Sida (GeSIDA) y de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS). Documento de consenso sobre el manejo clínico de los trastornos neurocognitivos asociados a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (enero 2013). *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.* 2014; 32(1): 37-47.
26. Bragança M, Palha A. Trastornos neurocognitivos asociados con la infección por el VIH. 2011; 39(6): 374-83.
27. Guevara-Silva E, Custodio N, Lira D, Herrera E, Castro S, Núñez L, et al. Trastorno neurocognitivo asociado al virus de inmunodeficiencia humana. Human immunodeficiency virus-associated neurocognitive disorders (HAND). *Anales de la Facultad de Medicina.* 2014; 75(2): 151-7.
28. Antinori A, Arendt G, Becker JT, Brew BJ, Byrd DA, Cherner M. Updated research nomenclature for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology.* 2007; 69: 1789-99.
29. Zupursky AR, Gogolishvili D, Rueda S, Brunetta J, Carvalho A, McCombe JA, et al. Evaluation of brief screening tools for neurocognitive impairment in HIV/AIDS: a systematic review of the literature. *AIDS.* 2013; 27(15): 2385-401.
30. Schouten J, Cinque P, Gisslen M, Reiss P, Portegies P. HIV-1 infection and cognitive impairment in the cART era: a review. *AIDS.* 2011; 25: 561-75.
31. Guevara-Silva EA. Deterioro cognitivo y tratamiento antirretroviral en pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana en una población peruana. *Neurología.* 2014; 29(4): 224-9.
32. Muñoz-Moreno JA, Blanch J. Trastornos neurocognitivos en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin (Barc).* 2009; 132(20): 787-91.

33. Watkins CC, Treisman GJ. Cognitive impairment in patients with AIDS- prevalence and severity. *HIV/AIDS - Research and Palliative Care*. 2015; 7: 35-46.
34. Marra CM. Neurosyphilis. In: UpToDate, Gonzalez-Scarano F, Bartlett MD (Eds), UpToDate, Dashe JF. (Accessed on April 26, 2016)
35. Enfermedades de declaración obligatoria. Series temporales anuales. <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/enfermedades-declaracion-obligatoria-series-temporales.shtml>
36. Marra CM, Maxwell CL, Smith SL, Lukehart SA, Rompalo AM, Eaton M, et al. Cerebrospinal fluid abnormalities in patients with syphilis: Association with clinical and laboratory features. *J Infect Dis*. 2004; 189: 369-76
37. Chen YY, Zhang YF, Qiu XH, Zhang Q, Chen FY, Liu L, et al. Clinical and laboratory characteristics in patients suffering from general paresis in the modern era. *J Neurol Sci*. 2015; 15; 350: 79-83
38. Simon RP. Neurosyphilis. *Arch Neurol*. 1985; 42: 606-13
39. Morlán L, Marasescu R. Neurosífilis. En: Meningitis, Encefalitis y otras infecciones del SNC. Mateos Marcos V, Porta Etessam J, Eds. Barcelona: Elsevier España S.L; 2014.
40. Workowski KA, Bolan GA; Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep*. 2015; 64: 1-137
41. Janier M, Hegyi V, Dupin N, Unemo M, Tiplica GS, Potocnik M, et al. 2014 European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014; 28: 1581-93
42. Wharton M, Chorba TL, Vogt RI, Morse DL, Buehler JW. Case definitions for public health surveillance. *MMWR Recomm Rep*. 1990; 39: 1- 43
43. Marra CM, Maxwell CL, Collier AC, Robertson KR, Imrie A. Interpreting cerebrospinal fluid pleocytosis in HIV in the era of potent antiretroviral therapy. *BMC Infect Dis*. 2007; 7: 37-41.
44. Isaac ML, Larson EB. Medical conditions with neuropsychiatric manifestations. *Med Clin North Am*. 2014; 98(5): 1193-208.
45. Parsaik AK, Singh B, Roberts RO, Pankratz S, Edwards KK, Geda YE, et al. Hypothyroidism and risk of mild cognitive impairment in elderly persons: a population-based study. *JAMA Neurol*. 2014; 71(2): 201-7.
46. Ritchie M, Yeap BB. Thyroid hormone: influences on mood and cognition in adults. *Maturitas*. 2015; 81(2): 266-75.
47. Lourida I, Thompson-Coon J, Dickens CM, Soni M, Kuzma E, Kos K, et al. Parathyroid hormone, cognitive function and dementia: a systematic review. *PLoS One*. 2015; 10(5): e0127574. doi: 10.1371/journal.pone.0127574. eCollection 2015. Review.
48. Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: 2014 Practice Guideline bt the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *Journal of Hepatology*. 2014; 61(3): 642-659.
49. Brewster GS, Varrasse M, Rowe M. Sleep and cognition in Community-Dwelling Older Adults: A Review of Literature. *Healthcare (Basel)*. 2015; 3(4): 1243-70.
50. Brown JP, Martinez CH. Chronic obstructive pulmonary disease comorbidities. *Curr Opin Pulm Med*. 2016; 22(2): 113-8.



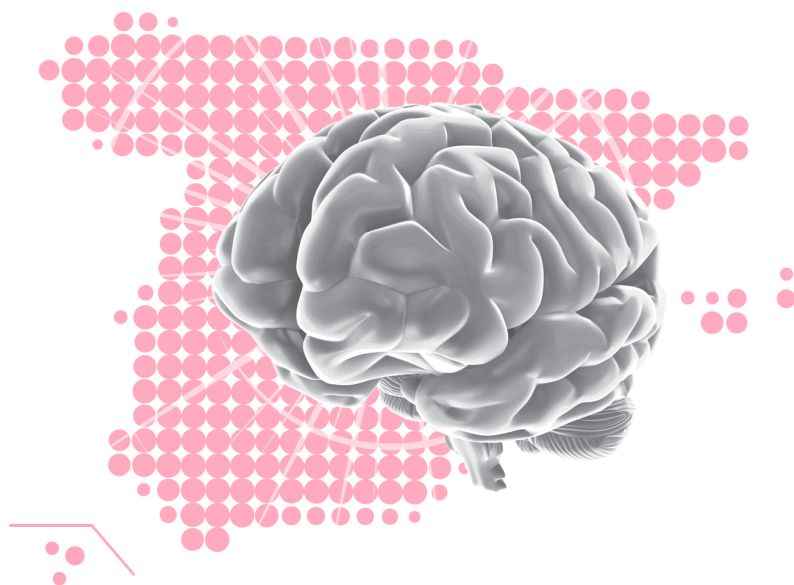
51. Daulatzai MA. Evidence of neurodegeneration in obstructive sleep apnea: Relationship between obstructive sleep apnea and cognitive dysfunction in the elderly. *J Neurosci Res.* 2015; 93(12): 1778-94.
52. Krauss JK, Von Suckrad-Barre SF. Clinical aspect and biology of normal pressure hydrocephalus. En: Duyckaerts C, Litvan I, editors. *Handbook of Clinical Neurology: Dementias.* Amsterdam: Elsevier; 2008.
53. Jaraj D, Rabiei K, Marlow T, Jensen C, Skoog I, Wikkelsø C. Prevalence of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurology.* 2014; 82(16): 1449-54.
54. Boon AJ, Tans JT, Delwel EJ, Egeler-Peerdeman SM, Hanlo PW, Wurzer JA, et al. Dutch normal pressure hydrocephalus study: baseline characteristics with emphasis on clinical findings. *Eur J Neurol.* 1997; 4(1): 39-47.
55. Marmarou A, Bergsneider M, Klinge P, Relkin N, Black PM. The value of supplemental prognostic tests for the preoperative assessment of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery.* 2005; 57(Suppl 3): 17-28.
56. Bradley WG, Scalzo JT, Queralt J, Nitz WN, Atkinson DJ, Wong P. Normal-pressure hydrocephalus: evaluation with cerebrospinal fluid flow measurements at MR imaging. *Radiology.* 1996; 198(2): 523-9.
57. Wikkelsø C, Andersson H, Blomstrand C, Lindqvist G, Svendsen P. Normal pressure hydrocephalus. Predictive value of the cerebrospinal fluid tap-test. *Acta Neurol Scand.* 1986; 73(6): 566-73.
58. López-Ojeda P, Gabarrós A, Mato D, Acebes JJ. Diagnóstico y tratamiento de la hidrocefalia crónica del adulto. *Alzheimer Real Invest Demenc.* 2009; 41: 20-28.
59. Barquero MS. Traumatismo craneoencefálico, alteraciones cognitivas y demencias. En: Alberca R, López-Pousa. *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias.* Madrid: IM&C; 2006. pp 601-8-32.
60. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSM-IV.* Washington: American Psychiatric Association; 1994.
61. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSM-5.* Washington: American Psychiatric Association; 2013.
62. Frank A. Demencia postraumática. En: Grupo de estudio de neurología de la conducta y demencias. *Guía de demencias.* Barcelona: Masson S.A; 2009. pp 303-10.
63. Junqué C. Secuelas neuropsicológicas de los traumatismos craneoencefálicos. *Rev Neurol.* 1999; 28(4): 423-9.
64. Lafuente JV, Zarranz JJ. Biopatología de los traumatismos craneoencefálicos: modelos experimentales. *Rev Neurol.* 1998; 26: 224.
65. Graham DI, Adans JH, Doyle D, Ford I, Gennarelli TA, Lawrence AE, et al. Quantification of primary and secondary lesions in severe head injury. *Acta Neurochir Suppl (Wien).* 1992; 57: 41-8.
66. Junqué C. Demencia secundarias a traumatismos. En: López-Pousa S, Villalta Franch J, Llinás Reglá J. Eds *Manual de Demencias.* Barcelona: Prous Science; 1996. pp 323-6.
67. Nicoll JA, Roberts GW, GHrahan DI. Apolipoprotein E e4 allele is associated with deposition of amyloid beta protein following head injury. *Nat Med.* 1995; 1: 135-7.

68. Levin HS, Meyers CA, Grossman RG, Sarwar M. Ventricular enlargement after closed head injury. *Brain Inj.* 1996; 10: 70-89.
69. Meyers CA, Levin HS, Eisenberg HM. Early versus late ventricular enlargement following closed head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1983; 46: 1092-7.
70. Levin HS, Handel SF, Goldman AM, Eisenberg HM, Guinto FC. Magnetic resonance imaging after diffuse nonmissile head injury. *Arch Neurol.* 1985; 42: 963-8.
71. Yokota H, Kurokawa A, Otusuka T, Kobayashi S, Nakazawa S. Significance of magnetic resonance imaging in acute head injury. *J Trauma.* 1991; 31: 351-7.
72. Hopkins JRO, Abildskov TJ, Bigler ED, Weaer LK. Three dimensional image reconstruction of neuroanatomical structures: methods for isolation of the cortex, ventricular system, hippocampus and fornix. *Neuropsychol Rev.* 1997; 7: 87-104.
73. Lin AP, Liao HJ, Merugumala SK, Prabhu SP, Meehan WP, Ross BD. Metabolic imaging of mild traumatic brain injury. *Brain Imaging and Behaviour.* 2012; 6: 208-23.
74. Lu L, Wei X, Li Y. *Neurology India.* 2014; 62 (5): 487-90.
75. Bigler ED, Blatter DD, Anderson CV, Johnson SC, Gale SD, Hopkins RO, et al. Hippocampal volume in normal aging and traumatic brain injury. *Am J Neuroradio* 1997; 18: 11-23.
76. Ichise M, Chung DG, Wang P, Wortzman G, Gray BG, Franks W. Technetium 99m-HM-PAO SPECT, CT and MRI in the evaluation of patients with chronic traumatic brain injury: a correlation with neuropsychological performance. *J Nucl Med.* 1994; 35: 217-26.
77. Dixon CE, Marion DW. Effects of CDP-choline treatment on neurobehavioral deficits after TBI and on hippocampal and neocortical acetylcholine release. *JNeurotrauma.* 1997; 14: 161-9.
78. Shofield PW, Tang M, Marder K, Bell K, Dooneief G, Chun M, et al. Alzheimer's disease after remote head injury: an incidence study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997; 62: 119-24.
79. Roberts GW. Immunocytochemistry of neurofibrillary tangles in dementia pugilistica and Alzheimer's disease: evidence for common genesis. *Lancet.* 1998; 2: 1456.

ASESORAMIENTO GENÉTICO EN DEMENCIAS

8

Editado por Raquel Sánchez del Valle



8.1. INTRODUCCIÓN

Raquel Sánchez del Valle

Los factores genéticos son relevantes modificadores del riesgo para padecer una demencia neurodegenerativa; sin embargo, menos de un 1 % de los casos se encuentran genéticamente determinados, es decir, una alteración genética concreta es la causa de la enfermedad.

La detección de una alteración genética como causa de demencia no sólo tiene implicaciones para el paciente, sino que también coloca a sus familiares directos en riesgo de haber heredado esa misma alteración y, por tanto, de sufrir la misma enfermedad en un futuro. En ese sentido, los análisis genéticos tienen una consideración legal y práctica en la clínica diaria diferente a otras pruebas diagnósticas, requiriendo asesoramiento genético previo y consentimiento explícito del propio paciente o su representante legal, tanto cuando se realicen por motivos clínicos diagnósticos como cuando se realicen en un contexto de investigación (ley 14/2007 de investigación biomédica)¹.

La presencia de un cambio o variante genética en uno de los genes implicados en la patogenia de la enfermedad en un paciente con demencia no implica que éste sea la causa de la enfermedad, dado que existen variantes genéticas con diferente frecuencia poblacional, algunas extremadamente raras y que no suponen un cambio funcional deletéreo (polimorfismos o variantes raras). Para que un cambio en el genoma se considere causal de forma definitiva, se ha de demostrar la segregación de dicho cambio con la enfermedad en la familia, que no está presente en población sana y que dicho cambio provoque una alteración a nivel biológico que justifique su implicación en la patogenia de la enfermedad. Sin embargo, en la mayoría de las ocasiones, las mutaciones patogénicas son recurrentes en diferentes familias, por lo que la bibliografía existente ya es suficiente para apoyar el papel patogénico de una mutación, sin que sea preciso demostrarlo en cada caso.

Si bien posteriormente se tratará cada una de las principales demencias neurodegenerativas por separado, de manera general, diferentes guías de alta calidad metodológica recogen recomendaciones específicas sobre la realización de estudios genéticos en pacientes con demencia y sus familiares²⁻⁵. Así, existe consenso en considerar que los pacientes con historia familiar autosómica dominante o determinados fenotipos asociados a mutaciones en genes concretos sean referidos, junto a sus familiares, a unidades especializadas.



El estudio predictivo en sujetos en riesgo de demencia genéticamente determinada se ha demostrado seguro, utilizando los protocolos de evaluación y seguimiento multidisciplinar similares a los usados inicialmente para sujetos en riesgo de enfermedad de Huntington^{6,7}. En este sentido, la GPC de GuíaSalud² indica que el estudio presintomático o predictivo se puede realizar en sujetos mayores de edad en riesgo de ser portadores de una mutación patogénica conocida causante de demencia, tras consentimiento informado por escrito y asesoramiento genético multidisciplinar previo al análisis genético y seguimiento posterior (grado C), dado que, en este contexto, el procedimiento se ha demostrado seguro. El estudio de factores de riesgo genético de demencia no estaría indicado con fines de asesoramiento genético (grado D).

8.2. ASESORAMIENTO GENÉTICO EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Raquel Sánchez del Valle

RESUMEN DE LA EVIDENCIA

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad, desde un punto de vista genético, heterogénea. Sólo una minoría de los casos de EA, entre el 0,5 y el 0,1 %, se encuentran determinados genéticamente, por lo que la EA genética tiene consideración de enfermedad minoritaria o rara a nivel poblacional (ORPHA1020). Hasta el momento, los cambios genéticos causantes de EA genéticamente determinada se han detectado en tres genes, todos ellos implicados en la cascada amiloide: el gen de la proteína precursora de amiloide (APP), el gen de presenilina 1 (PSEN1) y el gen de presenilina 2 (PSEN2). Las mutaciones en el gen de PSEN1 son la causa más frecuente de EA genéticamente determinada, habiéndose descrito en la literatura más de 200 mutaciones patogénicas en este gen. Le siguen en frecuencia mutaciones en el gen de APP que pueden ser mutaciones puntuales y duplicaciones y finalmente mutaciones en PSEN2⁸.

Las mutaciones patogénicas en estos genes producen una EA familiar que se transmite de forma autosómica dominante y que se presenta en la gran mayoría de casos con un inicio precoz, es decir, por debajo de los 60 años, típicamente entre la década de los 30 y 50 con una penetrancia prácticamente completa a los 70 años.

El American College of Medical Genetics and the National Society of Genetic Counselors recomienda realizar estudios genéticos en pacientes con EA de inicio precoz cuando exista historia familiar de uno o más casos de demencia de inicio precoz en la familia, cuando se haya demostrado la presencia de una mutación en los genes PSEN1, PSEN2 o APP en la familia, aun cuando el patrón no sea típico de EA, o bien en pacientes con EA de inicio precoz cuando se desconozca la historia familiar (por ejemplo: en caso de adopción o muerte muy prematura de los progenitores)⁹. Si bien no existen estudios que evalúen la presencia de mutaciones en series grandes de pacientes sin historia familiar, la evidencia disponible sugiere que es muy baja la probabilidad de que un caso de EA genéticamente determinado se presente sin historia familiar, cuando la paternidad biológica es conocida y los padres sobrepasaron la edad de riesgo sin desarrollar la enfermedad.

Por otra parte, la agregación familiar es frecuente en la EA de inicio tardío, si bien no se asocia a mutaciones en alguno de los genes patogénicos. En estos casos, la



presencia del alelo $\epsilon 4$ en el gen de la apolipoproteína E (APOE) es el factor de riesgo genético que genera un mayor riesgo relativo, si bien por sí mismo no se considera causa de la enfermedad dado que hasta un 50 % de los portadores de APOE no han desarrollado los síntomas a los 85 años. En este sentido, diferentes GPC desaconsejan la realización del estudio del genotipo de APOE y de otros factores de riesgo genético conocido para la EA con fines de consejo genético.

A nivel de sujetos en riesgo de EA genéticamente determinadas, las recomendaciones de realizar el estudio genético predictivo no varían respecto a las recomendaciones generales en sujetos en riesgo de una mutación causante de demencia neurodegenerativa.

Recomendaciones

- Se recomienda la realización de estudios genéticos en pacientes con EA de inicio precoz cuando exista historia familiar de uno o más casos de demencia de inicio precoz en la familia, cuando se haya demostrado la presencia de una mutación en los genes PSEN1, PSEN2 o APP en algún miembro de la familia incluso cuando el patrón de demencia no sea típico de EA, o bien en pacientes con EA de inicio precoz cuando se desconozca la historia familiar (por ejemplo: en caso de adopción o muerte muy prematura de los progenitores) (grado D). En estos casos, la realización de estudios genéticos se realizará sólo si el paciente o su representante legal consiente realizar dicho estudio tras asesoramiento genético (según la legislación vigente).
- Para garantizar la seguridad del sujeto asintomático en riesgo de una mutación conocida causante de EA, el estudio genético predictivo se debe realizar cuando el sujeto sea mayor de edad y tras evaluación y asesoramiento por un equipo multidisciplinar experto, consentimiento informado explícito y seguimiento posterior (grado D).
- A pacientes con EA genética y a sus familiares en riesgo en edad reproductiva se les debe ofrecer consejo prenatal con las opciones de diagnóstico genético prenatal contempladas por la legislación vigente (BPC).

8.3. ASESORAMIENTO GENÉTICO EN DEGENERACIÓN LOBULAR FRONTOTEMPORAL

Estrella Gómez

RESUMEN DE LA EVIDENCIA

Las degeneraciones lobares frontotemporales (DLFT) engloban un grupo heterogéneo de enfermedades con diversas manifestaciones clínicas, sustratos patológicos y causas genéticas. La edad de inicio de estos procesos suele ser en la sexta década de vida, y suponen un 25 % de las demencias preseniles (inicio < 65 años). Un rasgo común a la mayoría de ellas es que tienen un componente genético importante. En un 40 % de los casos se documenta una historia familiar positiva y en un 10-20 % el patrón de herencia es autosómico dominante¹⁰⁻¹².

En la actualidad se conoce una decena de genes cuyas mutaciones (que con frecuencia ocasionan pérdida de función de la proteína) son causa de desarrollo de DLFT. Los tres más importantes, que explican un 60 % de los casos familiares, incluyen las mutaciones en el gen de la proteína asociada a microtúbulos (MAPT), de progranulina (PGRN), y la expansión de hexanucleótido en el gen C9ORF72. La frecuencia varía según las poblaciones y cohortes, pero en general se considera que la expansión C9ORF72 es responsable de entre el 13 y el 50 % de las DLFT familiares, y MAPT y PGRN de entre 5 y 20 % cada uno. En un 14 % de casos aparentemente esporádicos también pueden identificarse mutaciones en alguno de estos tres genes (3 % MAPT, 5 % PGRN y 6 % C9ORF72)¹⁰⁻¹².

Otras alteraciones genéticas son raras y explican una minoría de casos, como las que afectan a los *genes valosin-containing protein (VCP)*, *chromatin modifying protein 2B (CHMP2B)*, *TARDBP*, *FUS*, *SQSTM1*, *CFS1R*, *UBQLN2* y *TREM2*. Recientemente se han descrito mutaciones en el gen *tank-binding kinase 1 (TBK1)* como nueva causa de DLFT+/-ELA, y su frecuencia en diferentes poblaciones está por determinar.

CORRELACIONES CLÍNICO-GENÉTICAS

Algunas alteraciones genéticas se correlacionan con perfiles clínicos más definidos, mientras que otras pueden manifestarse de forma diversa, lo que hay que tener en cuenta para plantear el estudio molecular y ofrecer consejo genético. Las manifestaciones clínicas de la DLFT dentro de una misma familia también pueden ser heterogéneas, siendo lo más significativo demencia y/o esclerosis lateral amiotrófica como



variantes de un mismo proceso en afectos de una misma familia. La expansión de C9ORF72 es en la actualidad la causa más frecuente de DLFT y explica una cantidad importante de los fenotipos mixtos DLFT/ELA individuales o familiares. Las mutaciones en el gen TBK1 son la segunda causa de estos fenotipos mixtos. Hay otras alteraciones genéticas que suelen manifestarse con más frecuencia como ELA (con demencia asociada sólo en casos aislados), como las alteraciones en TARDBP y FUS. Las condiciones por las que el mismo defecto genético se manifiesta clínicamente como demencia o como ELA no son todavía conocidas, lo que dificulta el consejo genético. Por otro lado, la expansión C9ORF72 puede manifestarse con variados síntomas neuropsiquiátricos (incluso diagnóstico de psicosis) en el paciente o en sus familiares.

La degeneración/atrofia asimétrica, reflejada en la neuroimagen o como rasgos clínicos (afasia no fluente, signos corticobasales), plantea como primera posibilidad las mutaciones de PGRN. Estas alteraciones genéticas son las únicas en las que se dispone de un marcador biológico de cribado, ya que las mutaciones patogénicas de PGRN se reflejan (con alta sensibilidad y especificidad) en unos niveles bajos de progranulina en plasma, detectables con técnicas de ELISA. Los casos con DLFT familiar que se manifiestan como parkinsonismo tipo DCB o PSP, así como la variante conductual con atrofia simétrica frontal y temporal anterior, sugieren una taupatía de base e inducen a secuenciar el gen MAPT¹².

En la **tabla I** destacamos características clínicas sugerentes de mutaciones en los tres genes más frecuentes y que pueden ayudarnos a orientar el orden del estudio genético. En la **tabla II** se resumen las alteraciones genéticas que se correlacionan, por orden de frecuencia, con los diversos fenotipos clínicos. Los fenotipos clínicos que con más frecuencia son esporádicos y en los que no se suele encontrar marcadores genéticos asociados son la demencia semántica (patología TDP tipo C) y la variante conductual presenil y de evolución bastante agresiva, asociada a atrofia estriatal, cuyo sustrato es acúmulo de proteína FUS.

La heterogeneidad de las presentaciones clínicas y el solapamiento en correlaciones clinicopatológicas plantean por lo tanto un abanico de potenciales causas genéticas que pueden estudiarse de forma simultánea o secuencial. En los últimos años, se han desarrollado algoritmos de estudio para optimizar el rendimiento diagnóstico con el menor gasto económico. Estos algoritmos se realizan considerando varios aspectos.

En primer lugar, se aconseja la selección de casos según el grado de historia familiar. La historia familiar más importante, y la que tiene un rendimiento más alto en cuanto a encontrar la causa genética, es la compatible con herencia autosómica dominante, seguida por la de varios/algún familiar de primer grado afecto con un inicio presenil (el rendimiento conjunto de estos dos grupos está en torno al 60 %) ^{13,14}. Una escala de uso común para determinar el grado de historia familiar es la de Goldman con la siguiente clasificación:

- ▶ Herencia autosómica dominante (3 afectos en 2 generaciones, dos de ellos familiares de primer grado).
- ▶ Dos o más familiares afectos.
- ▶ Un familiar afecto de inicio antes de 65 años.
 - Un familiar afecto de inicio con más de 65 años.
- ▶ Sin historia familiar/no conocida. Se considera historia familiar significativa y merecedora de estudio genético los grados 1 a 3¹³.

En segundo lugar, los algoritmos consideran las correlaciones clinicogenéticas descritas con más frecuencia y tienen en cuenta tanto el fenotipo del probando como de los familiares afectos (resumidas en **tablas I y II**). Algunos algoritmos se han adecuado también a la frecuencia y el tipo concreto de mutaciones observados en determinadas poblaciones. Por último, se tiene en cuenta la accesibilidad y el coste de las técnicas^{15,16}. En la **figura 1** se presenta el algoritmo diagnóstico propuesto para población española considerando que, si no se tiene disponibilidad directa, se pueda tener acceso a un centro de referencia que realice un estudio de los marcadores biológicos y genéticos.

Recomendaciones

Estudio de casos afectos

- Se recomienda que los pacientes con síndrome de DFTL e historia familiar positiva (grados de Goldman de 1 a 3, sobre todo los de grado 1 [herencia autosómica dominante]) sean referidos a consulta especializada de centro de referencia para plantear asesoramiento familiar y estudio genético diagnóstico (grado D).
- El estudio genético se realizará tras información adecuada al paciente o subrogado y tras consentimiento por escrito (por imperativo legal).
- Se recomienda considerar el análisis de los tres genes más frecuentes (C9ORF72, PGRN y MAPT) según el algoritmo de la figura 1. El fenotipo clínico (del probando y familiares afectos) y el grado de historia familiar pueden sugerir las alteraciones genéticas más probables (tablas I y II) (grado D).
- La determinación de progranulina en plasma puede utilizarse como un marcador de cribado sensible para detectar las DLFT asociadas a mutaciones en PGRN (grado D).
- El estudio genético de casos aparentemente esporádicos puede estar indicado en fenotipos con más carga hereditaria como la asociación DLFT/ELA, en la que se aconseja estudio de expansión C9ORF72 (grado D).

Estudio de familiares en riesgo:

- Se recomienda asesoramiento genético a familiares de casos con DLFT, sobre todo a sujetos a riesgo, en consulta especializada (grado D).



- El estudio genético presintomático puede realizarse en mayores de 18 años que lo soliciten cuando hay un marcador genético causante de DLFT en un familiar afecto. Es preciso asesoramiento por un equipo multidisciplinar (psicólogo, psiquiatra, genetista y neurólogo) previo y posterior a la realización del estudio genético y revelación de resultados, similar al protocolo descrito para enfermedad de Huntington (grado D).
- En casos de causa genética conocida con herencia dominante, debe ofrecerse consejo prenatal con las opciones de diagnóstico genético prenatal contempladas por la legislación vigente (BPC).

8.4. ASESORAMIENTO GENÉTICO EN ENFERMEDADES PRIÓNICAS

Raquel Sánchez del Valle

En España, el 10 % de los casos de enfermedades priónicas humanas se encuentran determinadas genéticamente por la presencia de una mutación puntual o inserción en el gen de proteína priónica (PRNP), siendo la mutación E200K la mutación más frecuente en nuestro territorio, seguida por la mutación D178N¹⁷.

La enfermedad se transmite de forma autosómica dominante, si bien la penetrancia varía según la mutación concreta. Para las mutaciones más frecuentes en España, E200K y D178N, la penetrancia estimada es completa, aunque las curvas de supervivencias muestran una penetrancia en torno al 90 %.

A pesar de la alta penetrancia teórica, no se refiere historia familiar en un número relevante de pacientes (12 % pacientes con D178N, 51 % en caso de E200K)¹⁸. Por este motivo, la recomendación habitual es ofrecer asesoramiento genético y estudio genético a todo paciente con sospecha de enfermedad priónica independientemente de la historia familiar.

Por otra parte, el polimorfismo metionina/valina situado en el codón 129 del gen PRNP modifica el riesgo, pero también el fenotipo clínico y neuropatológico y, con ello, el pronóstico de la enfermedad. Dado el bajo riesgo poblacional de las enfermedades

Tabla I.

C9ORF72	PGRN	MAPT
<ul style="list-style-type: none"> • Edad de inicio: 30- 80 años • ELA en paciente y/o familiares • Síntomas psiquiátricos en paciente y/o familiares • Puede tener evolución insidiosa (variante benigna) • Atrofia simétrica FT y subcortical (cerebelo) 	<ul style="list-style-type: none"> • Edad de inicio: 40- 80 años • Clínica asimétrica: NFAPP, síndrome DCB • Parkinsonismo (30-40 %) • Síntomas psiquiátricos (25 %) • Neuroimagen con atrofia asimétrica (incluye parietal) • Marcador específico: niveles bajos de programulina en plasma 	<ul style="list-style-type: none"> • Edad inicio: 45- 65 años • Fenotipos con parkinsonismo tipo DCB, o PSP • Apraxia del lenguaje, NFAPP • Variante conductual con atrofia muy selectiva FT (tipo Pick) • Atrofia generalmente simétrica frontal y temporal anterior



Tabla II.

Fenotipo clínico	Grado de herencia	Alteraciones genética causantes (orden de frecuencia)
Variante conductual	++	C9ORF72, PGRN, MAPT
Afasia no fluente	++	PGRN, C9ORF72, MAPT
Demencia semántica	-	No
Síndrome córtico-basal	++	PGRN, MAPT, C9ORF72
Parálisis supranuclear progresiva	-	MAPT, PGRN
DLFT asociada a ELA	+++	C9ORF72, TBK1, TARDBP, FUS UBQLN2, SQSTM1
DLFT asociada a miositis / Paget	++	VCP, SQSTM1
DLFT con osteodisplasia (Nasu-Hakola)	Recesivo	TREM2

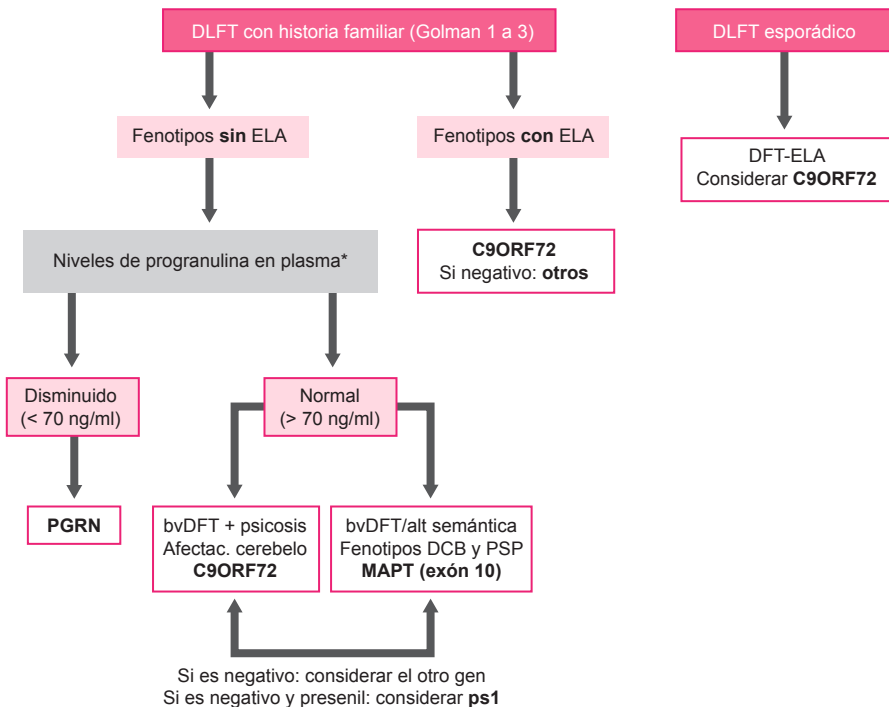


Figura 1. Algoritmo de estudio genético recomendado para DLFT.

*El punto de corte de niveles de progranulina es orientativo y varía según los laboratorios.

priónicas, la determinación del polimorfismo en el codón 129 no es válido como estimación predictiva de riesgo, pero sí puede ser útil para la subclasificación del caso y una mejor interpretación de los hallazgos clínicos y de pruebas complementarias.

El estudio predictivo en sujetos en riesgo asintomáticos se ha realizado de forma segura siguiendo los protocolos de estudio presintomático en otras demencias neurodegenerativas⁷. En el asesoramiento genético de estos sujetos se ha de informar que los familiares en riesgo de pacientes con enfermedades priónicas genéticas son excluidos para la donación de derivados sanguíneos y órganos sólidos¹⁷.

Recomendaciones

- Se recomienda la realización de estudios genéticos en todos los pacientes con sospecha de enfermedad priónica independientemente de la historia familiar o edad de inicio, para descartar la presencia de mutaciones causales, dado el alto porcentaje de casos genéticos sin historia familiar conocida.
- El estudio del polimorfismo metionina/valina en codón 129 es recomendable para la mejor caracterización del caso, independientemente de su etiología, si bien no tiene validez para predicción de riesgo genético.
- La realización de estudios genéticos se realizará sólo si el paciente o su representante legal consiente a realizar dicho estudio tras asesoramiento genético.
- Para garantizar la seguridad del sujeto asintomático en riesgo de una mutación conocida causante de una enfermedad priónica el estudio genético predictivo se debe realizar cuando el sujeto sea mayor de edad y tras evaluación y asesoramiento por un equipo multidisciplinar experto, consentimiento informado explícito y seguimiento posterior.
- A pacientes con enfermedades priónicas genéticas o/y a sus familiares en riesgo en edad reproductiva debe ofrecerse consejo prenatal con las opciones de diagnóstico genético prenatal contempladas por la legislación vigente.
- Según la normativa vigente, los sujetos en riesgo de enfermedades priónicas genéticas han de ser excluidos de los procesos de donación de productos sanguíneos u órganos.



Bibliografía

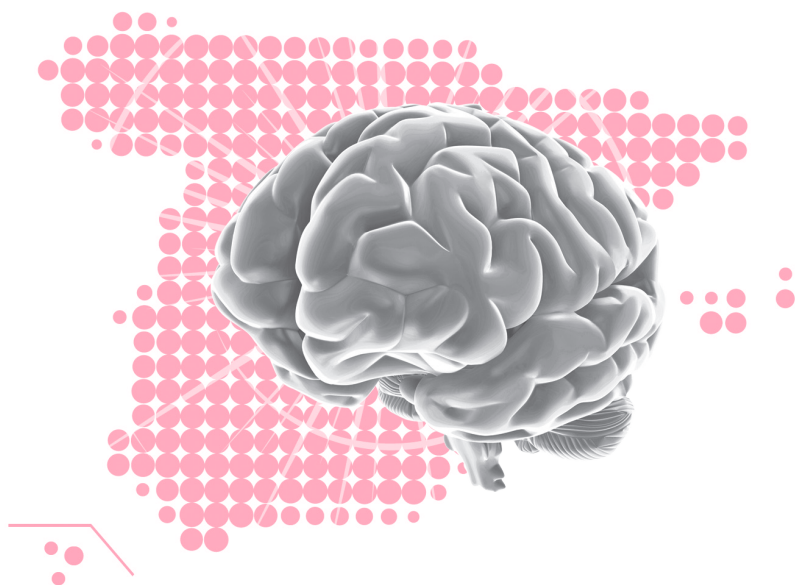
1. LEY 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica. Madrid: Boletín Oficial del Estado (BOE); núm. 12945, de 4/07/2007. p. 28826.
2. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la Atención Integral a las Personas con Enfermedad de Alzheimer y otras Demencias. Guía de Práctica Clínica sobre la Atención Integral a las Personas con Enfermedad de Alzheimer y otras Demencias. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS) de Catalunya; 2010. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AIAQS N.º 2009/07.
3. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). Dementia: A NICE-SCIE Guideline on Supporting People With Dementia and Their Carers in Health and Social Care. Leicester (UK): British Psychological Society; 2007.
4. Waldemar G, Dubois B, Emre M, Georges J, McKeith IG, Rossor M, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline. *Eur J Neurol.* 2007; 14(1): e1-26.
5. Burgunder JM, Finsterer J, Szolnokic Z, Fontaine B, Baets J, Van Broeckhoven C, et al. EFNS guidelines on the molecular diagnosis of channelopathies, epilepsies, migraine, stroke, and dementias. *Eur J Neurol.* 2010; 17: 641-8.
6. Macleod R, Tibben A, Frontali M, Evers-Kiebooms G, Jones A, Martinez-Descals A, et al.; Working Group 'Genetic Testing Counselling' of the European Huntington Disease Network. Recommendations for the predictive genetic test in Huntington's disease. *Clinical Genetics.* 2012; 83(3): 221-231.
7. Fortea J, Lladó A, Clarimón J, Lleó A, Oliva R, Peri J, et al. PICOGEN: five years experience with a genetic counselling program for dementia. *Neurologia.* 2011; 26(3): 143-9.
8. Cruts M, Theuns J, Van Broeckhoven C. Locus-specific mutation databases for neurodegenerative brain diseases. *Human Mutation.* 2012; 33: 1340-4.
9. Goldman JS, Hahn SE, Catania JW, LaRusse-Eckert S, Butson MB, Rumbaugh M, et al. American College of Medical Genetics and the National Society of Genetic Counselors. Genetic counseling and testing for Alzheimer disease: joint practice guidelines of the American College of Medical Genetics and the National Society of Genetic Counselors. *Genet Med.* 2011; 13(6): 597-605.
10. Bang J, Spina S, Miller BL. Non-Alzheimer's dementia Series 1: Frontotemporal dementia. *Lancet.* 2015; 386: 1672-82.
11. Benussi A, Padovani A, Borroni B. Phenotypic heterogeneity of monogenic frontotemporal dementia. *Frontiers in Aging Neuroscience* doi: 10.3389/fnagi.2015.00171.
12. Rohrer JD, Warren JD. Phenotypic signatures of genetic frontotemporal dementia. *Curr Opin Neurol.* 2011; 24: 542-9.
13. Goldman JS, Rademakers R, Huey ED, Boxer AL, Mayeux R, Miller BL, et al. An algorithm for genetic testing of frontotemporal lobar degeneration. *Neurology* 2011; 76(5): 475-83.

14. Wood EM, Falcone D, Suh E, Irwin DJ, Chen-Plotkin AS, Lee EB, et al. Development and validation of pedigree classification criteria for frontotemporal lobar degeneration. *JAMA Neurol.* 2013; 70(11): 1411-7.
15. Bocchetta M, Mega A, Bernardi L, Di Maria E, Benussi L, Binetti G, et al. Genetic counseling and testing for Alzheimer's Disease and Frontotemporal Lobar Degeneration: An Italian Consensus Protocol. *J Alzheimers Dis.* 2016; 51(1): 277-91. doi: 10.3233/JAD-150849.
16. Borroni B, Padovani A. A new algorithm for molecular diagnostics in FTL. *Nat Rev Neurol.* 2013; 9: 241-2.
17. Registro nacional de encefalopatías espongiformes humanas. www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/fd-encefalopatias-espongiformes-transmisibles-humanas/pdf_2017/Informe_feb_2017.pdf
18. Minikel EV, Vallabh SM, Lek M, Estrada K, Samocha KE, Sathirapongsasuti JF, et al. Quantifying prion disease penetrance using large population control cohorts. *Sci Transl Med.* 2016; 8(322): 322ra9.

ASPECTOS JURÍDICOS DE LAS DEMENCIAS

9

Editado por M^a Ángeles Ceballos



9.1. ASPECTOS JURÍDICOS DE LAS DEMENCIAS

M^a Ángeles Ceballos

INTRODUCCIÓN

En el día a día de la actividad sanitaria, atendiendo a pacientes con deterioro cognitivo, son distintas las situaciones a las que los médicos se enfrentan, bien porque la persona a la cual se le presta la asistencia vaya evolucionando en la progresión de su enfermedad, bien por las distintas actuaciones que desde el ámbito sanitario debe ir realizando. Por todo ello, en este capítulo se tratarán aspectos como son: capacidad (de hecho y de derecho), incapacidad (de hecho y de derecho) e incapacitación, al igual que actuaciones frente a la información sobre la enfermedad, consentimiento informado, aceptación o negación sobre el tratamiento a seguir, alta sanitaria, ingresos e internamientos, así como lo referente a instrucciones previas.

CAPACIDAD E INCAPACIDAD

La capacidad supone la aptitud de un sujeto para la tenencia y goce de los derechos, pero también supone la aptitud para ser titular de derechos y obligaciones¹. Esto lleva implícito que la persona tenga inteligencia (entender) y voluntad (querer). Pero no todas las personas tienen estas dos premisas en la misma intensidad, y de ello se desprende que se hable de personas capaces e incapaces. En principio, la capacidad de una persona se presume y, para alegar lo contrario, hay que demostrarlo.

En líneas generales las personas físicas poseen capacidad natural o capacidad de hecho (autogobierno) y capacidad de obrar o capacidad de derecho (posibilidad de ejercer sus derechos, que según la Constitución Española² y el Código Civil español³ corresponde al alcanzar la mayoría de edad, en estos momentos 18 años).

El autogobierno es la aptitud necesaria para obrar por uno mismo, es decir, para actuar libremente. Una acción libre presupone un conocimiento suficiente y un acto de la voluntad, de querer o desear⁴.

En el caso de las personas con deterioro cognitivo, éstas sufren una evolución que pasa por convertirse inicialmente de capaces en incapaces: de hecho, al comenzar a presentar dificultades para entender, discernir, elegir, etc., hasta terminar, cada vez en



un número mayor de casos, siendo incapaces también de derecho, al ser incapacitados por un juez (tras un procedimiento judicial con sentencia de incapacidad en virtud de las causas establecidas en la ley), lo que implica una reducción en la capacidad de obrar de la persona, privándola de poderes o de facultades de manera absoluta o parcial y sometiéndola a la protección de un tutor, como protección del propio incapaz.

Hasta llegar a la sentencia de incapacitación, el juez del proceso llevará a cabo el examen de la persona a la cual se está valorando incapacitar, tendrá en consideración los informes médicos y forenses que se aporten (en este punto es frecuente que por parte de los interesados se solicite un informe al neurólogo que le ha prestado o está prestando la asistencia sanitaria al presunto incapaz), prestará audiencia a los familiares próximos y practicará cuantas diligencias considere oportunas.

Por lo tanto, es preciso aclarar que la incapacitación de una persona no proviene de una alteración más o menos acusada de su estado mental, sino de la propia sentencia judicial de incapacidad⁵ (artículo 199 del Código civil) con base en una causa suficiente (artículo 200 del Código civil). Por tanto, es al juez a quien corresponde determinar el alcance de la incapacitación.

En la sentencia de incapacitación se tienen que determinar los actos que el incapacitado puede y no puede realizar por sí mismo. Así, resulta ser una incapacidad total cuando la persona carece de capacidad para autogobernarse en cualquier aspecto de su vida, o incapacidad parcial (cuando la persona carece de capacidad para autogobernarse en determinados actos de su vida). En el caso de personas con deterioro cognitivo en el curso de una demencia (sea cual sea su etiología) y dada la evolución natural de estos procesos, el tipo de incapacidad va a ser el primero de ellos: incapacidad total.

De este modo, la incapacitación es el resultado legislativo para proteger a la persona declarada incapaz, tanto para sus aspectos personales como patrimoniales. En sentido teórico, la discapacidad es una situación administrativa y la incapacitación un estado civil que deriva de una sentencia firme.

Desde la Convención sobre los Derechos de las Personas con Discapacidad⁶, firmada en Nueva York el 13 de diciembre de 2006, se viene utilizando cada vez con más frecuencia en lugar del término incapaz, el de persona con capacidad modificada judicialmente, pudiendo hablarse de modificación de la capacidad total, o modificación de la capacidad parcial.

Tras la tramitación de una incapacidad y nombramiento de tutor, una vez concluido el procedimiento y sea firme la sentencia, el juzgado que tramitó el procedimiento mandará inscribir en el margen del acta de nacimiento de la persona declarada incapaz, en el registro civil, la incapacidad y la tutela.

Por lo tanto, cuando se tenga que acreditar la incapacidad de una persona o quién es el tutor, se puede hacer o bien aportando la sentencia judicial o bien la partida literal de nacimiento del incapacitado (con la inscripción marginal de incapacidad) o certificación literal de tutela en el Registro Civil. Tras la tramitación de una incapacidad y nombramiento de tutor, una vez concluida y sea firme la sentencia, el juzgado que tramitó el procedimiento mandará inscribir en el margen del acta de nacimiento de la persona declara incapaz, en el Registro Civil, la incapacidad y la tutela.

Por lo tanto, en la actividad sanitaria, no es suficiente con que verbalmente nos expresen los familiares o acompañantes del paciente que éste ha sido judicialmente declarado incapaz, deben demostrarlo documentalmente y dejarse constancia de ello en la historia clínica.

FIGURAS TUTELARES

La ley establece una serie de formas jurídicas para la protección de las personas incapacitadas judicialmente como son la tutela, curatela, defensor judicial, administrador patrimonial o guardador de hecho.

Con la designación de *tutor*, en la figura de *tutela*, se asegura la protección, administración y guarda de los bienes del incapaz, representándole éste en todos los actos donde sea preciso, incluyendo la toma de decisiones sanitarias.

En la *curatela* se hace una protección parcial del incapaz, ayudándole a éste en determinados actos jurídicos. Tiene por objeto la asistencia del curador al incapacitado parcialmente en la relación de aquellos actos que expresamente imponga la sentencia y sólo en el caso en que: "La sentencia de incapacitación no hubiese especificado los actos en que deba ser necesaria la intervención del curador, se entenderá que ésta se extiende a los mismos actos en que los tutores necesitan, según el Código, autorización judicial (art.290 CC enumerados antes en el art. 272 CC)". Pero debe tenerse en cuenta que el Código Civil no circunscribe expresamente la curatela a la esfera patrimonial, sino que podrán atribuirse al curador funciones asistenciales en la esfera personal, como pudiera ser la supervisión del sometimiento del incapaz a un tratamiento médico, muy adecuado cuando acrece de conciencia de enfermedad, conforme a la jurisprudencia, que emana entre otras de la STS 995/1991, de 31 de diciembre.

El *defensor judicial* es una figura temporal y de función limitada nombrado por un juez mientras se designa un tutor o curador para el presunto incapaz.

El *administrador patrimonial* desempeña la función de administrar el patrimonio actual o venidero del incapaz, en la mayoría de los casos esta función la tiene implícita la persona designada como tutor.



El *guardador de hecho* se encarga de la custodia o administración de los bienes del incapaz, pero carece de potestad legal (a diferencia del tutor).

En el desarrollo de la práctica médica con pacientes que presenten deterioro cognitivo y estén incapacitados, las figuras con las cuales vamos a encontrarnos son el tutor esencialmente, el guardador de hecho (persona ajena a la familia que lo cuida, o vecina que lo atiende) y en contadas ocasiones un defensor judicial.

Pero hay que hacer mención a otras dos instituciones jurídicas para la protección del incapaz como son: los poderes preventivos y la asistencia:

- ▶ Los *poderes preventivos* son el apoderamiento que una persona mayor de edad y capaz, antes de sufrir una incapacidad, da a otra, ante notario, para que pueda llevar a efecto determinadas acciones y que pueden incluso extenderse, para que pueda seguir llevándolas a cabo incluso cuando ya tenga una incapacidad de hecho, si así lo ha hecho constar en el poder.
- ▶ *Asistencia* es la designación que hace una persona mayor de edad y capaz, para que otra persona la preste ayuda en el plano personal, jurídico o patrimonial.

Estas dos últimas figuras, los poderes preventivos y la asistencia habrán de tenerse presentes en la actividad sanitaria diaria, como posibilidad que puede darse, y actuar en los distintos momentos a tenor de las mismas, no sólo para la información sanitaria a ofrecer, sino para los diversos puntos en los cuales se precise el conocimiento, o consentimiento, del paciente.

INFORME CLÍNICO O PERICIAL

El artículo 200 del Código Civil no indica expresamente qué enfermedades hacen que una persona se convierta en incapaz, pero sí que exige que la patología que presente tenga dos características: que sea persistente y que suponga un impedimento para el gobierno de su persona. Y es esto lo que hace imprescindible la participación médica, por medio de un informe clínico o pericial.

Los informes clínicos presentados para una incapacitación de las personas con deterioro cognitivo serán emitidos por facultativos, pero también puede ocurrir que se precise un perito (a propuesta de las partes o designado por el propio juez). El Código Civil no indica qué especialización deba tener el perito; por lo tanto, será el criterio del juez y la propia patología que presente el presunto incapaz los que marquen quién deban serlo. Lo razonable ante una situación de deterioro cognitivo es que sea un especialista en neurología. En esos informes, debe constar claramente el diagnóstico de la enfermedad que presenta, el grado de autonomía que dicha enfermedad permite a la persona afectada, y las expectativas de remisión, permanencia o agravamiento de esta situación.

Debemos indicar que informe pericial es cuando se explora a la persona sobre la cual se va a llevar a cabo la pericial, y dictamen pericial es cuando sólo se valoran informes y documentación clínica, sin examinar a la persona sobre la que se efectúa la pericial.

INTERNAMIENTO VOLUNTARIO. INTERNAMIENTO FORZOSO

Una persona, si tiene capacidad para decidirlo por sí misma, puede optar voluntariamente por internarse en algún lugar, como puede ser una residencia para la tercera edad o una clínica, aunque esto lleve implícita privación de su libertad.

El derecho a la libertad es, según el artículo 17 de la Constitución española: “Toda persona tiene derecho a la libertad y a la seguridad. Nadie puede ser privado de su libertad, sino con la observancia de lo establecido en este artículo y en los casos y en las formas previstos en la ley”, un derecho fundamental que hay que proteger. Sólo puede privarse de libertad a una persona en los casos tasados en la Ley, y con las garantías establecidas en la misma⁷.

Sin embargo, hay supuestos en los que, al faltar dicha capacidad en la persona, es necesario que una autoridad legitimada, imparcial y garante de los derechos fundamentales, como es el juez, supla la misma.

En los casos de internamiento de una persona incapaz, al faltar el conocimiento y discernimiento por parte del sujeto a internar, ha de ser el juez el que sustituya esa declaración de voluntariedad.

El internamiento, por razón de trastorno psíquico, de una persona que no esté en condiciones de decidirlo por sí, debido a incapacidad de hecho, o incapacidad de derecho, aunque esté sometida a la patria potestad o a tutela, requerirá autorización judicial, que será recabada del tribunal del lugar donde resida la persona afectada por el internamiento⁸ (art. 763.1 LEC)⁹.

La autorización será previa a dicho internamiento, salvo que razones de urgencia hicieran necesaria la inmediata adopción de la medida. En este caso, el responsable del centro en que se hubiere producido el internamiento deberá dar cuenta de éste al tribunal competente lo antes posible y, en todo caso, dentro del plazo de 24 horas, a los efectos de que se proceda a la preceptiva ratificación de dicha medida, que deberá efectuarse en el plazo máximo de 72 horas desde que el internamiento llegue a conocimiento del tribunal.

En los casos de internamientos urgentes, la competencia para la ratificación de la medida corresponderá al tribunal del lugar en que radique el centro donde se haya producido el internamiento.



Hay que entender extensiva la posibilidad de internar a todos los casos en los que exista realmente un trastorno psíquico suficiente para anular la voluntad de decisión sobre el internamiento, y es aquí donde entra de pleno la situación de los pacientes con deterioro cognitivo moderado-grave.

Por lo tanto, no es posible ingresar a ninguna persona sin su consentimiento en un establecimiento cerrado, porque dicho internamiento, cualquiera que sea su finalidad (terapéutica o asistencial) implica siempre privación de libertad, que debe ser decidida por el propio afectado y, si éste no está en condiciones de discernimiento, la decisión será tomada por el juez, siempre en beneficio del incapaz. Se trata, por tanto, de una decisión de carácter personalísimo (sólo puede ser tomada por el propio interesado), que no puede ser adoptada por sus familiares, ni siquiera aunque por haber sido incapacitado, fueran sus representantes legales, quien lo decidieran y esto es así por una exigencia constitucional, que deriva, como ya se ha expresado anteriormente de la consagración en el artículo 17 de la misma, del derecho fundamental a la libertad personal.

Es más, la autorización judicial se requerirá, no sólo para el internamiento del anciano con problemas mentales, o para la ratificación del internamiento realizado sin previa autorización por vía de urgencia, sino también para que una persona que entró voluntariamente en un centro geriátrico, teniendo en ese momento capacidad de decisión, pueda seguir permaneciendo en él, una vez haya perdido la facultad de decidir por sí misma, como consecuencia de un trastorno psíquico sobrevenido o un agravamiento del deterioro cognitivo. Todo ello en el entendimiento, como es lógico, de que cuando se habla de internamiento, lo es con referencia a establecimientos en los que existen barreras físicas o personales que impidan su abandono voluntario y libre⁸.

LEY 41/2002, DE 14 DE NOVIEMBRE, BÁSICA REGULADORA DE LA AUTONOMÍA DEL PACIENTE Y DE DERECHOS Y OBLIGACIONES EN MATERIA DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN CLÍNICA¹⁰.

Esta ley regula como se enuncia en su art. 1: "Los derechos y obligaciones de los pacientes, usuarios y profesionales, en materia de autonomía del paciente y de información y documentación clínica", por ello habrá que tener muy en cuenta a quién se da la información sanitaria, de quién se habrá que recabar el consentimiento informado para una actuación sanitaria, quién podrá solicitar datos de la historia clínica, a quién dar el informe de alta, o los certificados médicos pertinentes, sin olvidar lo relativo a las Instrucciones Previas.

Información clínica

El art 4 indica que: "El paciente tiene derecho a conocer con motivo de cualquier actuación en el ámbito de su salud toda la información disponible sobre la misma (...)

Igualmente indica que toda persona tiene derecho a que se respete su voluntad de no ser informada. Y teniendo en cuenta también el art. 5, en el cual se indica que: “El titular del derecho a la información es el paciente. También serán informadas las personas vinculadas a él, por razones familiares o de hecho, en la medida que el paciente lo permita de manera expresa o tácita”.

En el caso de las personas con deterioro cognitivo, la información se le irá proporcionando al propio paciente, aún en el caso en que ya sea claramente constatable el deterioro, haciéndolo de manera adecuada a las posibilidades de comprensión de cada momento, pero también se informará a sus familiares, o cuidadores de hecho, o persona con poder preventivo al efecto y en caso de estar ya incapacitado, esta información se dará al tutor o representante legal.

Consentimiento informado

En cuanto a quién debe dar el consentimiento informado ante una actuación o procedimiento médico, inicialmente es el propio paciente, siempre que su capacidad para comprender y discernir se lo permita, o en su defecto si está incapaz de hecho pero no de derecho, sus familiares, o cuidadores de hecho o la persona designada en un poder preventivo, pero en el caso de estar incapaz de derecho, deberá prestarlo el tutor, o en su caso el defensor judicial (si hay un conflicto de intereses entre el paciente incapaz y el tutor).

Puede que nos encontremos ante un paciente que no quiera recibir información, pero que, a pesar de ello, se precise su consentimiento previo para llevar a cabo una actuación médica, si es capaz de hecho para entender la situación, se recabará de todas formas su consentimiento para la intervención, si está incapaz de hecho lo llevarán a cabo sus familiares, cuidadores de hecho, o persona designada en poder preventivo y, en el caso de estar incapaz de derecho, lo llevará a cabo el tutor o defensor judicial.

Cuando existe un riesgo inmediato grave para la integridad física o psíquica del paciente y no es posible, aún teniendo todavía éste capacidad de entender y discernir, se intentará obtener de él el consentimiento por parte de los familiares o cuidadores de hecho y, de no ser posible, se procederá a la actuación médica precisa, dejando constancia de la urgencia y el motivo. En el caso de tratarse de un incapacitado legalmente y no poder contactar con su tutor, igualmente se procederá a la actuación médica necesaria.

En toda prestación del consentimiento por representación, siempre va a primar aquello que vaya a favor del paciente y manteniendo el respeto a su dignidad personal, de ahí que, en caso de que el facultativo observe que la actuación de los familiares o cuidadores de hecho o del tutor del incapaz no transcurra por estos principios,



deberá ponerlo en conocimiento del juez, para que éste obre en consecuencia, siendo lo habitual la designación de un defensor judicial.

Aceptación o negación de un tratamiento

Siempre que un paciente esté en situación de comprender por qué se va a llevar a cabo un tratamiento médico, los pros y contras de realizarlo o de no hacerlo, sus posibles efectos secundarios, y demás consideraciones oportunas, puede negarse a que éste se lleve a cabo.

En el caso de un incapacitado legal, la decisión puede ser tomada en el mismo sentido por su representante legal, el tutor, siempre que esté guiado por buscar lo mejor para su tutorizado.

Derecho de acceso a la historia clínica

Es el propio paciente quien tiene el derecho de acceso a su historia clínica con las reservas señaladas en la ley (si existe perjuicio del derecho a la confidencialidad de terceros, o a las anotaciones subjetivas efectuadas por los profesionales).

Pero pueden también acceder a los datos de la misma, mientras el paciente esté vivo, aquellas personas con representación debidamente acreditada, bien por tener un poder preventivo que les habilite para ello, bien por ser su tutor legal.

En el caso de que el paciente ya hubiese fallecido y no figure ninguna prohibición expresa acreditada por parte de éste, podrán acceder las personas vinculadas a él, bien por razones familiares o de hecho, o en caso de estar incapacitado legalmente, su tutor.

Independientemente de lo expuesto, se puede acceder a la historia clínica con fines judiciales, epidemiológicos, de salud pública, de investigación o de docencia con arreglo a lo establecida en la ley.

Derecho a recibir el informe de alta

Dice el art. 20: "Todo paciente, familiar o persona vinculada a él en su caso, tendrá derecho a recibir del centro o servicio sanitario, una vez finalizado el proceso asistencial, un informe de alta (...)".

En este caso, la ley ha sido muy generosa, dado que no sólo tiene derecho al informe de alta el propio paciente si está capaz, o el tutor si está incapacitado legalmente, también la ley permite que si lo solicitan se dé a otros familiares del paciente o a personas vinculadas a él, sin poner límites al número de peticiones o incluso aún habiéndolo dado previamente al propio paciente o a su tutor.

El alta de un paciente

Siempre que el paciente tenga capacidad de entender y discernir, se le explicarán los motivos del alta de forma comprensible y será el propio paciente quien acepte el alta. En caso de tratarse de un incapacitado de hecho, la aceptación se hará por parte de sus familiares o cuidadores de hecho y, si es un incapacitado de derecho, la aceptación será por parte del tutor.

Si el paciente no acepta que se proceda a su alta, o en su caso el tutor si se trata de un incapaz legal, tras ser oídas sus razones, se pondrá en conocimiento del juez la situación, para que sea él quien confirme o revoque la decisión de un alta forzosa.

Certificados médicos

Indica el art 22: "Todo paciente o usuario tiene derecho a que se le faciliten los certificados acreditativos de su estado de salud (...)". Por lo tanto, de ello se desprende que pueden ser solicitados los mismos bien por el propio paciente si éste está capaz de hecho, o por aquella persona que tenga un poder para ello, en caso de una incapacidad de hecho serán los familiares, o el cuidador de hecho o quien tenga un poder preventivo para ello o, en caso de estar incapacitado legalmente, será su tutor, o quien tenga un apoderamiento que contemple este derecho.

Otra cosa es la obtención de los certificados de conducir y certificado para tenencia de armas (de estas materias se habla en otro apartado).

Instrucciones previas

Teniendo en cuenta que las instrucciones previas son aquellos documentos que realiza una persona mayor de edad, capaz y libremente donde manifiesta su voluntad (sobre los cuidados y tratamiento de su salud, así como el destino de su cuerpo o sus órganos llegado el fallecimiento), con el objeto de que ésta se cumpla si se dan las circunstancias de llegar a una situación en las cuales ya no pueda expresarla personalmente, hay que considerar diversas situaciones. Esta figura está contemplada en el art. 11 de la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

¿Quién puede otorgar el documento de instrucciones previas?: aquella persona que sea mayor de edad y sea capaz de hecho y por lo tanto no incapacitada judicialmente para llevarlo a cabo.

Considerando que este documento puede llevarse a cabo ante notario, ante testigos o ante personal de la Administración, que den fe o testimonio de que el otorgante del mismo no está incapacitado para llevarlo a cabo, puede darse la circunstancia



que se pida por parte del notario o del personal de la Administración, en los casos en los cuales se tenga la percepción de que el otorgante no comprende bien la trascendencia del documento, o el contenido que quiere plasmar en el mismo, que un médico certifique que la persona está realmente capacitada para llevarlo a cabo y por ello se podrá solicitar a su médico habitual, a un neurólogo, a un geriatra, etc., que emita un informe o certificado en este sentido.

El documento de instrucciones previas está basado en la autonomía del paciente, por ello, una vez que deban aplicarse, aunque en ese momento la persona ya esté incapaz para poder expresarse y no exista posibilidad de diálogo con él por parte del facultativo que esté prestándole la asistencia, debe llevarse a cabo todo lo expresado en el documento, considerando que, cuando lo expresó tenía capacidad para ello y lo hacía para que se llevase a cabo precisamente para cuando ya no estuviera capaz.

En el documento de instrucciones previas, el otorgante del mismo puede designar si así lo desea uno o varios representantes interlocutores, que serán las personas a quien se dirija el médico encargado de prestar la asistencia en todo lo referente al contenido de las instrucciones previas.

Por lo tanto, el facultativo encargado de atender sanitariamente a una persona ingresada o en su domicilio, cuando se dé la circunstancia de que ha otorgado instrucciones previas y se encuentre en la situación clínica en la cual deben ser aplicadas, siempre se dirigirá al representante interlocutor designado en primer lugar por el otorgante de las mismas o, en su defecto, por no localizarle o porque éste renuncie al representante interlocutor sustituto, si lo hubiese y así sucesivamente.

Hay que tener en cuenta que el otorgante no tiene por qué haber designado como representante interlocutor, para lo concerniente a sus instrucciones previas, a un familiar (esposa, esposo, hijos, padres, hermanos, etc.), ha podido designar a un amigo, un vecino, a su abogado, etc. Por lo tanto, una cosa es la información clínica que debe darse a los familiares, y otra cosa es a quién debe dirigirse el facultativo encargado de la asistencia del paciente, sobre todo en lo referente a las instrucciones previas o si tiene alguna duda respecto a lo expuesto en el documento de éstas, que será única y exclusivamente al representante interlocutor que hubiese designado en el propio documento de instrucciones previas.

También ha de quedar claro que, aunque se esté aplicando lo dicho en el documento de instrucciones previas a una persona que ya está incapacitada legalmente, las consultas sobre las actuaciones relacionadas con las mismas no se efectuarán al tutor, sino a la persona que previamente el otorgante de las mismas (en esos momentos, ya paciente) designó como representante interlocutor (**tabla I**).

Tabla I. Aplicación práctica de la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica en pacientes capaces, incapaces de hecho e incapaces de derecho (incapacitados judicialmente)

	Capaz	Incapaz de hecho	Incapaz de derecho (Incapacitado judicialmente)
A quién solicitar información clínica de un paciente	Al propio paciente	<ul style="list-style-type: none"> • A los familiares • A los cuidadores de hecho 	<ul style="list-style-type: none"> • Al tutor
A quién dar información clínica de un paciente	<ul style="list-style-type: none"> • Al propio paciente • A quien autorice el paciente 	<ul style="list-style-type: none"> • A los familiares (si no lo ha prohibido previamente el paciente) • A los cuidadores de hecho (si no lo ha prohibido previamente el paciente) 	<ul style="list-style-type: none"> • Al tutor • A los familiares (si no lo ha prohibido previamente el paciente)
A quién solicitar el consentimiento informado	Al propio paciente	<ul style="list-style-type: none"> • A los familiares • Al cuidador de hecho 	<ul style="list-style-type: none"> • Al tutor
Quién puede aceptar la realización de un tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> • El propio paciente 	<ul style="list-style-type: none"> • Los familiares • El cuidador de hecho 	<ul style="list-style-type: none"> • El tutor
Quién puede negarse a recibir un tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> • El propio paciente 	<ul style="list-style-type: none"> • Los familiares en beneficio del paciente • El cuidador de hecho en beneficio del paciente 	<ul style="list-style-type: none"> • El tutor en beneficio del incapaz
Quién puede acceder a la historia clínica	<ul style="list-style-type: none"> • El propio paciente • Un tercero con autorización 	<ul style="list-style-type: none"> • Los familiares • Un tercero con poder preventivo para llevarlo a cabo 	<ul style="list-style-type: none"> • El tutor
Quién puede recibir el informe de alta de un proceso médico	<ul style="list-style-type: none"> • El propio paciente • Los familiares (salvo expresa prohibición) • Personas vinculadas al paciente (salvo expresa prohibición) 	<ul style="list-style-type: none"> • Los familiares • Un tercero con poder preventivo para llevarlo a cabo 	<ul style="list-style-type: none"> • El tutor
Quién puede decidir el alta voluntaria de un centro	<ul style="list-style-type: none"> • El propio paciente 	<ul style="list-style-type: none"> • Los familiares • El cuidador de hecho • Un tercero con poder preventivo para llevarlo a cabo 	<ul style="list-style-type: none"> • El tutor
Quién puede solicitar un certificado médico	<ul style="list-style-type: none"> • El propio interesado 	<ul style="list-style-type: none"> • Los familiares • El cuidador de hecho • Un tercero con poder preventivo para llevarlo a cabo 	<ul style="list-style-type: none"> • El tutor
Quién puede otorgar las instrucciones previas	<ul style="list-style-type: none"> • El interesado 		
¿A quién hay que consultar sobre el contenido de las instrucciones previas?		<ul style="list-style-type: none"> • Al representante interlocutor 	<ul style="list-style-type: none"> • Al representante interlocutor



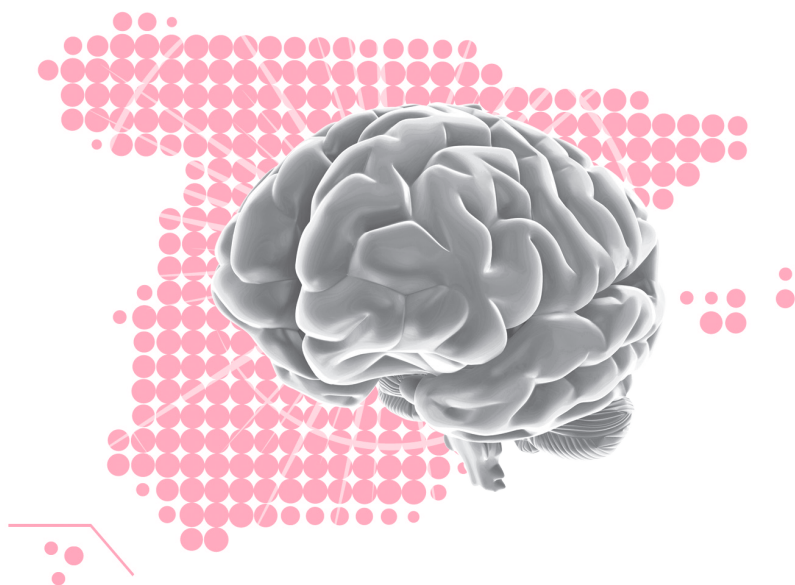
Bibliografía

1. Romero. A.M. Capacidad, incapacidad e Incapacitación. Colección Scientia Iuridica. Madrid: Editorial Reus; 2013.
2. Constitución Española. BOE. núm. 311, de 29 de diciembre de 1978
3. Código Civil y legislación complementaria. Códigos electrónicos. Edición actualizada 15 de diciembre de 2015. Título IX de la Incapacitación. Boletín Oficial del Estado. www.boe.es/legislacion/codigos
4. Rodríguez MV. La incapacitación: nuevo enfoque jurisprudencial de la protección de personas con discapacidad. Novedades en la Ley de Jurisdicción Voluntaria y en el ámbito penal. Noticias Juridicas.com/conocimiento/articulos-doctrinales/10439
5. Fernández de Bujan A. Capacidad, discapacidad, incapacidad, incapacitación. Revista de Derecho, UNED 2011. Disponible en <http://e-spacio.uned.es/fez/eserv.php?pid=bibliuned:RDUNED-2011-9-5050&dsID=Documento.pdf>
6. Convención sobre los derechos de las personas con discapacidad. BOE núm. 96, de 21 de abril de 2008, páginas 20648 a 20659
7. Ludeña OD. Aspectos constitucionales y procesales del internamiento por razón de trastorno psíquico: especial referencia a la STC 132/19 y a la naturaleza jurídica-procesal de la institución. Noticias.juridicas.com/conocimiento/articulos-doctrinales/4703
8. Verda y Beamonte JR. El internamiento involuntario de ancianos en centros geriátricos en el Derecho español. Blog. Instituto de Derecho Iberoamericano. IDIBE). idibe.org/2015/12/09
9. Ley 1/2000 de 7 de enero de Enjuiciamiento Civil. BOE núm. 7, de 8 de enero de 2000 Libro I. Capítulo I. Título II De los procesos sobre la capacidad de las personas
10. Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. BOE núm. 274 de 15 noviembre 2002.

CONDUCCIÓN DE VEHÍCULOS Y DEMENCIAS

10

Editado por Carmen Terrón



10.1. CONDUCCIÓN DE VEHÍCULOS Y DEMENCIAS

Carmen Terrón

El progresivo envejecimiento de nuestra población se refleja también en un incremento de los conductores mayores de 65 años, que pasaron de un 8,74 % en 2005 a un 13,6 % en el censo de conductores publicado por la DGT en 2013. Dado que, según cálculos de la Alzheimer's Association, una de cada ocho personas mayores de 65 años presenta enfermedad de Alzheimer (EA), la conducción en personas con deterioro cognitivo y EA se presenta como un reto cada vez más frecuente en nuestras consultas.

Un estudio realizado en el año 2000 estimaba que un 4 % de los hombres conductores mayores de 75 años presentaba demencia.

Muchos autores destacan la importancia de la conducción como forma de transporte más frecuente de manera global. Esto ocurre fundamentalmente en EEUU y otros países de este ámbito, y menos en Europa, donde el sistema público de transporte está más desarrollado. También la situación difiere entre la población rural y en la población urbana, siendo la primera la más afectada con la pérdida de la capacidad de conducción.

Una de las consecuencias más importantes de la discapacidad en la demencia es la pérdida de movilidad: un gran número de pacientes con EA dependen del coche para mantener su movilidad y su autonomía. La valoración de la capacidad para conducir (CPC) es crucial, dada el significado que tiene conducir como indicativo de autonomía y libertad. Se ha relacionado la pérdida de la CPC con un incremento en el riesgo de institucionalización, menor integración social y de actividades fuera del hogar, así como mayor incidencia de síntomas depresivos y ansiosos¹. La pérdida en la CPC puede provocar problemas logísticos domésticos importantes: al dejar de conducir el paciente requiere de alguien que le acompañe, ya que puede presentar dificultades para usar también el transporte público².

A pesar de todo lo anterior, debemos tener en cuenta que la conducción puede suponer un grave riesgo para la seguridad del paciente y de los demás usuarios.



NEUROPSICOLOGÍA Y CONDUCCIÓN. EVALUACIÓN DE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR

Neuropsicología

Los estudios que evalúan el MiniMental State Examination (MMSE) arrojan resultados muy diversos³. Se puede correlacionar con el grado de dificultad en la conducción en evaluaciones “en ruta” o en la posibilidad de historia de accidentes previos, pero no parece ser un buen predictor de futura implicación en accidentes y no se han determinado puntos de corte válidos. No se recomienda, por tanto, el MMSE para determinar la CPC⁴.

Los test que evalúan las capacidades visuoespaciales y las funciones ejecutivas como TMT y el laberinto de Porteus se han relacionado con dificultades en la conducción en pacientes ancianos con demencia. De hecho, los test que evalúan atención y capacidad visuoespacial son los que han obtenido una correlación más alta con la CPC en evaluaciones “en ruta”.

En cualquier caso, la evaluación neuropsicológica mediante una combinación de diferentes test es la que mejor se ha correlacionado con la CPC². Lo que aún no podemos establecer es la valoración con la que podemos inhabilitar a una persona para la conducción o si, simplemente, son valoraciones que diferencian a los conductores que requieren una evaluación más exhaustiva (como los test de evaluación “en ruta”).

En resumen, los test neuropsicológicos pueden servir para identificar a los conductores en riesgo (por ejemplo: aquellos que requieren una evaluación más específica de la CPC), pero no deberían ser los únicos determinantes de la revocación del permiso de conducir^{1,3}.

Entrevista clínica

La entrevista con el paciente y su familia se realiza de manera regular y proporciona una importante información para la evaluación clínica: conocimiento de accidentes previos, cuasiaccidentes, multas o cambios en la conducta durante la conducción².

En todo caso, debemos ser cautos en la valoración de esta información, dado que los estudios no han mostrado que se correlacione necesariamente con el resultado de la valoración de la conducción “en ruta”³.

La anosognosia, frecuente en esta enfermedad, puede dificultar la valoración del paciente de su CPC (un estudio determinó que el 94 % de los pacientes con EA leve encontraba segura su conducción, pero la evaluación “en ruta” evaluaba como capaces únicamente a poco más del 40 %)⁵.

La EA es una enfermedad de progresión lenta, en la que, por los cambios en la CPC de los pacientes, ésta puede ser aun más lenta y difícil de detectar para los familiares. Asimismo, en algunos casos, de la CPC del paciente también depende la movilidad de su cónyuge, con lo que puede haber un sesgo en su valoración de la CPC del paciente.

Otros

En los CRC, se utilizan simuladores de conducción para valoración de la CPC. En ellos se imitan una conducción real en un entorno controlado. Los simuladores se utilizan para valorar las conductas al conducir, no para identificar a personas con deterioro cognitivo, por lo que no deben sustituir a la evaluación neuropsicológica. Una de las limitaciones de esta técnica es que muchos ancianos no toleran la prueba por mareo^{1,2}.

Uno de los criterios que se utiliza como criterio de referencia o patrón oro es la valoración de la conducción “en ruta” realizada por expertos¹.

CAPACIDAD DE CONDUCIR Y DETERIORO COGNITIVO

Los estudios realizados demuestran que las personas que presentan deterioro cognitivo presentan más riesgo de cometer infracciones de tráfico y de sufrir accidentes¹. La mayor accidentabilidad de los conductores con demencia se observa sobre todo a partir del tercer año desde el inicio de la enfermedad.

El riesgo de la conducción en la demencia se ve incrementado en la medida en que se añaden factores físicos (deterioro visual o motor) y, en muchos casos, la polimedición (especialmente fármacos depresores del sistema nervioso central).

Deterioro cognitivo leve

Las alteraciones cognitivas relacionadas con este proceso podrían interferir en la CPC de los pacientes; sin embargo, la falta de homogeneidad en los criterios diagnósticos y de inclusión en los estudios realizados hasta el momento hacen precisas más investigaciones al respecto.

Un estudio realizado en España nos indica que solamente el 50 % de los pacientes con deterioro cognitivo leve (DCL) superan las pruebas de certificación para conducir, por lo que requieren un estudio exhaustivo⁶.

Los posibles errores en la conducción derivados de esta patología serían: dudas en las salidas de carril, distracciones con estímulos externos, toma de decisiones inadecuadas ante situaciones imprevistas, irritabilidad ante eventualidades de la conducción, dificultad para maniobras de giro o aparcamiento.



Enfermedad de Alzheimer

Dentro de las enfermedades neurodegenerativas que provocan demencia, la más ampliamente estudiada en cuanto a la CPC es la EA. Dado que es una enfermedad progresiva, lo primero que hay que destacar es que todos los pacientes, en algún momento u otro, verán comprometida su CPC.

La afectación de múltiples aspectos cognitivos (memoria, praxias, capacidad visuoespacial, atención, funciones ejecutivas y lenguaje) que se desarrolla en la EA determina que su capacidad para realizar actividades diarias, especialmente su CPC, se vea limitada².

Un estudio publicado en 2015⁷ que evaluaba los errores de conducción en pacientes con y sin demencia demostró que los pacientes con demencia presentan mayores dificultades en la conducción, con más fallos en los test “en ruta” que los adultos control. Cometieron el doble de errores de conducción que el grupo control y éstos se desarrollaban en situaciones consideradas más simples: giros a la derecha y conducción recta. Además, ninguno de los errores en el grupo control (al contrario que en el grupo de pacientes con demencia) conllevó una acción potencialmente peligrosa o una intervención de frenado. Por ello, aunque los ancianos sin demencia pueden cometer errores de conducción, parece que pueden planear respuestas anticipadamente y reaccionar para evitar acciones potencialmente peligrosas, al contrario que aquellos con demencia. El 43 % de los pacientes con demencia demostraron una conducción segura y pasaron el test de conducción (hay que tener en cuenta que fueron excluidos aquellos pacientes con dificultades graves de conducción).

Los estudios demuestran que los pacientes con EA y demencia moderada o grave no deben conducir.

La dificultad radica en los pacientes con EA y demencia leve. Algunos estudios realizados demuestran que hasta el 88 % de los pacientes con CDR 0,5 y hasta el 69 % de los pacientes con CDR 1 todavía están capacitados para pasar los test de conducción.

Un estudio publicado en 2016, evaluaba la CPC en pacientes con demencia: la mitad de los pacientes (CDR 0,5-1) no era capaz de superar la valoración de la conducción “en ruta”, lo que apoya los datos previos que avalan que los pacientes con EA son un grupo de riesgo para la conducción. Pero también apoya el hecho de que no todos los pacientes con EA han perdido su CPC².

La cuestión de la seguridad en la carretera, específicamente en relación con accidentes con resultado de lesiones o muerte, es controvertido. La dificultad para la valoración de este aspecto radica en lo infrecuente de dichos accidentes. La mayor parte de los estudios encuentran un incremento en 2-5 veces en el riesgo de accidente en comparación con sujetos control (≥ 70 años), pero dos de ellos no han encontrado diferencias³.

Los estudios cualitativos que valoran la conducción con test de evaluación “en ruta” indican que los pacientes con demencia presentan: dudas en las salidas de autopistas, fallos en los cambios de carril, dificultades en el reconocimiento de señales de tráfico, seguir una ruta, dificultades en los giros, dificultad para valorar la distancia con otros vehículos, respuestas lentas ante cambios en el entorno con errores estratégicos y tácticos, especialmente en situaciones no automatizadas.

Actitud

- ▶ Dejar de conducir. En algunos estudios se estiman hasta en un 11 % de los pacientes dejan de conducir voluntariamente por inseguridad o pérdida de confianza en la conducción.
- ▶ Generar estrategias defensivas o compensatorias. Hacen viajes más reducidos, con climatología favorable y de día, en trayectos conocidos y cercanos y evitando calles principales, con carreteras o calles asfaltadas y bien señalizadas.
- ▶ Negar u ocultar el déficit por miedo a perder el permiso. Esto incluye también a los familiares o al cuidador principal, cuyos desplazamientos también pueden depender de la conducción del paciente.
- ▶ No toman ninguna decisión de cesar en la conducción por falta de conciencia de déficit. La decisión de abandonar la conducción se suele tomar cuando se ven involucrados en algún accidente.

Demencia con cuerpos de Lewy

Es muy escasa la literatura y las recomendaciones acerca de la conducción en pacientes con demencia con cuerpos de Lewy (DCLw). Recientemente se ha publicado el primer estudio que evalúa la conducción en pacientes con DCLw en grado leve en comparación con un grupo control⁸. Los resultados demuestran que los pacientes con DCLw presentan un rendimiento significativamente peor en todas las variables estudiadas (MMSE, Visual Object and Space Perception [VOSP], Useful Field of View [UFOV], *transient epileptic amnesia* [TEA]). Dado que, según los datos de algunos estudios, la mayor parte de los pacientes diagnosticados de demencia continúan conduciendo en los cuatro años siguientes al diagnóstico, debemos tener en cuenta que aquellos con diagnóstico de DCLw leve presentan un rendimiento en conducción mediante simuladores significativamente alterado. Los resultados de este reciente estudio están de acuerdo con los datos previos que indican que en la mayor afectación en las capacidades visuoespaciales y perceptivas en los pacientes con DCLw alterarían de manera precoz e intensa su CPC.

Degeneración frontotemporal

Los pacientes con degeneración frontotemporal (DFT) constituyen un subgrupo de pacientes con características muy especiales a la hora de valorar su CPC. Ello se debe



a que son pacientes habitualmente más jóvenes, por lo que el impacto de la enfermedad sobre las funciones ejecutivas hace muy plausible la alteración en la conducción.

La DFT altera capacidades que son fundamentales para una conducción segura: capacidad para planificar, atención dividida, motivación, capacidad para tomar decisiones, distraibilidad y pérdida de capacidad de la capacidad de resolución de conflictos. Además, la posibilidad de atender a estímulos simultáneos y reaccionar ante ellos durante la conducción está disminuida. En 2014, se publicó una revisión de todos los estudios realizados sobre DFT y conducción⁹. La evaluación realizada demostraba que los pacientes con DFT mostraban más problemas en la conducción que los grupos control y que su CPC debía ser cuestionada.

Un aspecto específico de esta enfermedad está relacionado con los frecuentes trastornos comportamentales que aparecen en esta enfermedad:

- ▶ Los trastornos de la conducta social pueden provocar accidentes de tráfico, saltarse semáforos en rojo, provocar infracciones de velocidad, conducción impulsiva y pérdida de capacidad para reconocer peatones en las intersecciones.
- ▶ La agitación está relacionada con accidentes de tráfico, excesiva velocidad y cambios erráticos de carril y otras conductas peligrosas en la conducción.
- ▶ La falta de control de impulsos puede suponer tanto un riesgo para el propio conductor como para otros coches y peatones, debido a que puede provocar conductas como: saltarse semáforos en rojo, excesiva velocidad y no parar cuando esté implicado en un accidente.
- ▶ La incapacidad para planificar o resolver problemas de manera correcta y enjuiciar una situación también afecta negativamente a la conducción. En un estudio publicado en 2016 y realizado en Japón, comparan las conductas en la conducción y el riesgo de accidentes en pacientes con DFT vs. EA¹⁰. Se observaron cambios en la conducción en un 89 % de los pacientes DFT y en un 76 % en los pacientes con EA ($p = 0,17$). Los accidentes de tráfico son más frecuentes en el grupo de DFT (OR = 10,4, 95 %), pero además son más precoces que en la EA (el tiempo medio transcurrido desde el diagnóstico de demencia hasta el accidente es de 1,35 años en DFT y 3 años en EA, $p < 0,01$). La mitad de los pacientes con DFT presentan dificultades en la valoración de la distancia entre vehículos, un 61 % ignoraba las señales de la calzada y de tráfico y un 50 % presentaban distracciones, llevando a una elevada tasa de accidentes de tráfico, en el 75 % de los pacientes. Asimismo, las conductas peligrosas durante la conducción también eran más habituales en pacientes con DFT que en los pacientes con EA.

A diferencia de los pacientes en estadios iniciales de EA, en los que es posible mantener la conducción un tiempo breve tras el diagnóstico, esto no parece plausible en pacientes con diagnóstico de DFT. Esto se debe tanto a las alteraciones cognitivas descritas, como a las conductuales, que presentan característicamente estos pacien-

tes. También, al contrario que los pacientes con EA, en los que se observan en ocasiones conductas voluntarias de limitación de la conducción, los pacientes con DFT no actúan de la misma manera. Existe una clara dificultad para la aceptación de la necesidad de abandonar la conducción por la falta de introspección, la anosognosia, entre otros, así como la edad, en general más joven, de estos pacientes.

Legislación vigente

La legislación española que regula la obtención del permiso de conducir es el Real Decreto 818/2009, de 8 de mayo, el Reglamento General de Conductores¹¹. En su anexo IV se especifican las aptitudes psicofísicas requeridas para obtener o prorrogar la vigencia del permiso o de la licencia de conducción. En él se describen las enfermedades y deficiencias que serán causa de denegación o de adaptaciones, restricciones de circulación y otras limitaciones en la obtención o prórroga del permiso o la licencia de conducción.

Bajo el epígrafe *Trastornos mentales y de conducta*, encontramos el apartado de “*Delirium*, demencia, trastornos amnésicos y otros trastornos cognoscitivos”. Previamente bajo el epígrafe 9, “*Sistema nervioso y muscular*”, se especifica que no deben existir enfermedades del sistema nervioso y muscular que produzcan pérdida o disminución grave de las funciones motoras, sensoriales o de coordinación que incidan involuntariamente en el control del vehículo. Al contrario del apartado dedicado a epilepsia, donde se realizan consideraciones muy específicas, el apartado dedicado al deterioro cognitivo es muy poco específico y queda a criterios de los evaluadores en el resto de los casos.

Evaluación de la capacidad de conducción en España

En nuestro país es obligatorio aportar un certificado médico de aptitudes psicofísicas para poder obtener el carnet de conducir, siguiendo las pautas indicadas en la reglamentación descrita en el apartado previo. Esta valoración de aptitud se realiza en los centros de reconocimiento de conductores (CRC) (Reglamento de centros de reconocimiento destinados a verificar las aptitudes psicofísicas de los conductores, Real Decreto 170/2010). En estos centros sanitarios privados se realiza una evaluación con un médico, un oftalmólogo y un psicólogo. El resultado de esta evaluación puede ser: apto, apto con restricciones o no apto o interrumpido, siguiendo el Protocolo de Exploración médico-psicológica para CRC^{12,13}. Tanto el médico como el psicólogo realizan una evaluación del individuo, considerando que ésta siempre irá dirigida, no al diagnóstico, sino a la evaluación de su CPC. Tras la realización de una anamnesis, se realiza una valoración psicológica de diversas aptitudes visomotoras (velocidad de anticipación, coordinación visomotora bimanual, tiempo de reacciones múltiples, atención concentrada y resistencia) mediante alguno de los instrumentos validados en nuestro país (ASDE Dri-Test, LND 100). La valoración específica de los trastornos cognitivos solamente se realiza en mayores de 65 años o ante cualquier sospecha de deterioro cognitivo. Según el protocolo de exploración: “La observación durante



la entrevista y la realización de las diferentes pruebas nos indicarán la oportunidad de evaluar específicamente este campo, mediante el Test del Reloj o el MEC, que servirán para determinar cualquier sospecha de alteración”.

Con los datos obtenidos de esta primera fase, si no se obtienen los datos suficientes, se pasa a una fase específica, en la que se centra la atención en los trastornos en los que se percibe una posible alteración. Entre los test cognitivos que con más frecuencia se realizan, se encuentra el Test de Bender.

Consejos

Una recomendación inicial, además de establecer el diagnóstico y la gravedad de la demencia, sería identificar y tratar comorbilidades que potencialmente podrían disminuir la CPC del paciente: psicofármacos, patologías visuales, cardiovasculares, metabólicas, psiquiátricas, cardiovasculares, respiratorias o musculoesqueléticas. Una revisión reciente basada en la evidencia demostró una relación entre dificultades en la conducción con determinados fármacos y que éstos deben ser evitados o usados en dosis mínimas en conductores, especialmente en conductores ancianos: anti-histamínicos sedantes, antipsicóticos, antidepresivos tricíclicos, antiespasmódicos vesicales, benzodiacepinas, relajantes musculares y narcóticos.

Los resultados expuestos anteriormente nos demuestran que, aunque la demencia es una enfermedad que potencialmente puede alterar la CPC de un individuo (y en el futuro lo hará), el hecho de tener un diagnóstico de demencia no justifica la revocación del permiso de conducir. Sin embargo, ante el diagnóstico de una enfermedad neurodegenerativa, debemos plantear al paciente que será inevitable un futuro abandono de la conducción. Este planteamiento debería incluir aconsejar y ayudar al paciente y a su familia en la búsqueda de modos de transporte alternativos, lo que reduce la posibilidad de resistencia o falta de cumplimiento ante futuras recomendaciones.

En ausencia de un patrón oro para evaluar o determinar la CPC, los médicos podemos requerir la ayuda de las CRC para establecer dicha capacidad. A pesar de ello, los estudios no han podido demostrar el beneficio de las evaluaciones de conducción con respecto a la preservación de movilidad o la reducción en futura accidentalidad. Los datos sugieren que los conductores ancianos en mayor riesgo de accidentes son aquellos que conducen poco (menos de 3.000 km al año). Hay pocos datos que sugieran que el médico debiera recomendar reducir la conducción o tomar precauciones como conducir siempre con copiloto o reducir las distancias. Como hemos explicado previamente, la limitación/abandono de la conducción puede conllevar importantes consecuencias en el paciente, por lo que no es una recomendación que debemos tomar a la ligera¹⁴. Debemos intensificar la comunicación con el paciente, establecer medidas de transporte alternativas, apoyar e informar a los familiares para que puedan todos afrontar esta nueva situación (**tabla I**).

Tabla I.

Escala CDR	(Nivel A)
Valoración del cuidador de la CPC del paciente como insegura	(Nivel B)
Historia de infracciones de tráfico	(Nivel C)
Historia de accidentes	(Nivel C)
Reducción del kilometraje	(Nivel C)
Abandono voluntario de determinadas situaciones	(Nivel C)
MMSE \leq 24	
Rasgos de personalidad agresivos o impulsivos	(Nivel C)

Al contrario, en pacientes con demencia, las siguientes características *no* son útiles para identificar pacientes en mayor riesgo para una conducción insegura:

- ▀ La autovaloración del paciente de su CPC (nivel A).
- ▀ Falta de situaciones de rechazo (nivel C).

Los médicos poseen obligaciones profesionales y legales para identificar estas situaciones, como la conducción potencialmente insegura. Es recomendable aconsejar y preparar al paciente y a sus familiares para el momento en que deba abandonarse la conducción.

Recomendaciones

- Debemos identificar comorbilidades (cardiovasculares, respiratorias, psiquiátricas, musculoesqueléticas, metabólicas, etc.) o fármacos que puedan alterar la capacidad de conducción del paciente.
- Los estudios demuestran que los pacientes con EA y demencia moderada o grave no deben conducir.
- Los pacientes con enfermedad de Alzheimer constituyen un grupo de riesgo para la conducción, pero el diagnóstico de ésta no justifica la revocación del permiso de conducir.
- Debemos informar al paciente y a su familia de la necesidad de abandonar la conducción en el futuro, dado el carácter progresivo de la enfermedad.
- La limitación o abandono de la conducción puede conllevar importantes consecuencias, por lo que debemos fomentar la comunicación con el paciente y su familia.



Bibliografía

1. Martin AJ, Marottoli R, O'Neill D. Driving assessment for maintaining mobility and safety in drivers with dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013; 8: CD006222.
2. Piersma D, Fuermaier ABM, de Waard D, Davidse RJ, de Groot J, Doumen MJA, et al. Prediction of Fitness to Drive in Patients with Alzheimer's Dementia. *PLoS ONE*. 2016; 11(2): e0149566.
3. Iverson DJ, Gronseth GS, Reger MA, Classen S, Dubinsky RM, Rizzo M. Practice Parameter update: Evaluation and management of driving risk in dementia: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2010; 74(16): 1316-24.
4. Bennett JM, Chekaluk E, Batchelor J. Cognitive Test and Determining Fitness To Drive in Dementia. A Systematic Review. *Journal American Geriatrics Society*. 2016; 64(9): 1904-17.
5. Gergerich EM. Reporting Policy Regarding Drivers with Dementia. *The Gerontologist*. 2016; 56 (2): 345-56.
6. Badenes D, Cases L, Cejudo JC, Aguilar M. Valoración de la capacidad de conducción de vehículos en pacientes con diagnóstico de Deterioro Cognitivo Leve y Demencia. *Neurología*. 2008; 23(9): 575-82.
7. Barco PP, Baum CM, Ott Br, Ice S, Johnson A, Wallendorf M, et al. Driving Errors in Persons with Dementia. *J Am Geriatr Soc*. 2015; 63(7): 1373-80.
8. Yamin S, Stinchcombe A, Gagnon S. Driving Competence in Mild Dementia with Lewy Bodies: In Search of Cognitive Predictors Using Driving Simulation. *Int J Alzheimers Dis*. 2015; 2015: 806024. doi: 10.1155/2015/806024. Epub 2015 Dec 2.
9. Turk K, Dugan E. Research Breaaf: A Literature Review of Frontotemporal Dementia and Driving. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*. 2014; 29(5): 404-8.
10. Fujito R, Kamimura N, Ikeda M, Koyama A, Shimodera S, Morinobu S, et al. Comparing the driving behaviours of individuals with frontotemporal lobar degeneration and those with Alzheimer's Disease. *Psychogeriatrics*. 2016; 16(1): 27 33.
11. Real Decreto 818/2009 del 8 de mayo, por el que se aprueba el Reglamento General de Conductores. *Boletín Oficial del Estado* núm. 138, del 8 de junio de 2009, páginas 48068 a 48182 (115 págs.)
12. Protocolo de exploración medico-psicológica para centros de reconocimiento de conductores. Guía para la historia clínica. Centro de Publicaciones. Ministerio de Sanidad y Consumo. 2007.
13. Real Decreto 170/2010 del 19 de febrero, por el que se aprueba el Reglamento de centros de reconocimiento destinados a verificar las aptitudes psicofísicas de los conductores. *Boletín Oficial del Estado* núm. 54, de 3 de marzo de 2010, páginas 20695 a 20715 (21 págs.).
14. Traynor AC, Traynor V, Iverson D. An integrative review: understanding driving retirement decisions for individuals living with a dementia. *Journal of Advanced Nursing*. 2015; 71(12): 2728-40.

Con el patrocinio de:

