



# guías

oficiales  
de la Sociedad Española de Neurología

Nº 8

## Guía oficial para la práctica clínica en demencias: conceptos, criterios y recomendaciones 2009

Editores: José L. Molinuevo y Jordi Peña-Casanova

Grupo de Estudio de Neurología de la Conducta y Demencias



Sociedad Española de Neurología



THOMSON REUTERS

# guías

oficiales  
de la Sociedad Española de Neurología

Nº 8

## Guía oficial para la práctica clínica en demencias: conceptos, criterios y recomendaciones 2009

Editores: José L. Molinuevo y Jordi Peña-Casanova

Grupo de Estudio de Neurología de la Conducta y Demencias



Sociedad Española de Neurología



THOMSON REUTERS

© Sociedad Española de Neurología, 2009  
Vía Layetana, 57, pral 2ª - Barcelona, España.

Reservados todos los derechos. Queda prohibida la reproducción total o parcial de los contenidos de la presente publicación por cualquier medio, incluida la traducción, así como su tratamiento informático, sin el permiso previo y por escrito del titular del Copyright. El uso de cualquier dato o material de la presente publicación sin autorización podrá ser penalizado.

Editado por: Prous Science, S.A.U., empresa del grupo Thomson Reuters  
Provença 388 - 08025 Barcelona

Depósito legal: NA-1355/2009  
ISBN: 978-84-8124-262-1

## RELACIÓN DE AUTORES

### Editores

José Luis Molinuevo Guix  
Unidad de Alzheimer y Otros Trastornos  
Cognitivos  
Servicio de Neurología - ICN  
Hospital Clínic Universitari de Barcelona

Jordi Peña Casanova  
Sección de Neurología de la Conducta y  
Demencias  
Servicio de Neurología,  
Hospital del Mar (IMIM), Barcelona

### Autores

Román Alberca Serrano  
Servicio de Neurología - Unidad de  
Alteraciones de la Memoria y  
Enfermedad de Alzheimer  
Hospital Universitario Virgen del Rocío  
Sevilla

Guillermo Amer Ferrer  
Neurología cognitiva y de la conducta  
Servicio de Neurología  
Hospital Universitario Son Dureta  
Palma de Mallorca

Carmen Antúnez Almagro  
Unidad de Demencias  
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca  
Murcia

Miquel Baquero Toledo  
Servicio de Neurología  
Hospital Universitario La Fe  
Valencia

Mercè Boada Rovira  
Fundación ACE  
Institut Català de Neurociències Aplicades  
Barcelona

Hermenegildo José Bueno Perdomo  
Unidad de Demencias  
Hospital Universitario Ntra. Sra. de  
Candelaria  
Santa Cruz de Tenerife

Jesús Cacho Gutiérrez  
Servicio de Neurología  
Hospital Universitario de Salamanca

Teresa Calatayud Noguera  
Servicio de Neurología  
Hospital Universitario Central de Asturias  
Oviedo

Jaume Campdelacreu Fumadó  
Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de  
las Demencias  
Servicio de Neurología  
Hospital Universitario de Bellvitge  
L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona)

Cristóbal Carnero Pardo  
Sección de Neurología  
Hospital Universitario Virgen de las  
Nieves  
Granada

Ignacio Casado Naranjo  
Sección de Neurología  
Complejo Hospitalario de Cáceres

José Luis Dobato Ayuso  
Unidad de Investigación del Proyecto  
Alzheimer  
Fundación CIEN - Fundación Reina Sofía  
Instituto de Salud Carlos III  
Madrid

Sara Fernández Guinea  
Departamento de Psicología Básica II  
(Procesos Cognitivos)  
Facultad de Psicología  
Universidad Complutense de Madrid

Ana Frank García  
Servicio de Neurología  
Hospital Universitario La Paz  
Universidad Autónoma de Madrid

Rocío García-Ramos García  
Unidad de Estudio de Movimientos  
Anormales  
Instituto de Neurociencias - Servicio de  
Neurología  
Hospital Clínico Universitario San Carlos  
Madrid

Dr. Guillermo García Ribas  
Servicio de Neurología  
Hospital Ramón y Cajal  
Madrid

Justo García de Yébenes  
Servicio de Neurología  
Hospital Ramón y Cajal  
Madrid

Jordi Gascón Bayarri  
Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de  
las Demencias  
Servicio de Neurología  
Hospital Universitario de Bellvitge  
L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona)

José Luis González Gutiérrez  
Unidad de Estudio de la Cognición y de  
la Conducta  
Instituto de Neurociencias - Servicio de  
Neurología  
Hospital Clínico Universitario San Carlos  
Madrid

Pedro Guardado Santervás  
Unidad de Neurología  
Complejo Hospitalario Torrecárdenas  
Almería

Isabel Hernández Ruiz  
Unidad de Diagnóstico de Trastornos  
Cognitivos y de la Conducta  
Fundación ACE  
Institut Català de Neurociències  
Aplicades  
Barcelona

Pedro Enrique Jiménez Caballero  
Neurólogo - Unidad de Diagnóstico y  
Tratamiento de Demencias  
Hospital Virgen de la Salud  
Toledo

Adolfo Jiménez Huete  
Servicio de Neurología  
Hospital Ruber Internacional  
Madrid



José Pablo Lara Muñoz  
Facultad de Medicina  
Universidad de Málaga

Albert Lladó Plarrumani  
Unidad de Alzheimer y otros trastornos  
cognitivos  
Instituto de Neurociencias  
Hospital Clínic Universitari de Barcelona

Marcos Llanero Luque  
Centro de Prevención del Deterioro  
Cognitivo  
Ayuntamiento de Madrid

Alberto Lleó Bisa  
Servicio de Neurología  
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau  
Barcelona

Secundino López Pousa  
Unidad de Valoración de la Memoria y  
las Demencias  
Hospital Santa Caterina - Institut  
d'Assistència Sanitària de Girona

José López Sendón  
Servicio de Neurología  
Hospital Ramón y Cajal  
Madrid

María Sagrario Manzano Palomo  
Unidad de Estudio de la Cognición y de  
la Conducta  
Instituto de Neurociencias - Servicio de  
Neurología  
Hospital Clínico Universitario San Carlos  
Madrid

Pablo Martínez Lage  
Fundación ACE  
Institut Català de Neurociències  
Aplicades  
Barcelona

M<sup>a</sup> Dolores Martínez Lozano  
Unidad de Memoria y Demencias  
Hospital La Magdalena  
Castellón

Manuel Menéndez González  
Unidad de Neurología  
Hospital Álvarez-Buylla  
Mieres (Asturias)

Jaume Morera Guitart  
Unidad de Neurología de la Conducta y  
Demencias  
Hospital San Vicente  
San Vicente del Raspeig (Alicante)

Rubén Muñiz Schwochert  
Fundación Maria Wolff  
Madrid

Javier Olazarán Rodríguez  
Unidad de Investigación del Proyecto  
Alzheimer  
Fundación CIEN - Fundación Reina Sofía  
Instituto de Salud Carlos III  
Madrid

Miguel Ángel Ponce Villares  
Sección de Neurología  
Hospital Río Carrión  
Palencia

Ramón Reñé Ramírez  
Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de  
las Demencias  
Servicio de Neurología  
Hospital Universitario de Bellvitge  
L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona)

Norberto Rodríguez Espinosa  
Servicio de Neurología  
Hospital Universitario Ntra. Sra. de  
Candelaria  
Santa Cruz de Tenerife

José Rojo Aladro  
Servicio de Neurología  
Hospital Universitario de Canarias  
Santa Cruz de Tenerife

José María Ruiz Sánchez de León  
Centro de Prevención del Deterioro  
Cognitivo  
Ayuntamiento de Madrid

Raquel Sánchez Valle  
Unidad de Alzheimer y otros trastornos  
cognitivos  
Instituto de Neurociencias  
Hospital Clínic Universitari de Barcelona

Carmen Terrón Cuadrado  
Departamento de Neurología  
Sanatorio del Rosario - Hospital de La  
Zarzuela  
Madrid

Eduardo Torrealba Fernández  
Consulta Monográfica de Demencia  
Servicio de Neurología  
Hospital Universitario Dr. Negrín  
Las Palmas de Gran Canaria

Meritxell Valentí Soler  
Servicio de Neurología - Unidad de  
Trastornos Cognitivos  
Hospital Universitario La Paz  
Universidad Autónoma de Madrid

Félix Viñuela Fernández  
Servicio de Neurología  
Hospital Universitario Virgen Macarena  
Sevilla

## NOTA DE LOS EDITORES

Apreciados colegas:

Tenemos el honor de presentaros la primera guía basada en la evidencia científica del Grupo de Estudio de Neurología de la Conducta y Demencias de la Sociedad Española de Neurología. En primer lugar, queremos expresar nuestro agradecimiento y reconocimiento a todas las personas que se han implicado en el desarrollo de esta obra: autores, patrocinadores, editorial y aquellos miembros del grupo que sembraron el camino con su esfuerzo durante la génesis de las primeras guías. Asimismo, queremos resaltar el esfuerzo y la convicción manifestada por algunos miembros del grupo, sin cuyo impulso inicial esta guía no sería una realidad. A su vez, sentimos que en algún caso las aportaciones no queden suficientemente reflejadas por motivos de espacio y coordinación de la versión final.

Si miramos hacia atrás, las ediciones previas (2000 y 2003) fueron guías basadas en el consenso de expertos. Esta aproximación, aunque fue pionera y tiene un indudable interés, tenía obvias limitaciones. En la presente edición, y fruto de numerosas circunstancias, se tomó la decisión de realizar la primera guía basada en evidencia científica, lo cual, aunque parezca paradójico, también presenta sus limitaciones. Ciertamente el desarrollo de la presente guía ha comportado una serie de dificultades diferentes a las que tuvimos que afrontar en el desarrollo de las previas. Tras un esfuerzo y trabajo considerable por parte de todos los autores, el documento final constituye una fuente de orientación basada en la evidencia para navegar por el difícil y complicado laberinto del deterioro cognitivo y las demencias.

La guía está estructurada siguiendo prácticamente el mismo índice que las anteriores, con la idea de mantener una continuidad. Cada capítulo, además de una descripción de la enfermedad, presenta el grado de evidencia existente vinculado con su diagnóstico y su tratamiento y finaliza con unas recomendaciones. En el caso de la enfermedad de Alzheimer, existe cierto grado de duplicación de la información, pues se aborda brevemente el tratamiento farmacológico en el capítulo dedicado a la enfermedad y parte de esta información se repite en el destinado al tratamiento. Pese a ello, se ha intentado realizar una guía ágil y que permita la adquisición rápida de información relevante. Debemos reconocer, no

obstante, que algunos capítulos han quedado un poco más largos de lo que era nuestro deseo inicial. Desde un punto de vista más metodológico, para la búsqueda de la evidencia se utilizaron revistas indexadas y sujetas a revisión de expertos externa (*peer review*) fundamentalmente a través de las bases Medline y Cochrane. El límite de la búsqueda fue el 30 de abril de 2008. Los niveles de evidencia se aplicaron siguiendo la normativa de la Sociedad Española de Neurología.

El conocimiento sobre las demencias se incrementa continuamente y por este motivo ciertas ideas y afirmaciones reflejadas en estas guías pueden quedar obsoletas en poco tiempo. Así es la realidad. Consecuentemente, se plantea un continuo reto de actualización por parte de clínicos e investigadores. Además, la responsabilidad final de las decisiones –diagnóstico, indicación de pruebas, prescripción de fármacos, etc.– siempre está en las manos del médico. Una guía es un documento genérico, con sus aportaciones y sus limitaciones, inserto en un momento determinado del proceso del desarrollo de la ciencia. Recordemos finalmente que en todo proceso médico y humano se deben considerar siempre los valores éticos como un componente más –en ocasiones fundamental– en la toma de decisiones.

Es probable que, tras esta experiencia y con la idea de seguir avanzando, cuando sea necesario editar la próxima guía nos planteemos realizar un trabajo aún más completo: una guía basada en la evidencia y el consenso.

JOSÉ L. MOLINUEVO  
JORDI PEÑA-CASANOVA

## ÍNDICE

<b>CAPÍTULO 1</b>	Criterios para el diagnóstico del síndrome de demencia ..	1
<b>CAPÍTULO 2</b>	Diagnóstico diferencial del síndrome de demencia.....	9
<b>CAPÍTULO 3</b>	Deterioro cognitivo ligero .....	15
<b>CAPÍTULO 4</b>	Epidemiología y factores de riesgo .....	23
<b>CAPÍTULO 5</b>	Clasificación .....	51
<b>CAPÍTULO 6</b>	Enfermedad de Alzheimer .....	61
<b>CAPÍTULO 7</b>	Demencia con cuerpos de Lewy .....	87
<b>CAPÍTULO 8</b>	Enfermedad de Parkinson: demencia y trastornos cognitivos conductuales asociados.....	101
<b>CAPÍTULO 9</b>	Degeneración lobular frontotemporal.....	117
<b>CAPÍTULO 10</b>	Degeneración corticobasal.....	133
<b>CAPÍTULO 11</b>	Parálisis supranuclear progresiva.....	143
<b>CAPÍTULO 12</b>	Atrofia multisistémica .....	155
<b>CAPÍTULO 13</b>	Enfermedad de Huntington .....	169
<b>CAPÍTULO 14</b>	Enfermedades priónicas.....	193
<b>CAPÍTULO 15</b>	Demencias metabólicas y carenciales.....	223
<b>CAPÍTULO 16</b>	Demencia vascular .....	243
<b>CAPÍTULO 17</b>	Demencias de origen infeccioso .....	279

# guía

<b>CAPÍTULO 18</b>	Demencia postraumática .....	303
<b>CAPÍTULO 19</b>	Evaluación clínica de las demencias .....	311
<b>CAPÍTULO 20</b>	Test neuropsicológicos en la evaluación de la demencia .....	319
<b>CAPÍTULO 21</b>	Marcadores diagnósticos en demencias degenerativas: pruebas de neuroimagen y laboratorio .....	337
<b>CAPÍTULO 22</b>	Asesoramiento genético en demencias .....	355
<b>CAPÍTULO 23</b>	Centros de día.....	369
<b>CAPÍTULO 24</b>	Unidades de demencia.....	379
<b>CAPÍTULO 25</b>	Tratamiento no farmacológico .....	399
<b>CAPÍTULO 26</b>	Tratamiento farmacológico de los síntomas cognitivos y los síntomas conductuales y psicológicos .....	417
<b>CAPÍTULO 27</b>	Bioética y demencia .....	451

# CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME DE DEMENCIA

F. Viñuela Fernández y J. Olazarán Rodríguez

La demencia es un síndrome clínico que se caracteriza por un déficit cognitivo que representa una pérdida respecto a un nivel previo y que interfiere de forma significativa con el rendimiento social u ocupacional. La demencia, además, suele conllevar cambios en la personalidad y la conducta.

Alrededor del 1,5% de las personas de 65 a 69 años padece demencia, prevalencia que aumenta exponencialmente con la edad (16-25% en los mayores de 85 años). Las causas más frecuentes son las enfermedades neurodegenerativas (enfermedad de Alzheimer, demencia con cuerpos de Lewy, degeneración lobular frontotemporal) y la enfermedad vascular cerebral (1). A pesar de los avances en el conocimiento de los marcadores biológicos, el diagnóstico de la demencia sigue siendo clínico, y éste se mantiene como el método estándar tanto en la actividad asistencial como en la investigación. Los criterios más utilizados para el diagnóstico de la demencia son los del DSM-IV-TR (4ª edición, texto revisado, del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales) (2) y los de la CIE-10 (10ª revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades Mentales y de la Conducta de la Organización Mundial de la Salud) (3). Estos criterios han demostrado, en estudios de cohorte y transversales, tener una elevada concordancia con respecto a los marcadores histopatológicos de la enfermedad de Alzheimer (sensibilidad del 81% y especificidad del 70%) (4) (nivel de evidencia II).

### **Criterios diagnósticos de demencia del DSM-IV-TR**

Según este código, una demencia se caracteriza por el desarrollo de múltiples déficits cognitivos, incluido el deterioro de la memoria, que se deben a los efectos fisiológicos directos de una enfermedad médica, a los efectos persistentes de una sustancia o a múltiples causas. Los criterios diagnósticos del DSM-IV-TR coinciden con la versión anterior del manual (DSM-IV) (Tabla 1).

Se requiere que el deterioro de la memoria sea el síntoma más precoz y prominente. Las personas afectadas tienen deteriorada la capacidad para aprender información nueva y olvidan el material aprendido previamente.

El deterioro del lenguaje puede manifestarse por dificultades en la pronunciación de nombres de sujetos y objetos. El lenguaje puede ser vago o vacío, con cir-

TABLA 1. Criterios diagnósticos de demencia del DSM-IV-TR (1).

<p><b>Criterio A</b> Desarrollo de déficits cognitivos múltiples que se manifiestan por:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Alteración de la memoria (alteración de la capacidad de aprender nueva información o recordar información previamente aprendida).</li> <li>2. Una o más de las siguientes alteraciones cognitivas:             <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Afasia</li> <li>b) Apraxia</li> <li>c) Agnosia</li> <li>d) Alteración de la función ejecutiva (capacidad para el pensamiento abstracto y para planificar, iniciar, secuenciar, monitorizar y detener un comportamiento complejo).</li> </ol> </li> </ol> <p><b>Criterio B</b> Los defectos cognitivos de los criterios A1 y A2 han de ser lo suficientemente graves como para ocasionar un deterioro significativo de la actividad social o laboral y deben representar un déficit respecto a un nivel previo.</p>
--

cunloquios y uso de términos de referencia indeterminada como “cosa” y “ello”. Pueden estar deterioradas tanto la comprensión del lenguaje hablado y escrito como la repetición.

Las personas con demencia pueden presentar apraxia (deterioro de la capacidad de ejecución de las actividades motoras, a pesar de que las capacidades motoras, la función sensorial y la comprensión de la tarea están intactas). La capacidad de utilizar objetos podría verse alterada (por ejemplo, usar un cepillo para peinarse), así como la actividad para realizar actos motores conocidos (decir adiós con la mano).

En la demencia también puede aparecer agnosia (fallos en el reconocimiento o en la identificación de objetos o personas, a pesar de que la función sensorial está intacta). Puede llegar a no reconocer a sus familiares o incluso su propia imagen en el espejo.

La alteración de la función ejecutiva es una manifestación habitual al inicio de la demencia. Esta capacidad permite el desarrollo de un pensamiento abstracto, así como planificar, iniciar, secuenciar, monitorizar y detener un comportamiento complejo.



Los déficits mencionados deben ocasionar un deterioro significativo de la actividad laboral o social habitual (ir al trabajo, ir de compras, vestirse, asearse, manejar temas económicos y otras actividades de la vida diaria). El grado de deterioro funcional es altamente dependiente del marco social del sujeto.

El diagnóstico de demencia no debe hacerse si los déficits aparecen exclusivamente en el transcurso de un delirium. Sin embargo, el delirium puede coexistir con una demencia previa; en tal caso se realizarán los dos diagnósticos (véase el capítulo 2 de esta guías).

## Criterios diagnósticos de demencia de la CIE-10

Estos criterios, que se resumen en la Tabla 2, son de uso menos frecuente en la práctica clínica.

TABLA 2. Criterios diagnósticos de demencia de la CIE-10 (2).

Criterio G1	Existencia de pruebas de los siguientes síntomas: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Deterioro de la memoria:           <ul style="list-style-type: none"> <li>Alteración de la capacidad de registrar, almacenar y recuperar información nueva.</li> <li>Pérdida de contenidos de la memoria relativos a la familia o al pasado.</li> <li>Especificar gravedad del deterioro: leve (umbral para el diagnóstico, implica interferencia con los rendimientos y actividades de la vida diaria), moderado o grave.</li> </ul> </li> <li>2. Déficit en otras habilidades cognitivas caracterizado por un deterioro en el juicio y el pensamiento, tales como la planificación y organización, y en el procesamiento general de la información (verificar relación del deterioro con un nivel alto previo de funcionamiento):           <ul style="list-style-type: none"> <li>Reducción en el flujo de ideas.</li> <li>Dificultad para prestar atención a más de un estímulo a la vez.</li> <li>Dificultad para cambiar el foco de atención.</li> <li>Especificar gravedad del deterioro: leve (umbral para el diagnóstico, implica interferencia con los rendimientos y actividades de la vida diaria), moderado o grave.</li> </ul> </li> </ol>
Criterio G2	Conciencia clara. Posibilidad de la superposición delirium/demencia.
Criterio G3	Deterioro del control emocional, motivación o un cambio en el comportamiento social manifestado al menos por una de las siguientes conductas: labilidad emocional, irritabilidad, apatía o embrutecimiento en el comportamiento social.
Criterio G4	Síntomas del criterio G1 presentes al menos durante seis meses.

TABLA 3. Notas comunes en las definiciones de demencia (DSM-IV-TR y CIE-10).

1. Deterioro de la memoria acompañado de una disminución de otras capacidades cognitivas.
2. Los déficits han de representar una merma respecto al nivel previo de actividad del individuo.
3. Deterioro en el funcionamiento habitual de la persona.
4. Importancia otorgada al contexto social, a los datos proporcionados por informadores y al uso de pruebas estandarizadas.
5. Imposibilidad de hacer el diagnóstico de demencia cuando los déficits aparecen exclusivamente en el transcurso de un estado confusional agudo (delirium).
6. Posibilidad de realizar un doble diagnóstico cuando aparezca un delirium superpuesto a una demencia.

En las Tablas 3 y 4 se sintetizan los aspectos comunes y distintivos en las definiciones de demencia de DSM-IV-TR y CIE-10.

## Comentarios

La fiabilidad del diagnóstico de demencia con respecto a la anatomía patológica aumenta al utilizar criterios estandarizados, como los del DSM-IV-TR y CIE-10 (4) (nivel de evidencia II).

TABLA 4. Notas distintivas en las definiciones de demencia (DSM-IV-TR y CIE-10).

### Criterios CIE-10

Están más orientados al estudio epidemiológico y a la investigación.

Son en general más estrictos que los del DSM-IV-TR en:

- 2.1 Duración mínima de la alteración (seis meses).
- 2.2 Los déficits adicionales se limitan a la capacidad de juicio y pensamiento, así como al procesamiento general de la información.
- 2.3 Debe acompañarse de una reducción del control emocional o de la motivación o un cambio en el comportamiento social.

### Criterios DSM-IV-TR

Son más abiertos y más orientados al diagnóstico clínico.



El empleo de las categorías ligera, moderada y grave para graduar la intensidad de la demencia mejora también el acuerdo diagnóstico, siempre que dichos grados estén definidos (5) (nivel de evidencia IV).

### Recomendación

El diagnóstico de demencia sólo debe establecerse tras obtener una historia clínica completa a partir del paciente (especialmente para la valoración cognitiva, conductual y emocional) y de un familiar o allegado. Debe indagarse sistemáticamente la cronología de los síntomas, la historia previa, tanto médica como psiquiátrica, la medicación (actual y previa), el consumo de alcohol o tóxicos, los antecedentes familiares, los cambios cognitivos, de personalidad y de conducta, y los cambios en la capacidad para realizar las actividades de la vida diaria (9) (nivel de evidencia IV, grado de recomendación C).

El deterioro de la memoria debería tener el mismo peso diagnóstico que el déficit en cualquiera de las otras funciones superiores, incluyendo los cambios en la personalidad y en la conducta, para poder así aumentar la sensibilidad en la detección de las demencias distintas a la enfermedad de Alzheimer (nivel de evidencia IV, grado de recomendación C).

Hay diversos test cognitivos breves estandarizados, de los cuales el más utilizado es el Mini-Mental State Examination de Folstein (10). Estas herramientas son útiles en el cribado o como parte de la evaluación cognitiva inicial del paciente con sospecha de demencia (11-14) (nivel de evidencia II, grado de recomendación B). Los test cognitivos breves dependen del nivel educativo y su utilidad es menor en la demencia ligera, la depresión, el déficit neurosensorial y otras situaciones (15). En la práctica clínica, los puntos de corte publicados no deben determinar el diagnóstico (16) (nivel de evidencia II, grado de recomendación B).

El diagnóstico de demencia resulta especialmente difícil en los estadios iniciales y cuando coexiste un trastorno afectivo. En estas situaciones, una valoración neuropsicológica o neuroconductual formal más exhaustiva es especialmente útil (11, 12). Esta valoración puede incluir baterías intermedias o amplias para las que se disponga de datos normativos (por ejemplo, test de los 7 minutos, test Barcelona) (17, 18) (nivel de evidencia II, grado de recomendación B).

Las escalas de actividades de la vida diaria (AVD) que se administran al cuidador, como el test del informador (19), la escala Bayer de AVD (20) o el cuestionario de actividades instrumentales (21), son también útiles para el diagnóstico de la demencia ligera (nivel de evidencia II, grado de recomendación B).

Es recomendable completar la valoración cognitiva y funcional con escalas conductuales como el inventario neuropsiquiátrico (NPI) (22) y escalas globales, como la escala de deterioro global (GDS) y la de estandarización clínica de la demencia (CDR) (23, 24) (nivel de evidencia IV).

Estas recomendaciones se sintetizan en la propuesta de criterios diagnósticos de demencias del Grupo de Estudio de Neurología de la Conducta y Demencias (GENCD) de la SEN (Tabla 5).

TABLA 5. Propuesta de definición de demencia del Grupo de Estudio de Neurología de la Conducta y Demencias (GENCD) de la SEN.

1. Alteración adquirida y persistente en al menos dos de las siguientes esferas:

- Memoria
- Lenguaje
- Función visuoespacial
- Función ejecutiva
- Conducta (no explicable por déficit cognitivo)

2. Con una intensidad suficiente como para interferir con las actividades habituales del sujeto.

3. En ausencia de alteración del nivel de conciencia.

Se aconseja:

- Verificar la pérdida de capacidades cognitivas y funcionales mediante un informador fiable
- Sustentar el diagnóstico en una evaluación neuropsicológica formal, preferiblemente longitudinal, realizada mediante test validados estandarizados para la edad y el nivel educativo

Los criterios para el diagnóstico clínico del DSM-IV-TR y la CIE-10 son apropiados para la demencia de la enfermedad de Alzheimer, en la que la memoria suele verse afectada en los estadios clínicos iniciales, pero no son apropiados para otras demencias, incluyendo la demencia vascular (6), la demencia frontotemporal (7) y la demencia con cuerpos de Lewy (8), en las que la memoria no suele estar especialmente alterada (nivel de evidencia IV).

## Bibliografía

1. Barker WW, Luis CA, Kashuba A, Luis M, Harwood DG, Loewenstein D, et al. Relative frequencies of Alzheimer disease, Lewy body, vascular and frontotemporal dementia, and hippocampal sclerosis in the State of Florida Brain Bank. *Alzheimer Dis Assoc* 2002; 16: 203-212.
2. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4<sup>th</sup> ed., text revision) DSM-IV-TR. Washington DC: American Psychiatric Association; 2000.
3. World Health Organization. *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical descriptions and Diagnostic Guidelines*. Geneva: WHO; 1992.
4. Knopman DS, DeKorsky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N, et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review).



- Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56: 1143-1153.
5. Del Ser Quijano T, Peña-Casanova J. Evaluación neuropsicológica y funcional de la demencia. Barcelona: J.R. Prous Editores, S.A; 1994. p. 225.
  6. O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B, Roman G, Sawada T, Pantoni L, et al. Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurol* 2003; 2: 89-98.
  7. 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; 51:1546-1554.
  8. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 2005; 65:1863-1872.
  9. National Collaborating Centre for Mental Health. Dementia: a NICE-SCIE guideline on supporting people with dementia and their carers in health and social care. National Clinical Practice Guideline Number 42. Leicester: The British Psychological Society and Gaskell; 2007.
  10. Folstein MF, Folstein SE, Mc Hugh PR. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatric Res* 1975; 12: 189-198.
  11. Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG, Cummings JL, DeKosky ST. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56: 1133-1142.
  12. Feldman HH, Jacova C, Robillard A, Garcia A, Chow T, Borrie M, et al. Diagnosis and treatment of dementia: 2. Diagnosis. *CMAJ* 2008; 178: 825-836.
  13. Carnero-Pardo C, Gurpegui M, Sanchez-Cantalejo E, Frank A, Mola S, Barquero MS, et al. Diagnostic accuracy of the Eurotest for dementia: a naturalistic, multicenter phase II study. *BMC Neurol* 2006;6:15.
  14. Carnero Pardo C, Sáez-Zea C, Montiel Navarro L, Del Sazo P, Fera Vilar I, Pérez Navarro MJ, et al. Precisión diagnóstica del test de las fotos para el deterioro cognitivo y la demencia. *Neurología* 2007; 22: 860-869.
  15. Orrel M, Howard R, Payne A, et al. Differentiation between organic and functional psychiatric illness in the elderly: an evaluation of four cognitive test. *Int J Geriatr Psychiatry* 1992; 7: 263-275.

16. White N, Scott A, Woods RT, et al. The limited utility of the minimal state examination in screening people over the age of 75 years for dementia in primary care. *Br J Psychiatry* 2002; 52: 1002-1003.
17. Del Ser T, Sánchez-Sánchez F, García de Yébenes MJ, Otero A, Muñoz DG. Validation of the seven-minute screen neurocognitive battery for the diagnosis of dementia in a Spanish population-based sample. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006; 22: 454-464.
18. Peña-Casanova J, Guardia J, Bertrán-Serra I, Manero RM, Jarne A. Versión abreviada del test Barcelona (I): subtests y perfiles normales. *Neurología* 1997; 12: 99-111.
19. Jorm AF, Jacom PA. The Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE): socio-demographic correlates, reliability, validity and some norms. *Psychol Med* 1989; 19: 1015-1022.
20. Erzigkeit H, Lehfeld H, Peña-Casanova J, Bieber F, Yekrangji-Hartmann C, Rupp M, et al. The Bayer-Activities of Daily Living Scale (B-ADL): results from a validation study in three European countries. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2001; 12: 348-358
21. Olazarán J, Mouronte P, Bermejo F. Validez clínica de dos escalas de actividades instrumentales en la enfermedad de Alzheimer. *Neurología* 2005; 20: 395-401.
22. Vilalta-Franch J, Lozano-Gallego M, Hernández-Ferrándiz M, Llinàs-Reglà J, López-Pousa S, López OL. Neuropsychiatric inventory. Propiedades psicométricas de su adaptación al español. *Rev Neurol* 1999; 29: 15-19.
23. Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry* 1982; 139: 1136-1139.
24. Hughes CP, Berg L, Danzinger WL, et al. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry* 1982; 140: 566-572.

## CAPÍTULO 2

### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL SÍNDROME DE DEMENCIA

J. Olazarán Rodríguez, F. Viñuela Fernández y M. Boada Rovira

#### Diagnóstico diferencial sindrómico

Ante una sospecha de demencia, debe considerarse la posibilidad de otros síndromes neuroconductuales básicos, no necesariamente excluyentes: el síndrome confusional agudo, el síndrome neuroconductual focal, las alteraciones cognitivas ligeras que no alcanzan el rango de la demencia, los trastornos del estado de ánimo y el retraso mental. La importancia de la identificación de uno o más síndromes primarios viene dada por las diferencias etiológicas y pronósticas, que condicionan una aproximación diagnóstica y un tratamiento diferentes (Tabla 1).

TABLA 1. Diagnóstico diferencial sindrómico de la demencia.

Síndrome	Principales rasgos distintivos	Comentarios
Síndrome confusional agudo (delirium)	Nivel de conciencia alterado, curso agudo o subagudo	Potencialmente reversible, urgencia médica
Síndrome neuroconductual focal	Alteración prominente de una sola área cognitiva (afasia, amnesia, etc.) o conductual	Valor localizador, interés teórico, rehabilitable
Alteraciones cognitivas que no alcanzan el rango de demencia	Los déficits no interfieren significativamente con las actividades habituales	Pródromos de la demencia
Trastorno del estado de ánimo y/o de ansiedad	Humor triste, aplanamiento afectivo, ansiedad y otras manifestaciones psicológicas y conductuales	Puede coexistir con la demencia
Retraso mental	Falta de adquisiciones, no existe un nivel superior previo	Detección y estimulación precoces

#### Comentarios

El diagnóstico diferencial sindrómico de la demencia se realiza mediante la valoración clínica individualizada, que consta de una anamnesis (preferiblemente

# guía

con las aportaciones del paciente y de un informador), una exploración física y una exploración neuroconductual que incluye la valoración cognitiva, funcional y de las posibles alteraciones psicológicas y conductuales.

Los síndromes básicos antes reseñados pueden sucederse, solaparse (por ejemplo, depresión y demencia) o interactuar de forma compleja (por ejemplo, un síndrome confusional agudo puede desenmascarar una alteración cognitiva previa).

La demencia suele verse precedida por un trastorno cognitivo que no alcanza el rango de demencia, que generalmente se presenta como una alteración en la memoria y en alguna otra área neuroconductual de años de evolución. Cualquiera de los otros síndromes puede preceder o asociarse a una demencia (por ejemplo, demencia tras afasia progresiva).

La distinción entre el síndrome focal y la demencia es discutible desde un punto de vista teórico, dado que no existe separación neta entre las distintas funciones neuroconductuales y que en ambos síndromes el déficit interfiere con las actividades habituales.

Se ha establecido por acuerdo que, para el diagnóstico de retraso mental, el fallo en la adquisición de hitos ha de ocurrir antes de los 18 años, pero no debe olvidarse que cualquier otro síndrome neuroconductual puede añadirse a un retraso, objetivándose entonces un empeoramiento de las capacidades previas (por ejemplo, demencia en el síndrome de Down).

Por su elevada frecuencia y por sus implicaciones prácticas, la diferenciación del síndrome confusional agudo y del trastorno de depresión y/o ansiedad respecto de la demencia son cuestiones especialmente relevantes. Algunas características clínicas extraídas de la anamnesis y de la exploración son útiles para distinguir entre estos síndromes (Tablas 2 y 3) (nivel de evidencia IV). El síndrome confusional agudo se debe generalmente a trastornos sistémicos, agentes tóxicos o una mezcla de estos factores, si bien la edad avanzada y el daño cerebral previo son factores predisponentes (Tabla 4). El tratamiento del síndrome confusional debe dirigirse hacia la erradicación de la causa, el mantenimiento de las funciones vitales y el alivio sintomático. La depresión y la ansiedad tienen tratamiento farmacológico y no farmacológico específico.



TABLA 2. Síndrome confusional agudo frente a demencia: rasgos clínicos distintivos (nivel de evidencia IV).

Síndrome confusional agudo (delirium)	Demencia
Fecha de inicio determinada, instauración en horas o días	Inicio gradual que no puede fecharse, meses o años de evolución
Nivel de conciencia cambiante, en general disminuido, a veces aumentado (hiperalerta)	El nivel de conciencia no está alterado, excepto en situación terminal
Se reduce la capacidad de dirigir o mantener la atención	La atención no está especialmente alterada
Desorientación temporoespacial temprana	Desorientación tardía, tras meses o años de evolución
Alteraciones fisiológicas (temblor, taquicardia, aumento de la sudoración, cambios térmicos) y perceptivas (alucinaciones visuales) frecuentes	Alteraciones fisiológicas y perceptivas menos frecuentes
Cambios psicomotores importantes (hiper y/o hipoactividad)	Cambios psicomotores generalmente tardíos (a no ser que se asocie ansiedad o depresión)
Variabilidad de un momento a otro, o de hora en hora, a lo largo del día y de la noche	Mucho más estable, excepto si se superpone un delirium

### Recomendaciones

Siempre que no haya otra prioridad en el manejo del paciente, el diagnóstico de la demencia debe confirmarse y tipificarse mediante una exploración neuropsicológica amplia y formal que incluya las funciones cognitivas, las actividades de la vida diaria, la afectividad y el resto de manifestaciones psicológicas y conductuales. La utilidad de la exploración neuropsicológica formal ha sido especialmente demostrada en el diagnóstico de los distintos síndromes neuroconductuales focales, de la demencia, de la depresión y de las alteraciones cognitivas que no alcanzan el rango de la demencia (grado de recomendación A). La tipificación del síndrome (por ejemplo, síndrome amnésico con defecto prominente en la recuperación) ofrece ayuda adicional para la aproximación etiológica y el tratamiento (grado de recomendación A).

Debe mantenerse la distinción entre el síndrome neuroconductual focal y la demencia, por sus implicaciones etiológicas y terapéuticas (grado de recomendación A)

TABLA 3. Depresión frente a demencia: rasgos clínicos distintivos (nivel de evidencia IV).

Depresión	Demencia
Antecedentes personales o familiares de depresión	Ausencia de antecedentes de depresión
Comienzo agudo o subagudo, bien determinado, curso variable	Inicio gradual que no puede fecharse, meses o años de evolución, curso progresivo
Humor triste, llanto, anhedonia, pérdida de apetito, insomnio, con escasas fluctuaciones	Ánimo normal, ligeramente hipertímico o fácilmente cambiante (irritabilidad)
El paciente destaca y detalla sus discapacidades (en particular la “pérdida de memoria”); el informador relativiza los déficits	Quejas más vagas; justifica, minimiza, oculta o niega sus discapacidades; con frecuencia no es consciente del trastorno cognitivo; el informador toma la iniciativa
Lentitud psicomotora (salvo si asocia ansiedad), impersistencia en tareas cognitivas simples	Mínimos cambios motores o atencionales en las fases iniciales
Falta de motivación durante la exploración; respuestas tipo “no sé”, “no puedo”; rendimiento incongruente ante tareas relacionadas o de similar dificultad; se muestra angustiado ante sus pérdidas	Esfuerzo y deseo de colaborar; signo del “giro de la cabeza” (hacia el acompañante); rendimiento congruente; no reacciona tanto ante sus pérdidas
La memoria de hechos recientes y remotos se ve igualmente afectada	Peor en la memoria de hechos recientes
Fallos en el registro y en el recuerdo diferido, que mejoran con ayuda (p. ej., motivación, pistas semánticas)	Registro normal; el recuerdo diferido apenas mejora con ayuda

Los test breves de estado mental, como el minexamen del estado mental) y otras escalas funcionales, afectivas o conductuales breves (por ejemplo, el cuestionario de actividades instrumentales, el test del informador, la escala de depresión geriátrica o el cuestionario neuropsiquiátrico) son también útiles para distinguir entre los distintos síndromes neuroconductuales (nivel de evidencia II-IV).



TABLA 4. Causas más frecuentes del síndrome confusional agudo.

<b>Degenerativas</b>	Demencias complicadas por infección, deshidratación, anoxia, etc.
<b>Lesiones invasivas</b>	Tumores cerebrales, hematomas subdurales, abscesos cerebrales. Neoplasias sistémicas.
<b>Traumatismos</b>	Lesiones diversas del SNC, primarias o secundarias. Heridas craneales. Quemaduras. Cirugía y anestesia.
<b>Infecciones</b>	Neumonía. Bacteriemia. Septicemia. Encefalitis, meningitis, sífilis meningovascular subaguda, endocarditis, enfermedades exantemáticas, infecciones estreptocócicas, gripe. Infecciones urinarias.
<b>Vasculares</b>	Trombosis o embolias cerebrales, hemorragia subaracnoidea, encefalopatía hipertensiva y lupus eritematoso sistémico. Infarto de miocardio. Embolia pulmonar. Arritmias cardíacas.
<b>Epilepsias</b>	Crisis psicomotoras, estados de pequeño mal y estados postictales.
<b>Metabólicas</b>	Uremia, hepatopatías, alteraciones electrolíticas, alcalosis, acidosis, hipercapnia, efectos a distancia de determinados carcinomas y porfiria.
<b>Endocrinológicas</b>	Crisis hipertiroideas, mixedema, crisis Addisonianas, hipopituitarismo, hipoparatiroidismo e hiperparatiroidismo, precoma diabético, hipoglucemia.
<b>Tóxicas</b>	Encefalopatías alcohólicas, intoxicaciones por drogas o fármacos. Intoxicaciones por plomo, arsénico, compuestos mercuriales y disulfuro carbónico.
<b>Anóxicas</b>	Bronconeumonía, insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias cardíacas, infarto de miocardio subclínico, hemorragia asintomática, intoxicación por CO y post-anestesia.
<b>Déficit de vitaminas</b>	Tiamina, ácido fólico, ácido nicotínico, vitamina B12

Modificado de: Menchón JM, Vidal S, Cardoner, N. Los grandes síndromes. En: Rojo JE y Cirera E, eds. Interconsulta psiquiátrica. Barcelona: Masson; 1997.

## Bibliografía

- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed., text revision. Washington D.C.: American Psychiatric Association; 2000.

# guía

- Boada M, Cejudo JC, Tàrraga L, López OL, Kaufer D. Neuropsychiatric Inventory Questionnaire (NPI-Q): validación española de una forma abreviada del Neuropsychiatric Inventory (NPI). *Neurología* 2002; 17: 317-323.
- Dierckx E, Engelborghs S, De Raedt R, De Deyn PP, Ponjaert-Kristoffersen I. Differentiation between mild cognitive impairment, Alzheimer's disease and depression by means of cued recall. *Psychol Med* 2007; 37: 747-755.
- Feldman HH, Jacova C, Robillard A, García A, Chow T, Borrie M, et al. Diagnosis and treatment of dementia: 2. Diagnosis. *CMAJ* 2008; 178: 825-836.
- Folstein MF, Folstein SE, Mc Hugh PR. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatric Res* 1975; 12: 189-198.
- Geffen G, Bate A, Wright M, Rozenbils U, Geffen L. A comparison of cognitive impairments in dementia of the Alzheimer type and depression in the elderly. *Dementia* 1993; 4: 294-300.
- Gleason OC. Delirium. *Am Fam Physician* 2003; 67: 1027-1034.
- Hart RP, Kwentus JA, Hamer RM, Taylor JR. Selective reminding procedure in depression and dementia. *Psychol Aging* 1987; 2: 111-1115.
- Morales JM, González-Montalvo JI, Bermejo J, Del Ser T. The screening of mild dementia with a shortened Spanish version of the "Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly". *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1995; 9: 105-111.
- Olazarán J, Mouronte P, Bermejo F. Validez clínica de dos escalas de actividades instrumentales en la enfermedad de Alzheimer. *Neurología* 2005; 20: 395-401.
- Roca M, Torralva T, López P, Marengo J, Cetkovich M, Manes F. Diferenciación entre demencias en estado inicial y depresión utilizando la versión española del Addenbrooke's Cognitive Examination. *Rev Neurol* 2008; 46: 340-343.
- Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatric Res* 1983; 17: 37-49.

### DETERIORO COGNITIVO LIGERO

J. Olazarán Rodríguez y J.L. Molinuevo Guix

#### Introducción

Existe una continuidad clínica y funcional entre los individuos normales, los de edad avanzada, los que presentan alteraciones cognitivas ligeras que no alcanzan el rango de la demencia y los que cumplen criterios clínicos de demencia. Este hecho implica una serie de problemas conceptuales y diagnósticos.

Con el objeto de “favorecer la comunicación entre los investigadores y estimular la investigación”, un grupo de trabajo del Instituto Nacional de Salud Mental de los Estados Unidos introdujo en 1986 la categoría de “deterioro de la memoria asociado a la edad” (DMAE) para las personas con quejas de pérdida de memoria a partir de los 50 años que puntuaran “al menos una desviación estándar (DE) por debajo de la media establecida para adultos jóvenes en un test estandarizado de memoria secundaria (memoria reciente) con datos normativos adecuados” (1).

Blackford y La Rue propusieron en 1989 la creación de dos subcategorías dentro del DMAE. El “deterioro de memoria congruente con la edad” (DMCE), para quienes puntuaran  $\pm 1$  DE respecto al grupo de su misma edad en el 75% o más de los test administrados, y el “olvido de la vejez” (OV) para aquéllos cuyo rendimiento se situara entre 1 y 2 DE por debajo del grupo de la misma edad en al menos el 50% de los test. En ambos casos se requería la administración de al menos cuatro test de memoria secundaria, y se introducía un límite superior de edad (79 años). Se intentaba distinguir así entre un grupo de pacientes “cuyas memorias parecían envejecer de acuerdo con lo normalmente esperado” y otro grupo “que probablemente será del mayor interés para los clínicos, y cuyo rendimiento debería seguirse más de cerca en investigaciones longitudinales y terapéuticas” (2).

Las primeras conceptualizaciones de los estados transicionales entre la normalidad y la demencia se centraban en la pérdida de memoria y estaban implícitamente orientadas hacia la detección de la enfermedad de Alzheimer. Esta corriente culminó con la definición, por parte de Petersen et al. (3) del deterioro cognitivo ligero (Tabla 1). Pese a ser ampliamente debatido y cuestionado, este

# guía

TABLA 1. Criterios originales de deterioro cognitivo ligero de Petersen et al. (3).

Queja de pérdida de memoria, preferiblemente corroborada por un informador
Rendimiento anormal (generalmente <1,5 DE) en pruebas de memoria episódica con respecto al grupo de la misma edad y nivel de estudios
Función cognitiva general preservada
Actividades de la vida diaria intactas

concepto clínico ha generado una fructífera investigación. El riesgo de desarrollar demencia en estos pacientes es del 12% anual durante los cinco primeros años, frente al 1-2% de la población normal de la misma edad (3, 4).

## La ampliación del concepto

En paralelo a la corriente anterior, otros grupos fueron ampliando el foco de estudio en las alteraciones cognitivas que no alcanzaban el rango de demencia, incluyendo los trastornos en áreas cognitivas distintas a la memoria y las debidas a causas distintas a la enfermedad de Alzheimer.

La ICD-10 (Clasificación Internacional de Enfermedades de la Organización Mundial de la Salud) incluyó el trastorno cognitivo ligero dentro del apartado “otros trastornos mentales debidos a lesión o disfunción cerebral o a enfermedad somática”. Su principal peculiaridad era la vinculación causal a “alguna enfermedad, lesión o disfunción cerebral, o enfermedad sistémica, de las que se sabe pueden acompañarse de alteración mental” (5).

El DSM-IV (manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales elaborado por la Asociación de Psiquiatras de los EE.UU.) introdujo el “deterioro cognitivo relacionado con la edad”. Debía objetivarse un deterioro cognitivo “como consecuencia de la edad y dentro de los límites normales de esa edad”. Asimismo, el DSM-IV introdujo el “trastorno cognitivo ligero”, definido como alteración en test neuropsicológicos, de causa sistémica o neurológica, acompañada de un malestar o deterioro funcional significativos, pero sin que se cumplieran los criterios de demencia (6).

Por su parte, expertos de la IPA (Asociación Psicogeriátrica Internacional) en colaboración con la OMS propusieron una definición más operativa para una entidad próxima a la demencia, el “deterioro cognitivo asociado a la edad” (7) (Tabla 2).



TABLA 2. Criterios IPA-OMS de deterioro cognitivo asociado a la edad.

No restricción de edades

Decremento de la capacidad cognitiva afirmado por el paciente o un informador

Decremento gradual y de duración mínima de 6 meses

Cualquiera de los siguientes ámbitos puede estar afectado:

- Memoria y aprendizaje
- Atención y concentración
- Pensamiento
- Lenguaje
- Función visuoespacial

Disminución de las puntuaciones de evaluación del estado mental o de los test neuropsicológicos al menos 1 DE por debajo del valor del grupo de control

El trastorno no tiene suficiente intensidad para establecer el diagnóstico de demencia, ni existe delirium

No hay procesos cerebrales, sistémicos ni psiquiátricos que puedan explicar el cuadro

TABLA 3. Criterios SEN de deterioro cognitivo ligero.

Alteración en una o más de las siguientes áreas (o dominios) cognitivos:

- Atención/funciones ejecutivas
- Lenguaje
- Memoria
- Área visuoespacial

Esta alteración debe ser:

- Adquirida
- Referida por el paciente o por un informador fiable
- De meses o años de evolución
- Objetivada en la exploración neuropsicológica (rendimiento  $< 1$  ó  $1,5$  DE respecto del grupo de la misma edad y nivel de estudios)

La alteración cognitiva interfiere de forma mínima o no interfiere con las actividades habituales

No existe un trastorno del nivel de conciencia, un estado confusional agudo, un síndrome neuroconductual focal ni una demencia

La utilización de 1 ó 1,5 DE (o los percentiles equivalentes) dependerá de las características del individuo (por ejemplo, inteligencia premórbida) y del objetivo del estudio.

Se recomienda utilizar el término "alteración cognitiva" si, cumpliendo los demás criterios, no ha podido objetivarse un rendimiento anómalo en la exploración neuropsicológica.

## Recomendaciones

Con independencia de los criterios utilizados, el diagnóstico del deterioro cognitivo ligero es clínico, y se realiza mediante la anamnesis, la exploración física y la exploración neuropsicológica. Este diagnóstico no debe, por tanto, basarse solamente en la puntuación en un test neuropsicológico. Del mismo modo, una determinada puntuación en una escala de estadificación de la demencia (por ejemplo, CDR 0,5 o GDS 3) no equivale necesariamente a un diagnóstico de deterioro cognitivo ligero.

Asumir los tipos “amnésico” frente a “no amnésico” y “multidominio” frente a “monodominio” en la caracterización del deterioro cognitivo ligero. Esta tipificación tiene implicaciones pronósticas (mayor riesgo de futura demencia en el tipo “multidominio” (nivel de evidencia I, grado de recomendación A) y etiológicas (mayor probabilidad de enfermedad de Alzheimer en el tipo amnésico) (nivel de evidencia II, grado de recomendación B) (11-13).

Las áreas y test neuropsicológicos recomendados para el diagnóstico de deterioro cognitivo ligero aparecen en el Anexo 1. Se recomienda utilizar al menos un test de cada una de las áreas (grado de recomendación C).

Los pacientes con deterioro cognitivo ligero y otras alteraciones cognitivas que no alcanzan el rango de demencia son un grupo de riesgo de desarrollo de demencia (nivel de evidencia I). Este riesgo varía en función de la población y de los criterios utilizados (6-25% anual). Por tanto, estos pacientes deben ser evaluados e informados cada 6 ó 12 meses (grado de recomendación C) (14). Las variables más útiles en la predicción de la demencia se muestran en el Anexo 2.

Tras la valoración clínica y la realización de las pruebas complementarias pertinentes (incluida la exploración neuropsicológica formal) deberá realizarse una aproximación etiológica teniendo en cuenta toda la información disponible. El diagnóstico etiológico se planteará al paciente y a sus acompañantes en términos de probabilidad (grado de recomendación C). Las causas de deterioro cognitivo ligero pueden agruparse del siguiente modo:

- Enfermedades neurológicas
- Enfermedades o trastornos sistémicos
- Factores tóxicos o farmacológicos
- Trastornos psiquiátricos
- Combinación de los anteriores

Hay acuerdo en cuanto a la conveniencia de poder diagnosticar las enfermedades que causan demencia antes de que ésta se desarrolle. Sobre la base de las investigaciones clínicas y paraclínicas llevadas a cabo en las últimas décadas, un grupo internacional de expertos ha propuesto unos criterios que permiten el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer típica en la fase de deterioro cognitivo ligero o prodrómica (nivel de evidencia IV, grado de recomendación C) (15). En un futuro próximo se conocerá la validez predictiva de esta propuesta y es de desear que surjan propuestas similares para otras formas de demencia.



Desde los primeros criterios de consenso, el Grupo de Estudio de Neurología de la Conducta y Demencias de la SEN ha defendido un concepto amplio de deterioro cognitivo ligero, que incluya la alteración en cualquier área cognitiva, de cualquier etiología (8, 9). Esta visión es la más ampliamente aceptada por la comunidad internacional, incluido el propio Petersen (4, 10). La propuesta de la SEN, actualizada y unificada, para el diagnóstico de deterioro cognitivo ligero, aparece en la tabla 3.

## Bibliografía

1. Crook T, Bartus RT, Ferris SH, Whitehouse P, Cohen GD, Gershon S. Age associated memory impairment: proposed diagnostic criteria and measures of clinical change: report of a National Institute of Mental Health Work Group. *Dev Neuropsychol* 1986; 2: 261-267.
2. Blackford RC, La Rue A. Criteria for diagnosing age associated memory impairment: proposed improvements from the field. *Dev Neuropsychol* 1989; 5: 295-230.
3. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos E, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999; 56: 303-308.
4. Petersen RC. Mild cognitive impairment: an overview. *CNS Spectr* 2008; 13: 45-53.
5. Organización Mundial de la Salud (OMS). CIE-10. Décima revisión de la Clasificación Internacional de las Enfermedades. Trastornos mentales y del comportamiento. Descripciones clínicas y pautas para el diagnóstico. Madrid: Meditor; 1992.
6. American Psychiatric Association. DSM-IV. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Barcelona: Masson; 1995.
7. Levy R. Report: age-associated cognitive decline. *Int Psychogeriatr* 1994; 6: 63-68.
8. García de la Rocha ML, Olazarán Rodríguez J. Trastorno cognitivo asociado a la edad frente a deterioro cognitivo ligero. En: Grupo de Estudio de Neurología de la Conducta y Demencias. Sociedad Española de Neurología. Guías en demencias: conceptos, criterios y recomendaciones para el estudio del paciente con demencia. Barcelona: Masson; 2000. p. 9-13.
9. Robles A, Del Ser T, Alom J, Peña-Casanova J; Grupo Asesor del Grupo de Neurología de la Conducta y Demencias de la Sociedad Española de

# guía

- Neurología. Propuesta de criterios para el diagnóstico clínico del deterioro cognitivo ligero, la demencia y la enfermedad de Alzheimer. *Neurologia* 2002; 17: 17-32.
10. Dierckx E, Engelborghs S, De Raedt R, De Deyn PP, Ponjaert-Kristoffersen I. Mild cognitive impairment: what's in a name? *Gerontology* 2007; 53: 28-35.
  11. Busse A, Hensel A, Gühne U, Angermeyer MC, Riedel-Heller SG. Mild cognitive impairment: long-term course of four clinical subtypes. *Neurology* 2006; 67: 2176-2185.
  12. Palmer K, Bäckman L, Winblad B, Fratiglioni L. Mild cognitive impairment in the general population: occurrence and progression to Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008; 16: 603-611.
  13. Tabert MH, Manly JJ, Liu X, Pelton GH, Rosenblum S, Jacobs M, et al. Neuropsychological prediction of conversion to Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 916-924.
  14. Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG, Cummings JL, DeKosky ST. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56: 1133-1142.
  15. 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: 734-746.



### ANEXO 1. Test neuropsicológicos recomendados para el diagnóstico de deterioro cognitivo ligero.

#### Atención/funciones ejecutivas

Series directas e inversas

Clave de números

*Trail-making*

Semejanzas

#### Memoria

Memoria de textos

Aprendizaje de palabras (preferiblemente con pistas)

Aprendizaje de dibujos u objetos (preferiblemente con pistas)

#### Lenguaje

Denominación de objetos o dibujos

Fluidez verbal

#### Área visuoespacial/visuoperceptiva

Test del reloj

Praxis constructiva (copia)

Figuras superpuestas

### ANEXO 2. Variables de riesgo de futura demencia en el deterioro cognitivo ligero.

Edad (nivel de evidencia I)

Número de áreas neuropsicológicas alteradas (nivel de evidencia I)

Déficit en la codificación y el almacenamiento\* (nivel de evidencia II)

Alteración en las actividades de la vida diaria (nivel de evidencia I)

Atrofia hipocámpica en la resonancia magnética\* (nivel de evidencia I)

Hipometabolismo cortical en la tomografía por emisión de positrones (nivel de evidencia II)

Disminución de la proteína A $\beta$ -42 y/o elevación de la proteína tau en el líquido cefalorraquídeo\*  
(nivel de evidencia I)

Gen *APOE*  $\epsilon$ 4\* (nivel de evidencia I)

\*Específico de la enfermedad de Alzheimer.

# EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

I. Casado y T. Calatayud

## Epidemiología de las demencias

### Introducción

La demencia plantea uno de los mayores retos de salud pública, debido al rápido envejecimiento de la población en el mundo. Las tasas de incidencia están claramente relacionadas con la edad y se duplican en sucesivos quinquenios por encima de los 65 años (1, 2). Esto, unido al incremento de la esperanza de vida, supone un progresivo aumento del número de personas con demencia y de la carga económica y la magnitud del sufrimiento que produce para los pacientes y sus familiares. Las perspectivas de una pandemia, con el consiguiente riesgo de colapso de los sistemas nacionales de salud, propiciaron la proliferación de estudios epidemiológicos sobre la demencia durante los últimos treinta años.

El proceso de las enfermedades relacionadas con la edad se inicia mucho antes de que la sintomatología clínica sea patente. En la demencia, es de crucial importancia la búsqueda de los factores que puedan aumentar o reducir el riesgo de que la enfermedad se manifieste o retrasar su aparición. Si al actuar sobre ellos pudiera posponerse el inicio de la demencia sólo cinco años, se podría reducir a la mitad la prevalencia de la demencia (3).

### Estudios epidemiológicos

Los estudios epidemiológicos pretenden alcanzar un mejor conocimiento de la enfermedad y proporcionar una base para generar hipótesis que posteriormente puedan comprobarse en la clínica, en el laboratorio y en la comunidad, y que en último término pueden llevar a intervenciones que, modificando la práctica clínica y de salud pública, reduzcan la incidencia y la prevalencia de la enfermedad (4).

Los estudios epidemiológicos se han dirigido a:

- Calcular la incidencia y la prevalencia de la demencia, en general, y de sus tipos, en particular.
- Determinar el impacto de la demencia sobre la esperanza de vida y la mortalidad.

- Conocer la incidencia y la prevalencia del deterioro cognitivo leve (DCL), sus factores de riesgo y los asociados a la vuelta a la normalidad o la evolución a demencia.
- Desarrollar hipótesis que establezcan los factores de riesgo y de protección. Cabe diferenciar entre factores de riesgo no modificables (edad, sexo y genotipo) y modificables.

### **Incidencia y prevalencia de la demencia**

Las cifras de incidencia y prevalencia muestran importantes variaciones, incluso dentro de un mismo país, debido fundamentalmente a los problemas metodológicos. En el progresivo aumento de la incidencia y la prevalencia han influido no sólo el envejecimiento de la población y la disminución de la mortalidad, sino también la atención de los medios de comunicación y la comercialización de fármacos para su tratamiento, que ha propiciado una mayor diligencia en su diagnóstico.

Los estudios epidemiológicos se ven dificultados (5) entre otros motivos por:

- La ausencia de un marcador biológico que permita identificar la enfermedad, por lo que requieren un complejo proceso diagnóstico de alta sensibilidad y especificidad. En la mayoría de los estudios se adopta una estrategia en dos tiempos, con una primera fase de selección de los casos posibles y una segunda fase diagnóstica.
- El carácter insidioso de la enfermedad, que dificulta el diagnóstico en sus estadios iniciales, y las variaciones entre los diferentes criterios utilizados para diagnosticarla.
- Las dificultades en el seguimiento y las pérdidas de participantes, frecuentemente por su ingreso en centros geriátricos o por fallecimiento.

### ***Incidencia***

La incidencia es la proporción de casos nuevos que aparecen en una población determinada a lo largo de un periodo de tiempo. Se observan grandes variaciones en la incidencia. En las figuras 1 y 2 se compara la incidencia de la demencia en España con la de otros países europeos, Estados Unidos y Canadá.

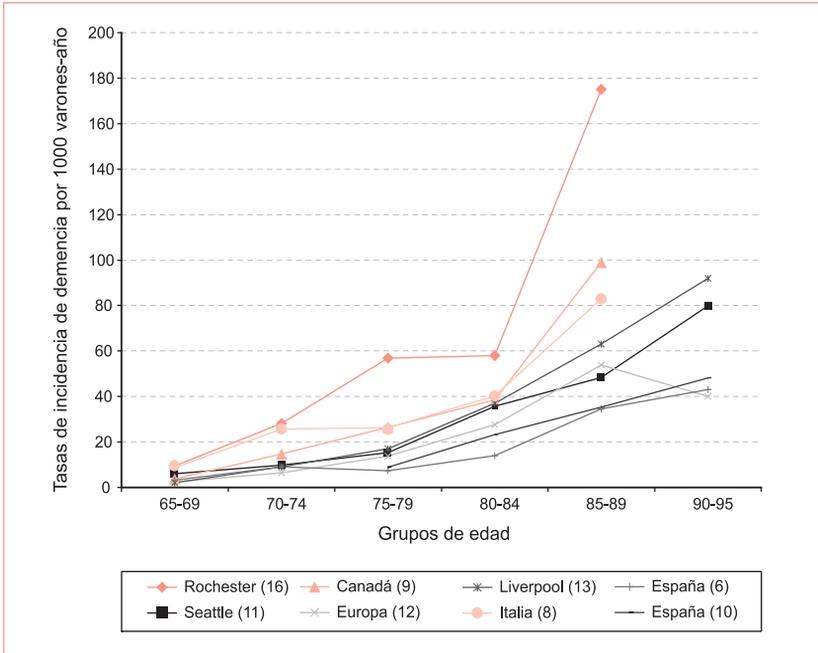


FIGURA 1. Tasas de incidencia de demencia por 1000 varones-año. Datos de Rochester (16), Seattle (11), Canadá (9), Europa (EURODEM) (12), Liverpool (13), Italia (8) y España (6, 10).

La tasa de incidencia anual de demencia, a partir de los estudios realizados en España, se estima entre 10 y 15 casos nuevos por 1.000 personas-año, si se considera la población mayor de 65 años (6). Los estudios llevados a cabo en Europa, Estados Unidos y Australia muestran una gran diversidad de resultados, entre los 9 casos nuevos por 1.000 personas-año encontrados por Morgan (7) y los 37,8 de Ravaglia (8). Esta disparidad es atribuible a la metodología, a la inclusión de casos leves de demencia y al grado de envejecimiento de la población estudiada.

La relación directa entre edad e incidencia es significativa tanto en hombres como en mujeres en todos los estudios. La tasa de incidencia aumenta exponen-

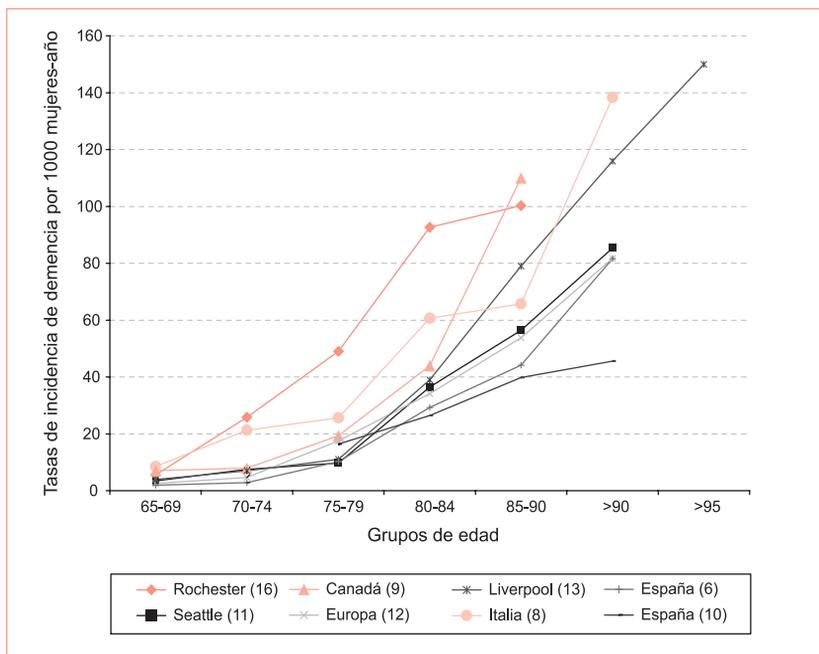


FIGURA 2. Tasas de incidencia de demencia por 1000 mujeres-año. Datos de Rochester (16), Seattle (11), Canadá (9), Europa (EURODEM) (12), Liverpool (13), Italia (8) y España (6, 10).

cialmente con la edad desde 1-8 por 1.000 personas-año en la población de 60 a 64 años, hasta 50-150 por 1.000 personas-año en los mayores de 90 años. En los grupos de mayor edad, el incremento de la tasa parece enlentecerse y deja de crecer de forma exponencial (9-11), lo que sugiere que la demencia está más relacionada con los factores de riesgo asociados a la edad que con el proceso de envejecimiento.

El sexo femenino parece ser un factor de riesgo para la enfermedad de Alzheimer (EA), pero no para la demencia en conjunto. La incidencia tiende a ser mayor en las mujeres a medida que avanza la edad en los estudios en Europa (6, 8, 12-14) y Australia (15), pero no en la mayor parte de los realizados en Estados



Unidos (16-18). Esta disparidad podría deberse a diferencias genéticas, pero también podría explicarse por una supervivencia selectiva de los varones con menor riesgo de demencia o por la presentación más precoz de la demencia en hombres por estar expuestos a factores de riesgo múltiples (traumatismos craneales, tóxicos ocupacionales, tabaco,...) o por el déficit de estrógenos en la mujer anciana. Además, en mujeres mayores de 75 años las tasas de hipertensión, hiperlipidemia y diabetes son mayores que en los hombres de la misma edad, lo que supone un mayor riesgo vascular, que está relacionado tanto con la EA como con la demencia vascular (DV) (19). Cabe señalar que la incidencia de DV es algo mayor en los hombres, aunque tampoco alcanza una diferencia estadísticamente significativa.

### **Prevalencia**

La prevalencia mide la proporción de personas de una población que presentan una enfermedad concreta en un periodo de tiempo determinado. La prevalencia depende de la incidencia y de la mortalidad.

En **España**, la prevalencia en los mayores de 65 años varía en los distintos estudios entre un 5 y un 14,9% (20-23) y, si se consideran los mayores de 70 años, entre un 9 y un 17,2% (24-26) (Fig. 3). Se han llevado a cabo estudios de prevalencia en dos periodos separados, sobre una misma población, por el mismo grupo investigador, y se ha observado una reducción en la prevalencia en los hombres, lo que podría deberse a la metodología o a un mejor control de los factores de riesgo vascular (27).

El consorcio EURODEM ha analizado los datos de prevalencia de los estudios realizados en **Europa** en la década de los ochenta del pasado siglo. A partir de doce estudios epidemiológicos, dos de ellos españoles, se estimó una tasa de prevalencia del 6,4% en la población mayor de 65 años (12, 28, 29). Posteriormente, Berr et al. (30), comparando datos de diez países concluyeron que las cifras de prevalencia en la población de más de 65 años variaban entre el 5,9 y el 9,4% y que en mayores de 70-75 años ascendían hasta 17,2-25,1%. Los estudios posteriores al año 2000 han obtenido prevalencias similares (31, 32).

La prevalencia estimada en los **Estados Unidos** entre mayores de 71 años está entre el 11 y el 16% (33). Otros estudios en **Canadá** (34) y en **América latina** (35,

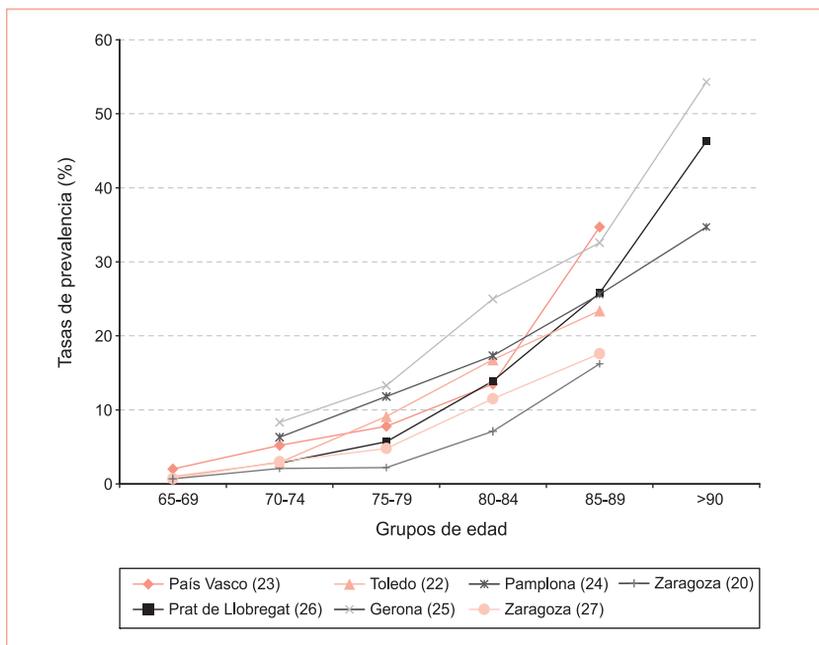


FIGURA 3. Tasas de prevalencia de demencia por 100 personas en estudios realizados en España. Datos de País Vasco (23), Prat de Llobregat (26), Toledo (22), Gerona (25), Pamplona (24) y Zaragoza (20, 27).

36) obtienen una prevalencia entre el 7 y el 9%, pero incluyen en la estimación pacientes más jóvenes.

En el **Extremo Oriente**, las tasas de prevalencia son discretamente más bajas que en Europa: Japón, 8,5% (37); Corea, 8,2% (38); China, 4,0% (39). La prevalencia más baja de la demencia en China se ha explicado por una menor presencia del alelo  $\epsilon 4$  del gen de la apolipoproteína E en la población de ese país (8,1-11%, mientras que en Europa se estima en 9,1-16,5%) (39). En Japón, en varios estudios de la década de los ochenta se observaron tasas mayores de DV que de EA y una frecuencia más alta en hombres. En los estudios epidemiológi-



cos posteriores a 1990 se constata un predominio de la EA sobre la DV similar al de los resultados europeos, cambio que se ha atribuido al control de los factores de riesgo vascular (37, 40).

En la **India** (41) y en **África** (42, 43) se han observado tasas muy bajas de prevalencia. Se atribuyeron a la ocultación de casos por considerar la enfermedad mental como un estigma, a la menor supervivencia de los pacientes con demencia, a que los niveles de riesgo cardiovascular son más bajos en los países en desarrollo y a factores genéticos. La influencia de las diferencias étnicas tendrá que demostrarse en estudios más amplios, porque en la población americana de origen africano no se ha observado una prevalencia diferente, ni clínica (33), ni neuropatológica (44). Por otra parte, en un estudio reciente, en Nigeria se encontró una tasa del 6,4% (45), muy por encima de los datos previos.

La prevalencia en relación con la edad prácticamente se duplica cada cinco años en todos los estudios. Esta homogeneidad contrasta con la amplia variación de factores genéticos y ambientales que podrían influir en el riesgo de demencia. Posiblemente esto se deba a que la edad es el factor más importante (28).

Debido a la mayor supervivencia de las mujeres, incluso con demencia, junto con la incidencia ligeramente mayor de la EA en las mayores de 75 años, la prevalencia en la población femenina, especialmente de edades avanzadas, es mayor, aunque la diferencia no es estadísticamente significativa.

### ***Subtipos de demencia***

El patrón de subtipos de demencia es semejante en todo el mundo: el subtipo más frecuente es la EA (50-70% del total de demencias), seguido de la DV (15-27%) (1, 12). La demencia asociada a parkinsonismo es algo menos frecuente (5-8%) (6).

La prevalencia de demencia frontotemporal (DFT) en pacientes de 45 a 64 años se ha estimado en 15/100.000, idéntica a la prevalencia de la EA en este grupo de edad (46).

## **Estimación del número de personas con demencia en el mundo y en España**

Un panel de expertos estimó en 2001 que había 24 millones de personas con demencia en el mundo. Considerando la tendencia esperada de envejecimiento

de la población, el número de personas con demencia se duplicaría cada 20 años (47). La mayoría de los pacientes con demencia viven en áreas en desarrollo, a pesar de que las regiones más desarrolladas tienen una prevalencia más alta. El aumento del número de personas con demencia variará de unos países a otros: se estima que en las regiones en desarrollo será tres o cuatro veces mayor que en las desarrolladas (1).

En España, la población mayor de 65 años es de 7.520.308 personas, el 16,6% de la población total, según datos del INE. El número de personas con demencia en España se estimaría entre 500.000 y 750.000 pacientes, si considerásemos una prevalencia del 7 al 10% en este grupo de edad, valores intermedios entre los obtenidos en los diferentes estudios realizados en España.

## **Impacto de la demencia en el tiempo de supervivencia y la mortalidad**

Los estudios sobre mortalidad en los pacientes con demencia basados en muestras poblacionales confirman que este trastorno se asocia a un riesgo mayor, como resultado de diferentes factores, entre ellos el declinar de las funciones cognitivas, los procesos específicos de la demencia y las enfermedades intercurrentes (48). Los factores más significativos como predictores de mortalidad en pacientes con demencia son la edad de inicio más tardía, el mayor deterioro cognitivo y el sexo masculino (49).

Edad, sexo, gravedad de la demencia, tipo de demencia, comorbilidad y características genéticas se asocian con variaciones en la supervivencia:

- La edad influye disminuyendo la esperanza de vida desde 10 años, cuando la enfermedad se presenta entre los 65 y los 69 años, hasta 3,9 años en los mayores de 90 (49).
- La supervivencia es mayor en mujeres que en hombres.
- La gravedad de la demencia es un factor de riesgo de mortalidad. Hay un paralelismo entre el grado de alteración cognitiva medido por el miniexamen del estado mental (MMSE) y el tiempo de supervivencia (50).
- Se han observado diferencias entre los tipos de demencia: la mortalidad es menor en la EA que en la DV (48); considerada desde el inicio de la demencia,



la esperanza de vida media es de 8,5 años en la EA y de 7,3 en la demencia con cuerpos de Lewy (51). La supervivencia en la variante conductual de la demencia frontotemporal es mayor en las taupatías 3R (media de 9,5 años) que en las 4R (media de 6,5 años) (52).

- Ser portador del alelo *APOE*  $\epsilon$ 4 aumenta el riesgo de mortalidad en pacientes con demencia, hasta duplicarlo en el grupo entre 75 y 85 años (53).

## Deterioro cognitivo leve

La prevalencia e incidencia del DCL estimada en los diferentes estudios oscila en un amplio rango, en función de los diferentes criterios diagnósticos. En el estudio LEILA75+ se demostró que la prevalencia podía variar desde un 3 hasta un 20%, dependiendo de los criterios utilizados (54).

La incidencia de demencia por 1.000 personas-año con DCL se estima en un rango entre 30 (55) y 147 (56).

La tasa de conversión a demencia es algo mayor en el subtipo amnésico de DCL, pero la ausencia de alteración de la memoria no atenúa este riesgo (56).

## Factores de riesgo

---

### Introducción

Hasta hace relativamente poco tiempo, los únicos factores de riesgo establecidos para la EA eran la edad, la agregación familiar y la presencia del alelo *APOE*  $\epsilon$ 4. Sin embargo, en los últimos años, los avances en la investigación de las demencias han demostrado que existen factores de riesgo modificables y que tenemos en nuestras manos la capacidad de intervenir sobre ellos tanto individualmente como en el ámbito poblacional.

Tenemos que entender que en la dicotomía demencia degenerativa frente a demencia de causa vascular, la norma es la mezcla y que es habitual el solapamiento de factores de riesgo y de expresión clínica y neuropatológica. Asimismo, no hay que olvidar que el deterioro de la función cognitiva es un proceso que se puede iniciar tan precozmente como la arteriosclerosis y que disponemos de

una ventana terapéutica en la que tenemos la oportunidad de intervenir de forma preventiva.

## **Hipertensión arterial**

La hipertensión arterial (HTA) es uno de los factores de riesgo de deterioro cognitivo mejor estudiados. Los déficits cognitivos relacionados con la HTA suelen ser sutiles y afectan a múltiples dominios neuropsicológicos, incluyendo el aprendizaje, la memoria, la atención, el razonamiento abstracto, la función ejecutiva, la flexibilidad mental y las habilidades psicomotoras y visuoespaciales (57).

La asociación entre la HTA y el deterioro cognitivo ha sido objeto de diferentes estudios epidemiológicos en los últimos años. De ellos, los que revisten mayor interés son los de diseño longitudinal y que cuantifican la función cognitiva o la demencia como variable principal. Los estudios que evaluaron esta asociación, constataron sistemáticamente una evolución peor, con diferencia estadísticamente significativa, de la función cognitiva, medida con diferentes criterios, de los pacientes que presentaban HTA en la edad media de la vida (58, 59). Sin embargo, cuando se evalúa esta asociación en pacientes con HTA en edades tardías, los resultados son heterogéneos y no concluyentes, con una relación en U en algunos de ellos (59).

En cuanto al riesgo de demencia, también es concordante la evidencia de asociación entre la HTA en la edad media de la vida y el desarrollo tardío de demencia, en general, y EA, en particular, e incluso DCL (60). De nuevo, los resultados son más heterogéneos cuando se evalúa esta asociación en pacientes con HTA en edades tardías.

Sobre el tejido cerebral, la HTA aumenta el riesgo de microhemorragias, infartos silentes y lesiones de la sustancia blanca.

En sujetos sanos, la HTA multiplica por 4 el riesgo de presentar microhemorragias cerebrales (61). Un estudio reciente de casos y controles que evaluó distintas funciones cognitivas demostró que la prevalencia de disfunción ejecutiva era dos veces mayor en el grupo con MS.

La HTA es, junto con la edad, el principal factor de riesgo para presentar un infarto cerebral silente, ya que aumenta el riesgo 2,3 veces (IC 95% 1,6-3,2). Entre las



consecuencias cognitivas asociadas con la presencia de infarto silente están un aumento del riesgo de DCL y un riesgo dos veces mayor de padecer una demencia (62).

La contribución de la presencia de microinfartos corticales y lagunas silentes en el desarrollo de deterioro cognitivo se ha confirmado más recientemente en sendos estudios neuropatológicos prospectivos realizados por un mismo grupo (63).

Diversos estudios prospectivos longitudinales han demostrado, tras ajustes con diversos factores de confusión, un aumento de la prevalencia y la incidencia de lesiones de la sustancia blanca o leucoaraiosis asociada a la presión arterial elevada (57). Dada la elevada prevalencia de las lesiones de la sustancia blanca en la población anciana, es difícil establecer el umbral sobre el cual la leucoaraiosis contribuye al deterioro de la función cognitiva. No obstante, diversos estudios poblacionales sostienen una clara asociación entre la presencia de lesiones de la sustancia blanca y la alteración de diferentes funciones cognitivas, incluidas la velocidad de procesamiento, la función ejecutiva y la memoria (64).

Si bien la asociación entre HTA en las edades medias de la vida y deterioro cognitivo se halla bien documentada en la actualidad, no se ha conseguido el mismo nivel de evidencia del efecto protector del tratamiento antihipertensivo sobre la función cognitiva. Los estudios prospectivos y ensayos clínicos realizados hasta la fecha sobre este aspecto son muy diferentes metodológicamente, analizan fármacos muy diversos y, en su mayoría, consideran la función cognitiva como variable secundaria, lo que puede explicar en parte que los resultados obtenidos no alcancen la uniformidad y significación estadística precisa (65).

## Diabetes

La diabetes mellitus (DM) se asocia con alteraciones en la función cognitiva. En la DM tipo 1, esta asociación se traduce en un enlentecimiento en la velocidad de procesamiento mental y una disminución de la flexibilidad mental; en la DM tipo 2, la disfunción cognitiva afecta al aprendizaje y la memoria, y a la flexibilidad y el procesamiento mentales (66, 67).

Diversos estudios prospectivos de base poblacional han demostrado que, aunque no estén claras las causas intermedias, el deterioro cognitivo se acelera en los ancianos con DM tipo 2.

# guía

Sin embargo, existe controversia en cuanto a la relación entre diabetes y demencia. Biessels et al. (68) revisaron hace un par de años los estudios sobre la incidencia de la demencia en pacientes diabéticos con la intención de determinar la fortaleza de la asociación. Incluyeron 14 estudios poblacionales de diferente origen étnico. En cuatro de ellos, se evaluó la relación entre la presencia de diabetes en la edad media de la vida (<60 años) y la incidencia de demencia entre 10 y 20 años después. En tres de estos estudios se evaluó la vinculación entre la DM y el riesgo de padecer cualquier tipo de demencia; en dos estudios se constató un incremento. Dos estudios que evaluaron el riesgo de EA y demencia vascular de forma independiente comunicaron resultados opuestos. No obstante, los resultados de estos estudios deben interpretarse con cautela por la tasa de pérdidas durante el seguimiento y la aparición de nuevos casos de diabetes.

Los estudios que evaluaron la asociación entre DM en edades tardías y riesgo de demencia muestran un patrón más constante. La incidencia global de cualquier tipo de demencia aumentó entre un 50 y un 100% en sujetos con diabetes respecto a los no diabéticos. Este incremento del riesgo incluía tanto EA (50-100%) como demencia vascular (100-150%). El mal control de la diabetes, medida a través de las cifras de hemoglobina glucosilada, se asocia a un mayor riesgo de demencia y DCL (69).

Por otra parte, parece que la diabetes es un predictor independiente de demencia tras un accidente vascular cerebral (67).

Recientemente, un artículo cuyo objetivo era determinar la relación entre la DM tipo 2 determinada por la referencia del sujeto y el DCL en una cohorte de algo más de 900 individuos >65 años, seguidos durante una media de seis años, establece un mayor riesgo de DCL de cualquier causa y DCL amnésico en diabéticos tras ajustar con variables socioeconómicas, APOE  $\epsilon$ 4, y diversos factores de riesgo vascular (70).

## Hipercolesterolemia

Varios estudios epidemiológicos se han ocupado de analizar la relación entre las cifras de colesterol y el riesgo de demencia. Los datos disponibles no permiten establecer una relación inequívoca, ya que se han alcanzado conclusiones contradictorias en los diferentes estudios. Seis de ellos (71, 72) que incluyeron cinco cohortes diferentes, analizaron la asociación entre las concentraciones séricas



de colesterol en la edad media de la vida y la demencia durante periodos de seguimiento de más de diez años. En cinco estudios se estableció una relación positiva entre las concentraciones altas de colesterol en un momento determinado y el riesgo de demencia en general (40%), o EA en particular (150-300%), tras ajustar con diversas variables, incluido el genotipo *APOE*  $\epsilon$ 4. Esta asociación también aparece en dos estudios necrópsicos (73, 74). En la cohorte de Framingham, sin embargo, no se encontró ninguna relación entre las cifras de colesterol medias acumuladas en diferentes determinaciones y el riesgo de EA.

Por otra parte, no está claro el valor de las concentraciones séricas de colesterol en edades tardías en relación con la aparición de una demencia. Varios estudios de cohortes con periodos de seguimiento cortos no encontraron una asociación entre las cifras de colesterol en individuos de edad avanzada y la posterior aparición de demencia/EA, mientras en otros las concentraciones altas de colesterol se asociaron con un menor riesgo (71, 72).

Se han aducido diversas razones para explicar estos resultados contradictorios. Por un lado, sabemos que las concentraciones séricas de colesterol cambian a lo largo de la vida –se incrementan con la edad en adultos jóvenes o de edad media, pero disminuyen posteriormente–, por lo que el concepto de perfil lipídico desfavorable no es constante. Los resultados del estudio CAIDE (72) respaldan esta explicación, ya que en esta población las cifras altas de colesterol en etapas intermedias de la vida representaron un factor de riesgo de EA y DCL, con tasas de riesgo significativamente diferentes entre controles, DCL y EA, riesgo que desapareció al considerar las concentraciones de colesterol en edades más tardías. Por otra parte, existe una relación bidireccional entre la colesterolemia y el estado de salud, con una disminución de aquella asociada a enfermedades con o sin expresión clínica (75).

No hay por el momento datos respecto al patrón de cambio relacionado con la edad en los valores de triglicéridos, colesterol LDL o colesterol HDL, ni de su impacto sobre la función cognitiva.

El interés que suscita la consideración de la hipercolesterolemia como factor de riesgo para la demencia/EA no es simplemente académico, puesto que disponemos de fármacos para controlarla (el papel de la dieta se considerará en otro apartado). Los datos disponibles parecen indicar que el empleo de estatinas reduce la progresión de la EA (76) al proteger el cerebro de la activación de la

# guía

microglía, pero no sería una intervención efectiva para la prevención, según los resultados de los estudios clínicos PROSPER y HPS. Pronto dispondremos de los resultados de dos nuevos ensayos en prevención secundaria (77).

## Obesidad y sobrepeso – adiposidad

El término *adiposidad* hace referencia a la cantidad de tejido graso del organismo. Para su cuantificación se pueden utilizar medidas directas muy costosas o medidas antropológicas indirectas. Estas últimas incluyen el índice de masa corporal (IMC) y el perímetro de la cintura (PC). Mediante el IMC, la adiposidad se clasifica en bajo peso (IMC >18,5), normal (18,5-25,9), sobrepeso (26-29,9) y obesidad (IMC >30). Los puntos de corte que definen el perímetro de la cintura son 102 centímetros (cm) en los hombres y 88 cm en las mujeres (78). Diversos factores, como la edad y la etnia, modulan estas dos mediciones indirectas (79).

Algunos estudios epidemiológicos que han analizado la asociación de la adiposidad con la demencia y la EA han comunicado resultados contradictorios. Dos metaanálisis recientes han analizado los datos disponibles (80, 81) y han llegado a la conclusión de que existe una asociación moderada, significativa en U, entre el IMC y la demencia, con un aumento del riesgo de demencia asociado a la obesidad y el bajo peso. Los estudios que incluyeron poblaciones más jóvenes y las siguieron durante periodos más largos encontraron un mayor riesgo de asociación entre el aumento del IMC y la demencia, que afectó más a las mujeres. La plausibilidad biológica de esta asociación se sustenta en el continuo formado por adiposidad, hiperinsulinemia, intolerancia a la glucosa y diabetes (70).

## Síndrome metabólico

El síndrome metabólico consiste en un conjunto de factores de riesgo y alteraciones metabólicas que incluyen: obesidad central, dislipidemia aterogénica, hipertensión arterial e hiperglucemia (82). Se considera que la resistencia a la insulina es el mecanismo fisiopatológico subyacente que conduce a la acumulación de los factores de riesgo mencionados.

En anteriores apartados de este capítulo se ha resumido la evidencia de la asociación entre los diversos componentes del síndrome metabólico y el riesgo de deterioro cognitivo y demencia. Sin embargo, son escasos los estudios diseñados para establecer el riesgo del síndrome metabólico en su conjunto (83).



Tres estudios de cohortes y uno transversal que evaluaron si el síndrome metabólico era un factor de riesgo de deterioro cognitivo y si esta asociación se modificaba por la presencia de diversos marcadores biológicos de inflamación han concluido que el síndrome metabólico contribuye al deterioro cognitivo en las poblaciones analizadas, asociación especialmente estrecha y constante cuando existe inflamación sistémica. Además, se encontró que el conjunto de componentes del síndrome metabólico conllevaba un mayor riesgo de deterioro cognitivo que cada componente por separado (83, 84).

Un único estudio ha investigado la relación entre el síndrome metabólico y la EA. Con un diseño de casos y controles, incluyó 50 pacientes consecutivos con EA leve o moderada y 75 controles cognitivamente normales. Se constató una asociación de una magnitud OR 3,2 (1,2-8,4) (85).

### **Factores nutricionales**

En la última década se ha investigado exhaustivamente el papel de diversos micro y macronutrientes, así como determinados patrones dietéticos, como posibles causantes o preventivos del deterioro cognitivo.

En general, el resultado de los estudios respecto a la asociación del consumo de suplementos de antioxidantes (vitaminas C y E) y complejo vitamínico B con la prevención del deterioro cognitivo o la EA son inconsistentes (86). Se han publicado dos ensayos que exploraron la eficacia de suplementos de vitamina E en la progresión de la EA (87) y en la conversión del DCL amnésico en EA pero no consiguieron demostrar un beneficio de la intervención.

Respecto a los macronutrientes, los diferentes tipos de grasa de la dieta y el consumo de pescado han sido los temas más investigados. De nuevo los estudios presentan resultados inconsistentes. Algunos mostraron que tanto la cantidad de grasa total ingerida como la ingesta reducida de ácidos grasos omega 3 incrementa el riesgo de EA o demencia de cualquier causa (88). Sin embargo, el consumo de cualquier tipo de grasa no se asoció con la incidencia de demencia o EA en un estudio que incluyó 5.395 participantes mayores de 55 años (89). En el estudio PAQUID, el consumo semanal de pescado se asoció con una reducción del 34% en el riesgo de demencia, aunque el resultado fue marginalmente significativo (90).

# guía

No disponemos de datos procedentes de ensayos, por lo que no pueden establecerse recomendaciones sobre la base de los diferentes estudios.

El consumo moderado de alcohol, particularmente vino, se ha asociado con un menor riesgo de demencia de cualquier tipo y EA en particular (86, 90).

Respecto a la asociación entre los patrones dietéticos y el riesgo de demencia o deterioro cognitivo, la dieta mediterránea ha sido objeto de estudios recientes (91, 92). El estudio observacional de Scarmeas et al. establece, tras los ajustes pertinentes, que seguir con regularidad un patrón de dieta mediterránea reduce el riesgo de EA un 40% (HR 0,60; 0,42-0,87).

Esta información debe manejarse con precaución a la hora de establecer recomendaciones por la ausencia de replicación.

## **Tabaquismo**

Pocos años atrás, no estaba clara la asociación entre el tabaquismo y el riesgo de demencia/EA. Las primeras investigaciones establecían que la nicotina mejoraba la función cognitiva a corto plazo e inhibía la formación de amiloide, con lo que sería una sustancia que protegería la cognición.

Actualmente se cuestionan estos datos preliminares. Una revisión sistemática publicada en 2002, que incluía 21 estudios de casos y controles y 8 estudios de cohorte para determinar la asociación causal del tabaquismo con la EA, comunicó resultados contradictorios (93).

En un metaanálisis más actualizado de 19 estudios prospectivos con al menos un año de seguimiento, los autores evalúan la asociación entre el tabaquismo y la demencia y el deterioro cognitivo (94). En conjunto, los estudios incluyeron 26.374 participantes seguidos para la variable 'demencia' durante un intervalo de entre 2 y 30 años y 17.023 sujetos seguidos durante 2-7 años para la variable 'deterioro cognitivo'. La edad media de los participantes era de 74 años. Los fumadores activos, frente a los que nunca habían fumado en la evaluación inicial, tenían un mayor riesgo de EA (79%), demencia vascular (78%) y cualquier tipo de demencia (27%). Al comparar antiguos fumadores con fumadores activos, éstos tenían un mayor riesgo de EA (70%) y un mayor deterioro en las capacida-



des cognitivas ( $\beta = -0,07$ ; IC 95% 1,25-2,31), sin que se hallaran diferencias entre ambos grupos en cuanto al riesgo de demencia vascular o de cualquier tipo.

## Educación

Estudios recientes han demostrado una asociación entre el nivel educativo y el riesgo de demencia. Un metaanálisis que incluyó 13 estudios de cohortes y 6 de casos y controles concluyó que los sujetos con menos tiempo de educación tienen un riesgo moderadamente superior de demencia (95). Por diagnósticos, los estudios establecen que el riesgo de EA aumenta en sujetos con menor nivel educativo y que el riesgo es mayor que al considerar otros diagnósticos de demencia: RR 1,80 (1,43-2,27) al comparar sujetos con nivel bajo frente a otros con nivel alto; RR 1,44 (1,24-1,67) al comparar los sujetos con nivel medio frente a los de nivel alto. Al considerar como variable las demencias que no fueran EA, los resultados sugieren un mayor riesgo de demencia, aunque sin alcanzar significación estadística. En conjunto, el riesgo de demencia es mayor para los sujetos con bajo nivel educativo: RR 1,59 (1,26-2,01).

La cuestión candente sobre esta asociación es si un menor tiempo de educación es un factor de riesgo para que se presente la enfermedad o para su expresión clínica. La evidencia disponible aboga por la segunda posibilidad, conocida como *hipótesis de la reserva cognitiva* (12, 96).

## Ejercicio y actividades intelectuales

Realizar ejercicio físico de forma regular tiene conocidos beneficios para la salud y podría ser una estrategia eficaz para prevenir o retrasar la aparición de deterioro cognitivo o demencia. Son escasos los estudios epidemiológicos que han explorado esta asociación y, además, los resultados son contradictorios (97).

Un estudio longitudinal en una población canadiense mayor de 65 años seguida durante una media de cinco años demostró que el ejercicio físico se asociaba significativamente con una reducción del riesgo de deterioro de la función cognitiva (OR 0,58), EA (OR 0,50) y demencia de cualquier tipo (OR 0,63), aunque no de demencia vascular. Esta asociación se observó principalmente en mujeres y puso de manifiesto una significativa relación dosis-respuesta (98).

Otro estudio reciente (99), que siguió durante una media de seis años una cohorte americana de mayores de 65 años en la que se estableció inicialmente la

ausencia de afectación cognitiva, obtuvo una incidencia de demencia de 13,0 por 1.000 personas-año persona en los participantes que practicaban ejercicio tres o más días a la semana, frente a una incidencia de 19,7 por 1.000 personas-año en aquellos que realizaban ejercicio menos de tres días semanales, lo que significa una reducción del riesgo del 38% (14-56%). En este estudio, la magnitud en la reducción del riesgo se mantuvo tras múltiples ajustes. El perfil de las curvas de supervivencia sugiere que el ejercicio retrasa más que previene el inicio de la demencia.

Sin embargo, el estudio de una población italiana de mayores de 65 años (97), con un seguimiento medio de casi cuatro años, demostró una disminución del riesgo de demencia vascular del 76% (44-89%) al comparar los terciles inferior y superior de actividad física total, pero no de EA.

Quizá la discordancia entre estudios se deba a las diferentes maneras de medir la actividad física, a la inclusión de participantes que ya pudieran tener algún grado de deterioro cognitivo al incorporarse al estudio o a variaciones en los periodos de seguimiento.

Una reciente publicación que incluyó a una población sueca con el ánimo de explorar la asociación entre la práctica habitual de ejercicio físico en edades medias de la vida y el riesgo tardío de demencia establece que se reduce el riesgo de demencia un 66% (28-84%) (100).

Parece, por tanto, que realizar ejercicio físico de forma regular podría retrasar el inicio de una demencia. Se aducen diversos mecanismos para explicar este beneficio: un mejor flujo sanguíneo cerebral, un menor riesgo de enfermedades vasculares cerebrales, el estímulo de la plasticidad sináptica, la secreción de factores tróficos, la síntesis de neurotransmisores y la neurogénesis.

Además, se ha demostrado mediante ensayos clínicos que el ejercicio habitual proporciona beneficios a los pacientes con EA ya declarada (101).

Varios estudios longitudinales han establecido que diversos tipos de actividad intelectual se asocian a un menor riesgo de demencia. Un estudio sueco comunicó una reducción del 46% (13-66%) del riesgo de demencia de cualquier causa



(102). De forma similar, un estudio americano encontró un 38% (17-54%) menos de riesgo de demencia de cualquier causa en los ancianos que participaban en un alto grado de actividades de ocio (103). Por otra parte, hay datos preliminares que indican que el 'entrenamiento cerebral' puede retrasar el deterioro cognitivo en personas mayores (104).

## Traumatismo craneal

La asociación entre el traumatismo craneoencefálico y la demencia es controvertida. Aunque hay evidencias epidemiológicas y datos retrospectivos procedentes de series autópsicas que sugieren que puede producirse un deterioro cognitivo tras un traumatismo craneoencefálico grave o traumatismos moderados reiterados, la relación entre la demencia subsiguiente a traumatismos craneoencefálicos y el estatus genético *APOE* está aún por determinar (105).

## Factores de riesgo genéticos

Aunque más de 300 genes se han relacionado con la patogénesis de la EA y otras demencias, hasta hoy sólo de tres (*APP*, *PSEN1* y *PSEN2*) se ha confirmado su asociación causal con la EA de comienzo precoz (inicio antes de los 60 años) y de otros dos (*MAPT* y *PGNR*), con la demencia frontotemporal (106).

Respecto a la EA de inicio tardío (después de los 65 años), no se ha identificado aún ninguna mutación genética aislada causante. Sin embargo, diversos genes se han señalado como factores de susceptibilidad que, aunque aumentan el riesgo de que un individuo presente a lo largo de su vida la enfermedad, no son determinantes (baja sensibilidad) y cuya ausencia tampoco garantiza que no se padecerá la EA (baja especificidad) (107).

Hoy por hoy, sólo del gen *APOE* se ha confirmado que es un factor de riesgo para la EA. Hay tres polimorfismos de este gen: el alelo  $\epsilon 3$  esta presente en el 75% de la población blanca, el alelo  $\epsilon 2$  en el 8% y el  $\epsilon 4$  en el 15%. La asociación entre el alelo  $\epsilon 4$  de la *APOE* y la EA de inicio tardío se comunicó hace ya quince años. Hay un claro efecto de la composición del gen: el riesgo de los portadores de un alelo  $\epsilon 4$  es de 3,2 (2,9-3,5) veces más que el de los portadores de  $\epsilon 3/\epsilon 3$ , mientras que los portadores homocigotos  $\epsilon 4/\epsilon 4$  tienen un riesgo 11,6 (8,6-15,4) veces mayor. Por otra parte, ser portador de un alelo  $\epsilon 2$  parece conllevar un 40% menos de riesgo de EA: OR 0,6 (0,5-0,8).

# guía

## Estimación global del riesgo

Recientemente, los datos procedentes de la cohorte escandinava CAIDE con un seguimiento de 20 años, se introdujeron en un modelo de regresión logística para calcular el riesgo de demencia. Además de la edad, el nivel educativo y la realización de ejercicio físico, se analizaron tres factores de riesgo vascular: HTA, IMC y colesterol total (modelo 1). Mediante un sencillo sistema de puntuación,

### Recomendaciones

- Se recomienda vigilar la presión arterial en adultos, como mínimo a partir de los 40 años. Deben instaurarse medidas de modificación de hábitos si la presión arterial sistólica se sitúa en 120-139 mm Hg o la diastólica en 80-89 mm Hg. Debe añadirse tratamiento farmacológico si la presión arterial supera los 140/90 mm Hg para prevenir el riesgo de enfermedades vasculares cerebrales (**nivel de evidencia I, grado de recomendación A**). Esta medida puede reducir la incidencia de demencia (**nivel de evidencia III, grado de recomendación C**).
- Aunque existen múltiples razones para tratar la DM tipo 2, y la hiperlipidemia, no hay evidencia suficiente para recomendar el tratamiento de estos trastornos con el propósito específico de reducir el riesgo de demencia (**nivel de evidencia III, grado de recomendación C**).
- Hay evidencias epidemiológicas de que el aumento del IMC y la grasa abdominal incrementa el riesgo de demencia. Bajar de peso disminuye la presión arterial (**nivel de evidencia I, grado de recomendación A**). Esta medida podría reducir la incidencia de demencia.
- No hay datos suficientes que permitan recomendar el uso de suplementos vitamínicos para prevenir la demencia (**nivel de evidencia II, grado de recomendación C**). Aunque no hay evidencia suficiente para establecer una recomendación en la prevención de la demencia, podemos informar de las posibles ventajas del consumo de pescado, la reducción en la ingesta de grasas y el consumo moderado de vino (**nivel de evidencia II, grado de recomendación C**).
- Aunque están claros los beneficios del ejercicio físico regular sobre la salud, no hay evidencia suficiente para recomendarlo en la prevención de la demencia (**nivel de evidencia III, grado de recomendación C**). Tampoco existe evidencia suficiente que permita recomendar que el 'entrenamiento cerebral' y el mantenerse intelectualmente activo prevengan el desarrollo de demencia (**nivel de evidencia III, grado de recomendación C**).
- Aunque existen múltiples razones para dejar de fumar, no hay datos que demuestren que dejar el tabaco reduzca el riesgo de demencia (**nivel de evidencia III, grado de recomendación C**).
- No se recomienda la determinación del genotipo *APOE* en sujetos asintomáticos en la población general por su baja especificidad y sensibilidad (**nivel de evidencia I, grado de recomendación A**).



se posibilita calcular la probabilidad de desarrollar demencia. Un modelo adicional (modelo 2) incluyó el estatus *APOE*, pero esta información no aumentaba la certeza del modelo predictivo (108). Evidentemente, este cálculo de riesgo precisa de validación.

## Bibliografía

1. Qiu C, De Ronchi D, Fratiglioni L. The epidemiology of the dementias: An update. *Curr Opin Psychiatry* 2007; 20: 380-5.
2. Berr C, Akbaraly TN, Nourashemi F, Andrieu S. Épidémiologie des démences. *Presse Med* 2007; 36: 1431-41.
3. Jorm AF, Korten AE, Henderson AS. The prevalence of dementia: a quantitative integration of the literature. *Acta Psychiatr Scand* 1987; 76: 465-79.
4. Ganguli M. Mild cognitive impairment and the 7 uses of epidemiology. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2006; 20(Suppl. 2): S52-7.
5. Bermejo F, Gabriel R, Vega S, Morales JM, Rocca WA, Anderson DW. Problems and issues with door-to-door, two-phase surveys: An illustration from central Spain. *Neuroepidemiology* 2001; 20: 225-31.
6. 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.
7. Morgan K, Lilley JM, Arie T, Byrne EJ, Jones R, Waite J. Incidence of dementia in a representative British sample. *Br J Psychiatry* 1993; 163: 467-70.
8. Ravaglia G, Forti P, Maioli F, et al. Incidence and etiology of dementia in a large elderly Italian population. *Neurology* 2005; 64: 1525-30.
9. Canadian Study of Health and Aging Working Group. The incidence of dementia in Canada. *Neurology* 2000; 55: 66-73.
10. López-Pousa S, Vilalta-Franch J, Llinàs-Regla J, Garre-Olmo J, Román GC. Incidence of dementia in a rural community in Spain: The Girona cohort study. *Neuroepidemiology* 2004; 23: 170-7.
11. Kukull WA, Higdon R, Bowen JD, et al. Dementia and Alzheimer disease incidence. A prospective cohort study. *Arch Neurol* 2002; 59: 1737-46.
12. Fratiglioni L, Launer LJ, Andersen K, 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(Suppl. 5): S10-5.

13. Copeland JR, McCracken CF, Dewey ME, et al. Undifferentiated dementia, Alzheimer's disease and vascular dementia: Age- and gender-related incidence in Liverpool. The MRC-ALPHA Study. *Br J Psychiatry* 1999; 175: 433-8.
14. Letenneur L, Commenges D, Dartigues JF, Barberger-Gateau P. Incidence of dementia and Alzheimer's disease in elderly community residents of south-western France. *Int J Epidemiol* 1994; 23: 1256-61.
15. Waite LM, Broe GA, Grayson DA, Creasey H. The incidence of dementia in an Australian community population: The Sydney Older Persons Study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001; 16: 680-9.
16. Bachman DL, Wolf PA, Linn RT, et al. Incidence of dementia and probable Alzheimer's disease in a general population: The Framingham Study. *Neurology* 1993; 43: 515-9.
17. Kawas C, Gray S, Brookmeyer R, Fozard J, Zonderman A. Age-specific incidence rates of Alzheimer's disease: The Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Neurology* 2000; 54 :2072-7.
18. Ganguli M, Dodge HH, Chen P, Belle S, DeKosky ST. Ten-year incidence of dementia in a rural elderly US community population: The MoVIES Project. *Neurology* 2000; 54: 1109-16.
19. Azad NA, Al Bugami M, Loy-English I. Gender differences in dementia risk factors. *Gend Med* 2007; 4: 120-9.
20. Lobo A, Saz P, Marcos G, Día JL, De-la-Cámara, C. The prevalence of dementia and depression in the elderly community in a southern European population. The Zaragoza study. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 497-506.
21. Pi J, Olivé JM, Roca J, Masana L. Prevalence of dementia in a semi-rural population of Cataluña, Spain. *Neuroepidemiology* 1996; 15: 33-41.
22. García García FJ, Sánchez Ayala MI, Pérez Martín A, et al. Prevalencia de demencia y de sus subtipos principales en sujetos mayores de 65 años: Efecto de la educación y ocupación. Estudio Toledo. *Med Clin (Barc)* 2001; 116: 401-7.
23. Fernández M, Castro-Flores J, Pérez-de las Heras S, Mandaluniz-Lekumberri A, Gordejuela M, Zarranz J. Prevalencia de la demencia en mayores de 65 años en una comarca del País Vasco. *Rev Neurol* 2008; 46: 89-96.
24. Manubens JM, Martínez-Lage JM, Lacruz F, et al. Prevalence of Alzheimer's disease and other dementing disorders in Pamplona, Spain. *Neuroepidemiology* 1995; 14: 155-64.
25. Villalta-Franch J, López Pousa S, Llinás-Reglá J. Prevalencia de demencias en una zona rural. Estudio Girona. *Rev Neurol* 2000; 30: 1026-30.



26. Gascón-Bayarri J, Reñé R, Del Barrio JL, et al. Prevalence of dementia subtypes in El Prat de Llobregat, Catalonia, Spain: The PRATICON study. *Neuroepidemiology* 2007;28:224-34.
27. Lobo A, Saz P, Marcos G, et al.; ZARADEMP Workgroup. Prevalence of dementia in a southern European population in two different time periods: The ZARADEMP Project. *Acta Psychiatr Scand* 2007; 116: 299-307.
28. Rocca WA, Hofman A, Brayne C, et al. Frequency and distribution of Alzheimer's disease in Europe: A collaborative study of 1980-1990 prevalence findings. The EURODEM-Prevalence Research Group. *Ann Neurol* 1991; 30: 381-90.
29. Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology* 2000; 54 (Suppl. 5): S4-9.
30. Berr C, Wancata J, Ritchie K. Prevalence of dementia in the elderly in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 15: 463-71.
31. Helmer C, Pérès K, Letenneur L, et al. Dementia in subjects aged 75 years or over within the PAQUID cohort: prevalence and burden by severity. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006; 22: 87-94.
32. Fish M, Bayer AJ, Gallacher JE, et al. Prevalence and pattern of cognitive impairment in a community cohort of men in South Wales: methodology and findings from the Caerphilly Prospective Study. *Neuroepidemiology* 2008; 30: 25-33.
33. Plassman BL, Langa KM, Fisher GG, et al. Prevalence of dementia in the United States: The aging, demographics and memory study. *Neuroepidemiology* 2007; 29: 125-32.
34. Graham JE, Rockwood K, Beattie BL, et al. Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. *Lancet* 1997; 349: 1793-96.
35. Moleró AE, Pino-Ramírez G, Maestre GE. High prevalence of dementia in a Caribbean population. *Neuroepidemiology* 2007; 29: 107-12.
36. Herrera E, Caramelli P, Barreiros AS, Nitrini R. Epidemiologic survey of dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2002; 16: 103-8.
37. Yamada T, Hattori H, Miura A, Tanabe M, Yamori Y. Prevalence of Alzheimer's disease, vascular dementia and dementia with Lewy bodies in a Japanese population. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2001; 55: 21-5.

38. Lee DY, Lee JH, Ju YS, et al. The prevalence of dementia in older people in an urban population of Korea: The Seoul study. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 1233-9.
39. Dong MJ, Peng B, Lin XT, Zhao J, Zhou YR, Wang RH. The prevalence of dementia in the People's Republic of China: A systematic analysis of 1980-2004 studies. *Age Ageing* 2007; 36: 619-24.
40. Meguro K, Ishii H, Kasuya M, et al. Incidence of dementia and associated risk factors in Japan: The Osaki-Tajiri Project. *J Neurol Sci* 2007; 260: 175-82.
41. Shaji S. Prevalence of dementia. *Br J Psychiatry* 2005; 187: 90.
42. Hendrie HC, Ogunniyi A, Hall KS, et al. Incidence of dementia and Alzheimer disease in 2 communities: Yoruba residing in Ibadan, Nigeria, and African Americans residing in Indianapolis, Indiana. *JAMA* 2001; 285: 739-47.
43. Ineichen B. The epidemiology of dementia in Africa: A review. *Soc Sci Med* 2000; 50: 1673-7.
44. Riudavets MA, Rubio A, Cox C, Rudow G, Fowler D, Troncoso JC. The prevalence of Alzheimer neuropathologic lesions is similar in blacks and whites. *J Neuropathol Exp Neurol* 2006; 65: 1143-8.
45. Ochayi B, Thacher TD. Risk factors for dementia in central Nigeria. *Aging Ment Health* 2006; 10: 616-20.
46. Ratnavalli E, Brayne C, Dawson K, et al. The prevalence of frontotemporal dementia. *Neurology* 2002; 58: 1615-21.
47. Ferri CP, Prince M, Brayne C, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005; 366: 2112-7.
48. Guehne U, Riedel-Heller S, Angermeyer MC. Mortality in dementia. A systematic review. *Neuroepidemiology* 2005; 25: 153-62.
49. Xie J, Brayne C, Matthews FE; Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study collaborators. Survival times in people with dementia: Analysis from population based cohort study with 14 year follow-up. *BMJ* 2008; 336: 258-62.
50. Lee HB, Kasper JD, Shore AD, Yokley JL, Black BS, Rabins PV. Level of cognitive impairment predicts mortality in high-risk community samples: The memory and medical care study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2006; 18: 543-6.
51. Williams MM, Xiong C, Morris JC, Galvin JE. Survival and mortality differences between dementia with Lewy bodies vs Alzheimer disease. *Neurology* 2006; 67: 1935-41.



52. Hu WT, Parisi JE, Knopman DS, et al. Clinical features and survival of 3R and 4R tauopathies presenting as behavioral variant frontotemporal dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2007; 21: S39-43.
53. Tilvis RS, Strandberg TE, Juva K. Apolipoprotein E phenotypes, dementia and mortality in a prospective population sample. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46: 712-5.
54. Busse A, Bischkopf J, Riedel-Heller SG, Angermeyer MC; Leipzig Longitudinal Study of the Aged LEILA75+. Mild cognitive impairment: Prevalence and predictive validity according to current approaches. *Leipzig longitudinal study. Br J Psychiatry* 2003; 182: 449-54.
55. Visser PJ, Kester A, Jolles J, Verhey F. Ten-year risk of dementia in subjects with mild cognitive impairment. *Neurology* 2006; 67: 1201-7.
56. López OL, Kuller LH, Becker JT, et al. Incidence of dementia in mild cognitive impairment in the cardiovascular health study cognition study. *Arch Neurol* 2007; 64: 416-20.
57. Casado I, Ramírez JM. Hipertensión arterial y función cognitiva. *Med Clin* 2008; 130: 542-52.
58. Staessen JA, Richart T, Birkenhäger W. Less atherosclerosis and lower blood pressure for a meaningful life perspective with more brain. *Hypertension* 2007; 49: 389-400.
59. Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol* 2005; 4: 487-99.
60. Reitz C, Tang MX, Manly J, Mayeux R, Luchsinger JA. Hypertension and the risk of mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2007; 64: 1734-40.
61. Condonner Ch, Alman AS, Wardlaw J. Spontaneous brain microbleeds: systematic review, subgroup analyses and standards for study design and reporting. *Brain* 2007; 130: 1988-2003.
62. Vermeer SE, Longstreth WT, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurol* 2007; 6: 611-9.
63. Gold G, Kovari E, Hermann FR, et al. Cognitive consequences of thalamic, basal ganglia and deep white matter lacunes in brain aging and dementia. *Stroke* 2005; 36: 1184-8.
64. Schmidt R, Petrovic K, Ropele S, Enzinger C, Fazekas F. Progression of leukoaraiosis and cognition. *Stroke* 2007; 38: 2169-625.
65. McGuinness B, Todd S, Passmore P, Bullock R. Systematic review: Blood pressure lowering in patients without prior cerebrovascular disease for pre-

# guía

- vention of cognitive impairment and dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 79: 4-5.
66. Brands AMA, Biessels GJ, De Haan EHF, Kapelle LJ, Kessels RPC. The effects of type 1 diabetes on cognitive performance: A metaanalysis. *Diabetes Care* 2005; 28: 726-35.
  67. Pasquier F, Boulogne A, Leys D, Fontaine P. Diabetes mellitus and dementia. *Diabetes Metab* 2006; 32: 403-414.
  68. Biessels GJ, Stakenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol* 2006; 5: 64-74.
  69. Yaffe K, Blackwell T, Whitmer RA, Krueger K, Barrett-Connor E. Glycosylated hemoglobin level and development of mild cognitive impairment or dementia in older women. *J Nutr Health Aging* 2006; 10: 293-5.
  70. Luchsinger JA, Reitz C, Patel B, Tang MX, Manly JJ, Mayeux R. Relation of diabetes to mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2007; 64: 570-5.
  71. Kivipelto M, Solomon A. Cholesterol as a risk factor for Alzheimers disease-epidemiological evidence. *Acta Neurol Scand* 2006; 114(Suppl. 185): 50-7.
  72. Solomon A, Kareholt I, Ngandu T, et al. Serum cholesterol changes after midlife and late-life cognition. Twenty-one-year follow-up study. *Neurology* 2007; 68: 751-6.
  73. Launer LJ, White LR, Petrovich H, Ross GW, Curb JD. Cholesterol and neuropathologic markers of AD: A population-based autopsy study. *Neurology* 2001; 57: 1447-52.
  74. Pappolla MA, Bryant-Thomas TK, Herbert D, et al. Mild hypercholesterinemia is an early risk factor for development of Alzheimer amyloid pathology. *Neurology* 2003; 61: 199-205.
  75. Ferrara A, Barrett-Connor E, Shan J. Total, LDL and HDL cholesterol decrease with age in older men and women. The Rancho Bernardo Study 1984-1994. *Circulation* 1997; 96: 37-43.
  76. Wolozin B, Manger J, Bryant R, Cordy J, Green RC, McKee A. Re-assessing the relationships between cholesterol, statins and Alzheimers disease. *Acta Neurol Scand* 2006; 114(Suppl. 185): 63-70.
  77. Kuller LH. Statins and dementia. *Curr Atheroscler Rep* 2007; 2: 154-61.
  78. Luchsinger JA, Mayeux R. Adiposity and Alzheimer disease. *Curr Alzheimer Res* 2007; 4: 127-34.
  79. Gorospe EC, Dave JK. The risk of dementia with increase body mass index. *Age Ageing* 2007; 36: 23-9.



80. Gustafson D. Adiposity indices and dementia. *Lancet Neurol* 2006; 5: 713-20.
81. Beydoun MA, Beydoun HA, Wang Y. Obesity and central obesity as risk factors for incident dementia and its subtypes: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2008 Epub ahead of print.
82. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365: 1415-28.
83. Yaffe K. Metabolic syndrome and cognitive disorders. Is the sum greater than its parts? *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2007; 21: 167-71.
84. Komulainen P, Lakka TA, Kipivello M, et al. Metabolic syndrome and cognitive function: A population-based follow-up study in elderly women. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; 23: 29-34.
85. Razay G, Vreugdenhil A, Wilcock G. The metabolic syndrome and Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2007; 64: 93-6.
86. Luchsinger JA, Mayeux R. Dietary factors and Alzheimer's disease. *Lancet Neurology* 2004; 3: 579-87.
87. Petersen RC, Thomas RG, Grundman M. et al. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med* 2005; 352: 2379-88.
88. Patterson C, Feightner J, Garcia A, MacKnight C. General risk factors for dementia: A systematic evidence review. *Alzheimers Dement* 2007; 3: 341-7.
89. Engelhart MJ, Geerlings MI, Ruitenberg A, et al. Diet and risk of dementia. Does fat the matter? The Rotterdam Study. *Neurology* 2002; 59: 1915-21.
90. Larrieu S, Letenneur L, Helmer C, Dartigues JF, Barberger-Gateau P. Nutritional factors and risk of incident dementia in the PAQUID longitudinal cohort. *J Nutr Health Aging* 2004; 8: 150-4.
91. Panza F, Solfrizzi V, Colacicco AM, et al. Mediterranean diet and cognitive decline. *Public Health Nutr* 2004; 7: 959-63.
92. Scarmeas N, Stern Y, Tang MX, et al. Mediterranean diet and risk of Alzheimer disease. *Ann Neurol* 2006; 59: 912-21.
93. Almeida OP, Hulse GK, Lawrence D, et al. Smoking as a risk factor for Alzheimer's disease: Contrasting evidence from a systematic review of case-control and cohort studies. *Addiction* 2002; 97: 15-28.
94. Anstey KJ, von Sanden C, Salim A, O'Kearny R. Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Epidemiol* 2007; 166: 367-78.
95. Caamaño F, Corral M, Montes A, Takkouche B. Education and dementia: A meta-analytic study. *Neuroepidemiology* 2006; 26: 226-32.

96. Carnero Pardo C. Educación, demencia y reserva cerebral. *Rev Neurol* 2000; 31: 584-92.
97. Ravaglia G, Forti P, Lucisesare A, et al. Physical activity and dementia risk in the elderly. Findings from a prospective Italian study. *Neurology* (Epub ahead of print).
98. Laurin D, Verreault R, Lindsay J, MacPherson K, Rockwood K. Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. *Arch Neurol* 2001; 58: 498-504.
99. Larson EB, Wang Li, Bowen JD, et al. Exercise is associated with reduced risk of incident dementia among persons 65 years of age and older. *Ann Int Med* 2006; 144: 73-81.
100. Andel R, Crowe M, Pedersen NL, Fratiglioni L, Johansson B, Gatz M. Physical exercise at midlife and risk of dementia three decades later: A population-based study of Swedish twins. *J Gerontology* 2008; 1: 62-66.
101. Jedrziewski MK, Lee VM, Trojanowski JQ. Physical activity and cognitive health. *Alzheimers Dement* 2007; 2: 98-108.
102. Wang HX, Karp A, Winblad B, Fratiglioni L. Late-life engagement in social and leisure activities is associated with a decreased risk of dementia: a longitudinal study from the Kungsholmen project. *Am J Epidemiol* 2002; 12: 1081-7.
103. Scarmeas N, Levy G, Tang MX, Manly J, Stern Y. Influence of leisure activity on the incidence of Alzheimer's disease. *Neurology* 2001; 12: 2236-42.
104. Willis SL, Tennstedt SL, Marsiske M, et al. Long-term effects of cognitive training on everyday functional outcomes in older adults. *JAMA* 2006; 23: 2805-14.
105. Jellinger KA. Head injury and dementia. *Curr Op Neurol* 2004; 17: 719-23.
106. Bertram L, McQueen M, Mullin K, Blacker D, Tanzi R. Systematic meta-analyses of Alzheimer disease genetic associations studies: The Alzgene database. *Nat Genet* 2007; 39: 17-23.
107. Hsuing GYR, Sadovnick AD. Genetics and dementia: Risk factors, diagnosis and management. *Alzheimers Dement* 2007; 3: 418-427.
108. Kivipelto M, Ngandu T, Laatikainen T, Winblad B, Soininen H, Tuomilehto J. Risk score for the prediction of dementia risk in 20 years among middle aged people: A longitudinal, population-based study. *Lancet Neurol* 2006; 5: 735-41.

### CLASIFICACIÓN

M. Baquero Toledo, C. Carnero Pardo y M.D. Martínez Lozano

#### Criterios de clasificación

En el actual marco científico, no disponemos de una metodología específica de la 'medicina basada en la evidencia' que permita abordar la clasificación de las demencias (1). Nuestra intención de aplicar el espíritu de la medicina basada en la evidencia a la clasificación debe quedar limitada finalmente a la descripción de la propia clasificación.

La clasificación de los distintos trastornos que generan deterioro cognitivo es útil al menos con fines pragmáticos, didácticos y de registro. Los criterios que guían la clasificación se escogen de acuerdo con dichos fines (2). Pueden ser clínicos, basándose en la edad de inicio del trastorno, su patocronía, el perfil clínico global, el perfil cognitivo u otros (precoz o tardío; progresivo, regresivo o estático; 'cortical' o 'subcortical'; amnésico o disejecutivo, etc.) pero también pueden usarse criterios no clínicos (alteraciones histológicas, genéticas y proteómicas).

#### Clasificación general

El criterio de clasificación más extendido, y también el recomendado en esta guía, es el de la etiología (3). La clasificación etiológica permite, además, unificar, cuando es posible, distintos elementos clínicos y paraclínicos comunes a varias enfermedades. La demencia es un síndrome multietiológico causado por una disfunción cerebral, que puede ser focal, multifocal o difusa. Se pueden considerar tres grandes categorías etiológicas (Tabla 1). La demencia combinada se refiere a la concurrencia simultánea de varias causas de demencia.

Hay otras formas útiles de clasificar las demencias, como la basada en la presencia de otros síntomas neurológicos asociados, lo que puede ayudar al diagnóstico diferencial (demencia asociada a parkinsonismo, demencia asociada a enfermedad de la motoneurona, demencia con trastornos de la marcha, etc.) (2).

Algunas formas de clasificación muy utilizadas, como la distinción entre demencias corticales y subcorticales, tienen bases conceptuales muy discutibles.

TABLA 1. Clasificación etiológica de las demencias por consenso del Grupo de Estudio de Neurología de la Conducta y Demencias de la SEN.

Demencias degenerativas primarias
Demencia tipo Alzheimer
Otras demencias degenerativas primarias
Demencias secundarias
Demencias vasculares
Otras demencias secundarias
Demencias combinadas (o de etiología múltiple)
Enfermedad de Alzheimer con enfermedad vascular cerebral asociada
Otras demencias combinadas

## Demencias degenerativas primarias

Son trastornos que afectan principalmente al encéfalo y que tienen en común el hecho de estar asociados a la agregación y el depósito cerebral de material proteico de diversa índole (amiloide  $\beta$ , sinucleína  $\alpha$ , proteína  $\tau$ , TDP-43, PrP), por lo que una 'proteinopatía cerebral' podría constituir un mecanismo patogénico común a todos ellos (4, 5). La expresión clínica de las demencias degenerativas primarias está relacionada fundamentalmente con la distribución neuroanatómica de estos depósitos proteicos. Cada tipo de depósito proteico tiende a presentar una determinada topografía y, con ella, un perfil clínico concreto; pero no de modo unívoco, de manera que un mismo perfil clínico se asocia a diversos depósitos, como ocurre en la demencia frontotemporal, y un depósito proteico similar se puede manifestar clínicamente de forma variada, como sucede, por ejemplo, en el caso de las taupatías.

Aunque la mayoría de las demencias degenerativas primarias son procesos asociados a la edad y de aparición esporádica, en todos los casos, en mayor o menor grado, hay formas familiares que, en general, son de inicio precoz.

La demencia degenerativa más frecuente es la enfermedad de Alzheimer, que representa más del 50% del total de casos.

Las enfermedades neurodegenerativas primarias que se manifiestan fundamentalmente como demencia, y las que suelen producirla, junto con el componente proteico del depósito, se presentan en la tabla 2.



TABLA 2. Clasificación de demencias degenerativas según sus bases moleculares y genéticas (gen señalado en los casos conocidos).

Enfermedad	Molécula/proteína
<b>Enfermedades degenerativas en las que la demencia es una de las manifestaciones principales</b>	
Enfermedad de Alzheimer	Amiloide beta Presenilina 1 Presenilina 2
Degeneración frontotemporal <sup>1</sup>	Proteína tau Progranulina TDP-43
Demencia con cuerpos de Lewy	Sinucleína alfa Sinucleína beta
Demencia por priones <sup>2</sup>	Prión
Encefalopatía familiar con cuerpos de neuroserpina	Neuroserpina
<b>Enfermedades degenerativas en las que la demencia puede formar parte del cuadro clínico</b>	
Corea de Huntington	Huntingtina
Pseudoenfermedad de Huntington tipo 2	Junctofilina 3
Degeneración corticobasal	Proteína tau
Parálisis supranuclear progresiva	Proteína tau
Enfermedad de Parkinson	Sinucleína alfa Parkina
Enfermedad de la motoneurona	TDP-43, ubiquitina
Atrofias multisistémicas	Sinucleína alfa
Hereditaxias	Múltiples

1. Sinónimo: Degeneración lobar frontotemporal. Incluye demencia frontal, afasia progresiva primaria, demencia semántica y trastornos comprendidos en el complejo Pick.

2. Incluye la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y variantes, la enfermedad de Gerstmann-Stráussler-Scheinker, el insomnio familiar mortal y la pseudoenfermedad de Huntington tipo 1, cuya causa es una mutación que da lugar a la adición de ocho repeticiones extra en el octapéptido de la proteína priónica.

En la tabla 3 se presentan enfermedades que excepcionalmente pueden presentarse como demencia en la edad adulta. Se señalan la molécula y el gen que intervienen en los casos en que se conocen (6).

TABLA 3. Otras enfermedades degenerativas que excepcionalmente pueden presentarse como demencia en la edad adulta. Se señalan la molécula deficitaria y el gen identificado en los casos en que se conocen.

Enfermedad	Molécula/proteína	Gen	Cromosoma	Herencia
<b>Leucodistrofias del adulto</b>				
Leucodistrofia metacromática	Arisulfatasa A	ARSA	22	AR
Adreno-leucodistrofia y adrenomielo-neuropatía	Lignoceril CoA sintetasa (ATPasa)	ABGD1	X	RX
Leucodistrofia de células globoides (enfermedad de Krabbe). Galactocerebrosidosis	β-galactosidasa	GALC	14	AR
Enfermedad de Alexander (leucodistrofia con fibras de Rosenthal)	Proteína ácida fibrilar glial	GFAP	17	AR
Xantomatosis cerebrotendinosa	Esterol-27-β-hidroxi-lasa	CYP27A1	2	AR
Tipo IV de la enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher: enfermedad de Löwenberg-Hill	Proteína proteolípidica de la mielina (lipofilina)	PLP1	X	DX
<b>Enfermedades neuronales de depósito en el adulto</b>				
Osteodisplasia poliquistica lipomembranosa con leucoencefalopatía esclerosante (PLOS) o demencia prenil con quistes óseos		TYROBP	19	AR
Demencia danesa familiar o heredo-patía oftalmoocefálica. Demencia británica familiar		TREM2	6	AR
Miopatía por cuerpos de inclusión con enfermedad de Paget y demencia frontal	Clafrina (proteína cont valosina)	ITM2B	13	AD
		VCP	9	
Gangliosidosis GM-1 (β-galactosidosis) de tipo III (GM1-III) o forma adulta	β-galactosidasa	GBA	3	AR
Gangliosidosis 2 (GM2), forma adulta (Tay-Sachs del adulto)	Hexosaminidasa A	HEXA	15	AR
Enfermedad de Gaucher (glucosilceramida lipidosis) (tipos II y III con afectación neurológica)	β-glucosidasa (glucocerebrosidasa)	GBA	1q21	AR
Enfermedad de Nieman-Pick del adulto (variante C)	Esfingomielinasa	NPC1	18	AR
		NPC2	14	AR
Enfermedad de Kufs (ceroidolipofuscinosis del adulto)	Heterogénea	Varios: CLN4 (adulto) CLN1	Varios	AR, AD
Enfermedad de Sanfilippo (mucopolisacaridosis tipo III)	Heparansulfato sulfatasa (A)	NAGLU	17	AR
Enfermedad de Fabry	N-alfa-acetilglucosaminidasa (B)	SGSH	17	
Enfermedad de cuerpos de poliglucosano del adulto	Deficiencia de α-galactosidasa A	GLA	Xq22	ARX
	Enzima ramificante del glucógeno	GBE1	3	AR?



### Enfermedades mitocondriales

Síndrome de Leigh (encefalomiopatía necrosante subaguda)

MELAS (*mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke like episodes*)

MERRF (*mitochondrial encephalopathy with ragged red fibers*)

Cadena respiratoria (metabolismo oxidativo mitocondrial)  
Múltiples proteínas mitocondriales:  
piruvato deshidrogenasa,  
piruvato carboxilasa y defectos en el sistema de transporte de electrones

Varios, múltiples,

p. ej.:  
MTL1  
MTTQ  
MTTH  
MTTK  
MTTS1  
MTND1  
MTND5  
MTND6  
MTTS2  
MTTW

ADN mit

Mit

### Otras

Enfermedad de Hallewörden-Spatz

Neurodegeneración con acumulación cerebral de hierro 1\*

Neurodegeneración con acumulación cerebral de hierro 2

Enfermedad de Latorina

Epilepsia mioclónica de Unverricht-Lundborg

Neuroacantocitosis

Aceruloplasemia

Enfermedad de Wilson: degeneración hepatolenticular

Enfermedad de Fahr (calcificación de los ganglios basales)

Síndrome de ataxia y temblor asociado al cromosoma X frágil

Síndrome de Rett

Pantotenatocinasa

Latorina

Malina

Cistatina B

Coreina

Ceruloplasmina

ATPasa transportadora de cobre

Heterogénea

PANK2

PLA2G6

EPM2A

NHLRC1

0tros

CSTB

VPS13A

3

ATP7B

13

IBGC1

14

AD

FMRI

X

RX

MECP2

X

DX

20

6

6

21

9

AR

AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva; DX: dominante ligada al sexo; Mit: herencia mitocondrial; ADN mit: ADN mitocondrial.

\*Incluye síndrome HARP: hipobetalipoproteinemia, acantocitosis, retinopatía pigmentaria, degeneración palidial

## Demencias vasculares

Constituyen el segundo grupo etiológico más frecuente, después de las demencias degenerativas primarias. Su clasificación está basada en los diferentes patrones clínicos y en sus relaciones con el tipo y la localización de la lesión vascular (Tabla 4) (véase el capítulo 17 para más detalles).

TABLA 4. Clasificación de las demencias vasculares.

### Isquémicas

Demencia multiinfarto

Demencia por infarto estratégico

Estado lagunar

Leucoencefalopatía subcortical arteriosclerótica (enfermedad de Binswanger)

Angiopatías hereditarias: CADASIL (gen NOTCH3, cr. 19), CARASIL (síndrome de Maeda)

Angiopatía hipertensiva y arteriosclerótica

Vasculitis

### Isquémicas hipóxicas

Encefalopatía difusa anóxicoisquémica o restringida debido a vulnerabilidad selectiva

Infartos incompletos de la sustancia blanca

Infartos de zona fronteriza

### Hemorrágicas

Hematoma subdural crónico

Hemorragia subaracnoidea

Hematoma cerebral

Angiopatía amiloidea (mutaciones APP-cr 21, cistatina C-cr 20, y otras)

### Combinadas

## Otras demencias secundarias

Existe un gran número de enfermedades causantes de demencia. Es en este grupo donde se incluyen la mayoría de causas potencialmente reversibles de demencia (Tabla 5).



TABLA 5. Clasificación de las demencias secundarias.

<b>Demencias vasculares</b>	Ver tabla 4
<b>Demencia por alteración dinámica del líquido cefalorraquídeo</b>	Hidrocefalia crónica del adulto Hidrocefalia arreatsorbitiva (a presión normal)
<b>Demencia asociada a neoplasia</b>	Tumores intracraneales primarios Metástasis cerebrales Carcinomatosis meníngea Síndromes paraneoplásicos
<b>Demencias de origen infeccioso</b>	
Infecciones por bacterias	Tuberculosis (meningoencefalitis tuberculosa) Neurosífilis ( <i>Treponema pallidum</i> ) Neuroborreliosis (enfermedad de Lyme; meningoencefalitis por <i>Borrelia burgdorferi</i> ) Enfermedad de Whipple ( <i>Trocheryma whippelli</i> ) Neurobrucelosis (meningoencefalitis por <i>Bruceella</i> )
Infecciones por hongos	Criptococosis ( <i>Cryptococcus neoformans</i> ) Candidiasis ( <i>Candida albicans</i> ) Coccidiomicosis ( <i>Coccidioides immitis</i> ) Aspergilosis ( <i>Aspergillus fumigatus</i> )
Infestaciones parasitarias	Neurocisticercosis ( <i>Cisticercus cellulosae</i> ) Toxoplasmosis cerebral ( <i>Toxoplasma gondii</i> )
Infecciones virales	Encefalitis aguda (herpética y otras) Complejo demencia-sida Leucoencefalopatía multifocal progresiva Panencefalitis esclerosante subaguda Panencefalitis esclerosante rubeólica Encefalitis sarampionosa retardada Síndrome de Behçet (¿autoinmunitario?)
Abcesos cerebrales	
<b>Demencias de origen endocrino-metabólico, carencial o tóxico</b>	
Origen endocrino-metabólico	Hipoglucemia crónica (hiperinsulinismo) Hipotiroidismo Hipertiroidismo Hipoparatiroidismo Hiperparatiroidismo Enfermedad de Addison (hipofunción suprarrenal) Enfermedad de Cushing (hiperfunción suprarrenal) Encefalopatía hepática Degeneración hepatolenticular (Enfermedad de Wilson) Encefalopatía urémica Encefalopatía hipóxica Encefalopatía hipercápnica-hipóxica Porfirias

(Continúa)

TABLA 5. Clasificación de las demencias secundarias. (Continuación)

Errores innatos del metabolismo en el adulto	Ver tabla 3
Origen carencial	Déficit de vitamina B12 Déficit de ácido fólico Déficit de niacina (ácido nicotínico) (pelagra) Déficit de tiamina (vitamina B1) (síndrome de Wernicke-Korsakov) Otros
Origen tóxico	Demencia alcohólica (ver relaciones con déficit de B1) Enfermedad de Marchiafava-Bignani (alcoholismo crónico) Intoxicación por plomo Intoxicación por bismuto Intoxicación por mercurio Intoxicación por manganeso Intoxicación por aluminio Intoxicación por arsénico Intoxicación por talio Otros: sulfuro de carbono, tolueno, nitrobenzenos, anilinas, triorto- cresilfosfato, tetracloruro de carbono, CO Compuestos orgánicos
Demencia por medicamentos	Litio Metotrexato Hidantoínas Ácido valproico Otros: benzodiacepinas, barbitúricos, antidepresivos, analgésicos, propranolol, cimetidina, etc.
<b>Demencia por enfermedad desmielinizante</b>	Esclerosis múltiple Otras
<b>Demencia por vasculitis y colagenosis</b>	Lupus eritematoso sistémico Sarcoidosis Artritis reumatoide Arteritis de la temporal Síndrome de Sjögren Otras: esclerosis sistémica progresiva, poliarteritis nodosa, sín- drome de Susac (micrangiopatía cerebroretiniana)
<b>Demencias por traumatismos</b>	Demencia postraumática Demencia pugilística Hematoma subdural crónico
<b>Demencia en enfermedades psiquiátricas</b>	Depresión Enfermedades psiquiátricas crónicas (p. ej.: esquizofrenia)
<b>Demencia asociada a epilepsia</b>	Demencia epiléptica (?) Atención a trastornos innatos del metabolismo
<b>Otras</b>	Demencia postradioterapia



## Síndromes focales degenerativos

Se ha descrito un cierto número de síndromes focales cuya causa es un proceso degenerativo primario (7, 8). En estos casos, el proceso degenerativo se muestra clínicamente de modo restrictivo como déficit focal, aunque con el tiempo su expresión puede evolucionar a una alteración más difusa y manifestarse como demencia. Estos síndromes degenerativos focales mantienen validez como entidad clínica al definir situaciones clínicas características y relativamente duraderas en el tiempo –convencionalmente, más de dos años–. Los distintos síndromes se asocian a una afectación topográfica específica, pero el sustrato patológico puede ser variable, aunque algunos procesos se asocian preferentemente a ciertas patologías (Tabla 6)

TABLA 6. Síndromes degenerativos focales.

Síndrome focal	Afectación topográfica	Sustrato patológico*
<b>Afasia progresiva primaria:</b>		
Anartria progresiva, apraxia del habla	Opercular	Taupatía
Afasia progresiva no fluente	Frontal inferior, periinsular	Taupatía
Demencia semántica	Temporal anterior	TDP-43patía
Afasia progresiva logopéica	Parietotemporal	Enfermedad de Alzheimer
<b>Apraxia progresiva primaria</b>		
<b>Atrofia cortical posterior:</b>		
Agnosia asociativa progresiva	Occipital	Enfermedad de Alzheimer
Amusia primaria progresiva		
<b>Prosopagnosia progresiva</b>	Occipitotemporal basal	
<b>Agnosia topográfica progresiva</b>	Temporal	
<b>Acalculia progresiva</b>		

\*Sustrato patológico más frecuente, pero no exclusivo.

## Bibliografía

1. Qizilbach, N. *Introduction*. En: Qizilbach, N., Schneider, L.S., Chu, H., Tariot, P., Brodaty, H., Kaye, J., Erkinjuntti, T., eds. Evidence-based dementia practice. Oxford: Blackwell; 2002. p. 3-5.

# guía

2. Pascual Millán, L.F. *Tipos básicos y clasificación etiopatogénica de las demencias*. En: Alberca, R., López-Pousa, S., eds. *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias*. 3ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2006. p. 43-50.
3. Robles Bayón, A., Carnero Pardo, C., Pascual Millán, L.F. y cols. *Clasificación*. En: *Guías en demencias: conceptos, criterios y recomendaciones para el estudio del paciente con demencia*. Revisión 2002. Barcelona: Masson; 2003. p. 29-38.
4. Josephs, K.A. *Frontotemporal dementia and related disorders: Deciphering the enigma*. *Ann Neurol* 2008; 64: 4-14.
5. Hickey, C., Chisholm, T., Passmore, M.J., O'Brien, J.D., Johnston, J. *Differentiating the dementias. Revisiting synucleinopathies and tauopathies*. *Curr Alzheimer Res* 2008; 5: 52-60.
6. OMIM en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>; acceso 14/8/2008.
7. Alberca, R. Demencias degenerativas de comienzo focal. Accesible en [http://www.psiquiatria.com/congreso/mesas/mesa18/conferencias/18\\_ci\\_a.htm](http://www.psiquiatria.com/congreso/mesas/mesa18/conferencias/18_ci_a.htm) [11 Dic 2008].
8. Cummings J. Primary progressive aphasia and the growing role of biomarkers in neurological diagnosis. *Ann Neurol* 2008; 64: 361-363.

# ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

R. Alberca

## Introducción

### Concepto

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una entidad anatomoclínica de naturaleza degenerativa y curso progresivo. Se caracteriza clínicamente por causar una demencia y morfológicamente por la presencia de degeneraciones u ovillos neurofibrilares y placas neuríticas o seniles. La enfermedad es rara vez hereditaria, debida a mutaciones de diferentes genes, pero en la mayor parte de las ocasiones su presentación es esporádica, en relación con diversos factores de riesgo, entre los que sobresale la edad.

La EA atraviesa diferentes etapas:

- En la fase predemencial asintomática sólo se encuentran las alteraciones morfológicas.
- Puede existir una fase predemencial sintomática manifestada generalmente por una pérdida de memoria sin demencia, cuyos criterios diagnósticos (1) aún no están validados. Muchos de estos pacientes se incluyen en la categoría diagnóstica de 'deterioro cognitivo leve'.
- La fase demencial define la enfermedad; durante ella se recorren los estadios de demencia leve, moderada y severa.

El curso clínico de la EA es progresivo y puede ser muy prolongado, aunque por lo general no se extiende más de diez años a partir del momento del diagnóstico.

La muerte sobreviene por las complicaciones habituales en este tipo de procesos.

### Criterios para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer

El diagnóstico en vida de la EA es de probabilidad, excepto en las contadas ocasiones en que se dispone de la demostración de la mutación en pacientes con una forma hereditaria. La sensibilidad de los criterios diagnósticos clínicos utili-

zados habitualmente (DSM III-R o DSM IV y NINCDS-ADRDA) (Tablas 1 y 2) es relativamente alta (media en torno al 80%), pero la especificidad es baja (media en torno al 70%) (nivel de evidencia I, II) (2). Los criterios diagnósticos emitidos por el Grupo Estudio de Neurología de la Conducta y Demencias de la SEN se pueden encontrar en la guía previa (3). El diagnóstico de certeza se basa en la demostración de las lesiones morfológicas características de la enfermedad y la aplicación de determinados criterios diagnósticos, revisados igualmente en la última guía de demencias de la SEN (3).

TABLA 1. Criterios diagnósticos de demencia de tipo Alzheimer del DSM IV.

- A. La presencia de los múltiples déficits cognitivos se manifiesta por:
  1. Deterioro de la memoria (deterioro de la capacidad para aprender nueva información o recordar información aprendida previamente).
  2. Una (o más) de las siguientes alteraciones cognitivas:
    - a. Afasia (alteración del lenguaje).
    - b. Apraxia (deterioro de la capacidad para llevar a cabo acciones motoras, a pesar de que la función motora está intacta).
    - c. Agnosia (fallo en el reconocimiento o identificación de objetos a pesar de que la función sensorial está intacta).
    - d. Alteración de la ejecución (p. ej., planificación, organización, secuenciación y abstracción).
- B. Los déficits cognitivos en cada uno de los criterios A1 y A2 provocan un deterioro significativo de la actividad laboral o social y representan una merma importante del nivel previo de actividad.
- C. El curso se caracteriza por un inicio gradual y un deterioro cognitivo continuo.
- D. Los déficits cognitivos de los criterios A1 y A2 no se deben a ninguno de los siguientes factores:
  1. Otras enfermedades del sistema nervioso central que causan déficits de memoria y cognitivos (p. ej., enfermedad vascular cerebral, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, hematoma subdural, hidrocefalia normotensiva, tumor cerebral).
  2. Enfermedades sistémicas que pueden causar demencia (p. ej., hipotiroidismo, deficiencia de ácido fólico, vitamina B12 y niacina, hipercalcemia, neurosífilis, infección por VIH).
  3. Enfermedades inducidas por sustancias.
- E. Los déficits no aparecen exclusivamente en el transcurso de un delirium.
- F. La alteración no se explica mejor por la presencia de otro trastorno del eje I (p. ej., trastorno depresivo mayor, esquizofrenia).



TABLA 2. Criterios diagnósticos de enfermedad de Alzheimer del grupo NINCDS-ADRDA.

### ***Enfermedad de Alzheimer probable***

La EA probable se caracteriza por lo siguiente:

- Síndrome demencial demostrado mediante un cuestionario concreto y confirmado mediante un test neuropsicológico.
- Constatación de un déficit en dos o más áreas cognitivas.
- Empeoramiento progresivo de la memoria y otras funciones cognitivas.
- No existe un trastorno del nivel de conciencia.
- Inicio entre los 40 y 90 años de edad.
- Ausencia de enfermedades sistémicas o cerebrales que puedan causar los síntomas que presenta el enfermo.

La demencia se define por un declinar de la memoria y de otras funciones cognitivas respecto al estado del enfermo previo al comienzo de la enfermedad.

Los datos que apoyan el diagnóstico, aunque no son exigibles, incluyen una alteración progresiva de funciones específicas, como el lenguaje (afasia), habilidades motoras (apraxia) y de la percepción (agnosia), afectación de las actividades diarias y trastornos de la conducta, historia familiar de una enfermedad semejante, sobre todo si se confirmó neuropatológicamente, normalidad en los estudios rutinarios de LCR, cambios inespecíficos en el EEG, datos de atrofia cerebral en la TAC, que aumentan si se comprueban seriadamente.

Otros datos que refuerzan el diagnóstico de EA probable, pero que tampoco se exigen, son:

- Curso en meseta.
- Síntomas asociados, como depresión, insomnio, incontinencia, ideas delirantes, alucinaciones, reacciones catastróficas, trastornos de la conducta sexual, pérdida de peso, aumento del tono muscular, mioclonías o trastornos de la marcha, especialmente en la fase tardía, y crisis epilépticas cuando la enfermedad está avanzada.
- TAC de cráneo normal para la edad del paciente.

El diagnóstico es menos probable si los síntomas comienzan de forma aguda o si se constatan signos neurológicos de déficit focal, o si hay crisis epilépticas o trastornos de la marcha en la fase inicial de la enfermedad.

### ***Enfermedad de Alzheimer posible***

El diagnóstico de EA posible se basa en lo siguiente:

- Síndrome demencial sin causa aparente aunque haya variaciones en el comienzo del proceso, su presentación y curso clínico con respecto a la EA característica.
- Si hay otro trastorno cerebral u otro proceso sistémico suficientes para causar una demencia, pero no se considera que sean la causa real de ésta.
- Si el enfermo tiene un déficit cognitivo aislado gradualmente progresivo y no se demuestra otro síntoma.

### ***Enfermedad de Alzheimer segura***

Se exige que el enfermo haya cumplido en vida los criterios diagnósticos de EA probable y que existan datos confirmatorios patológicos obtenidos mediante biopsia cerebral o necropsia.

## Aspectos clínicos

---

### Historia y perfil clínico

La EA afecta a ambos sexos y su frecuencia aumenta exponencialmente con la edad. Se manifiesta por alteraciones cognitivas, trastornos funcionales, síntomas conductuales y manifestaciones neurológicas clásicas. Como el paciente puede tener anosognosia para sus trastornos cognitivos o no cognitivos, o ser incapaz de exponerlos o de recordarlos, es imprescindible contrastar su relato con el de un cuidador que conozca su capacidad previa, lo que además permite asegurar que se trata de un deterioro.

### Síntomas iniciales

Los síntomas iniciales que llevan al enfermo a consultar son, a grandes rasgos, los siguientes:

- Lo más común es que el enfermo o sus acompañantes refieran una pérdida de memoria para los hechos recientes que interfiere en la vida profesional y social o en las actividades cotidianas del paciente.
- No obstante, algunos pacientes consultan por la alteración de otra función cognitiva neocortical: lenguaje, praxis, gnosia visual o funciones frontales.
- Es aún menos frecuente que el motivo de la primera consulta sea una alteración conductual, como cambios de la personalidad, apatía, depresión, agresividad u otras.
- En raras ocasiones se consulta por un síndrome confusional agudo ('delirium') sobrevenido durante el curso de una EA que hasta entonces había pasado desapercibida.

### Cuadro clínico establecido

La intensidad de las alteraciones cognitivas y funcionales determina la gravedad de la demencia, que se puede deducir de las funciones cognitivas afectadas, de la puntuación conseguida en las pruebas cognitivas generales y del estadio de la demencia, según escalas ad hoc. Cuando se trata de una situación característica, se puede resumir diciendo que:

- Cuando la demencia es leve, el paciente tiene dificultad para desarrollar su trabajo o profesión, pero no precisa ayuda para las actividades cotidianas do-



místicas. En la exploración se encuentra una pérdida de memoria de evocación para los hechos recientes y comienzan a aparecer alteraciones de la denominación. Los pacientes se encuentran en un estadio III-IV del FAST (o GDS) o 1 del CDR y suelen puntuar por encima de 18/30 en el MMSE.

- Cuando la demencia es moderada, el enfermo tiene dificultad para desarrollar algunas actividades domésticas, la alteración cognitiva es evidente, la pérdida de memoria de evocación es intensa y hay leves alteraciones en alguna de estas áreas: comprensión y expresión, denominación y fluencia verbal, función visuoespacial, praxia, gnosis, pensamiento abstracto y capacidad ejecutiva. Corresponde a un estadio V del FAST y el GDS, o 2 del CDR. Los enfermos puntúan entre 12 y 18 en el MMSE.
- Cuando la demencia está en su fase severa, el enfermo precisa ayuda para la mayoría o la totalidad de las actividades cotidianas. La alteración cognitiva es manifiesta en todos los campos, el estadio del FAST o GDS es VI-VII, y 3 en el CDR. La puntuación en el MMSE está por debajo de 12.
- Aunque el curso de la enfermedad es progresivo, puede haber estabilizaciones, tanto más prolongadas cuanto más precoz es el momento evolutivo.
- En los estadios finales el paciente permanece sentado o encamado y apenas se comunica. La muerte sobreviene por complicaciones generalmente cardiovasculares, trombosis venosas, embolias o infecciones intercurrentes.

### ***Alteraciones no cognitivas, neuropsiquiátricas o conductuales***

Éstas no forman parte de la definición de la enfermedad, pero son frecuentes e importantes porque contribuyen a incapacitar al enfermo, causan gran estrés al paciente y al cuidador, suelen propiciar el internamiento del enfermo y se relacionan con una mortalidad mayor. Como no siempre se expresan espontáneamente durante las entrevistas clínicas, es necesario detectarlas con preguntas oportunas dirigidas al paciente y al cuidador.

Las alteraciones conductuales más frecuentes y precoces son la apatía, la depresión, la ansiedad, la irritabilidad y las ideas delirantes. Las alucinaciones son infrecuentes y tardías. Las falsas identificaciones delirantes, la agitación, el vagabundeo y la agresividad aparecen en fases avanzadas y causan graves problemas asistenciales. Otras alteraciones son los trastornos del sueño y del apetito.

# guía

La frecuencia e intensidad de las alteraciones conductuales aumentan conforme la enfermedad avanza, pero, al contrario de lo que sucede con la afectación cognitiva, su curso es frecuentemente fluctuante, lo que se debe tener en cuenta a la hora de mantener el tratamiento y valorar su eficacia.

## ***Síntomas neurológicos clásicos***

Los síntomas neurológicos clásicos son tardíos y no contribuyen al diagnóstico de la enfermedad. Se trata de alteraciones de la marcha, lentitud, movimientos involuntarios, crisis epilépticas generalizadas y focales, y mioclonías.

## **Exploración**

La exploración muestra la intensidad de la pérdida cognitiva y funcional y los signos neurológicos, y ayuda a establecer el estadio en que se encuentra la enfermedad.

### ***Exploración neuropsicológica***

Es un elemento fundamental para el diagnóstico, ya que pone de manifiesto la intensidad y la extensión de la alteración cognitiva.

Es necesario que la exploración cognitiva se ajuste a los criterios de demencia, con objeto de explorar las funciones cuya alteración es obligada para diagnosticarla.

Un test basado en un informador apenas consume tiempo y puede confirmar que la pérdida se debe a un deterioro cognitivo y funcional desde la situación previa a la enfermedad.

Los test breves (MMSE, test de los siete minutos) suelen ser suficientes en las consultas generales para diagnosticar una demencia cuando es moderada o severa.

La exploración neuropsicológica debe ser amplia si la demencia es leve, la edad del enfermo muy avanzada, el nivel académico es muy alto o muy bajo, si el comienzo y evolución no son típicos o si hay procesos intercurrentes. Es imprescindible precisar la intensidad de la alteración de la memoria de evocación, el lenguaje y las praxias, gnosias y funciones frontales.



### **Alteraciones conductuales**

El registro sistemático de estas alteraciones se puede hacer mediante cuestionarios (p. ej., el inventario neuropsiquiátrico) que permiten conocer el perfil de la afectación conductual en función de los campos conductuales alterados en un paciente determinado. Sin embargo, cuando se trata de diagnosticar específicamente una alteración conductual concreta, como puede ser la depresión, con objeto de tratarla, es preferible utilizar los criterios diagnósticos clásicos (como los del DSM IV-R) o las escalas clásicas (Hamilton, GDS), si el estado del paciente lo permite. Cuando se trata de protocolos para la investigación, se emplean a veces criterios diagnósticos y escalas desarrollados específicamente para la EA.

Enumeramos seguidamente las alteraciones de la conducta que se suelen observar en la demencia:

- La apatía se manifiesta por falta de interés y motivación.
- El diagnóstico de depresión se basa en la tristeza, la anhedonia, la desesperanza y las ideas de inutilidad del enfermo. Frecuentemente coexiste con la apatía. En pacientes con demencia avanzada, puede manifestarse por somnolencia, falta de interés y alteraciones del apetito. Puede haber intentos de suicidio.
- La ansiedad causa inquietud, preocupación, tensión muscular, miedo, palpitaciones, e insomnio, y suele coexistir con la depresión.
- Las ideas delirantes precoces son especialmente de robo y de celos. Las alucinaciones, infrecuentes y tardías, suelen ser visuales. En fases avanzadas existen falsas identificaciones delirantes.
- La euforia o la manía son muy infrecuentes.
- La agitación y el vagabundeo hacen moverse al enfermo sin un fin determinado.
- La agresión consiste en una acción intencionada para causar daño.
- Frecuentemente hay dificultad para conciliar y mantener el sueño, junto con una disminución del tiempo total de sueño; muchos enfermos tienen hipersomnolia diurna.
- Al final, los enfermos pierden el apetito y pueden tener desinhibición sexual.

# guía

## ***Exploración neurológica convencional***

Esta exploración es normal en los estadios precoces; de hecho, si existen signos neurológicos en este estadio se debe sospechar otro diagnóstico, según los criterios antes expuestos. Sin embargo, cuando la demencia es moderada-severa o avanzada se pueden encontrar diversos signos, que son tanto más frecuentes cuanto más avanzada está la enfermedad y más edad tiene el enfermo:

- La marcha, que se altera de forma inespecífica, da lugar a caídas y fracturas.
- El signo parkinsoniano más frecuente es la rigidez, seguida por lentitud de movimientos. El temblor de reposo es excepcional.
- La discinesia bucolinguofacial es frecuente en pacientes de edad avanzada, así como los reflejos arcaicos o de liberación.
- Las mioclonías, asimétricas y asíncronas, que pueden ser estimulosensitivas, aumentan con el mantenimiento de la postura y reflejan lo avanzado de la evolución.
- En las últimas etapas puede existir rigidez en flexión.

## ***Capacidad funcional***

La historia clínica suministra los datos necesarios para apreciar la repercusión de la enfermedad sobre la capacidad funcional del enfermo, un dato importante no sólo para el diagnóstico, sino también esencial a la hora de aconsejar a los familiares sobre la conducta a seguir. Para recoger estas manifestaciones es útil emplear una breve entrevista semiestructurada. Sin embargo, cuando la demencia es leve o leve-moderada, conviene utilizar escalas para cuantificar la pérdida de capacidad para las actividades cotidianas, especialmente las avanzadas e instrumentales.

## ***Estadio de la demencia***

Ciertas escalas, basadas en la afectación cognitiva y funcional, determinan el estadio de la demencia. La escala FAST, muy sencilla, se puede aplicar con rapidez en las consultas generales a partir de los datos de la historia clínica. Para otras situaciones se emplean escalas más complejas (GDS, CDR), ya revisadas.



### Recomendaciones

La historia se debe recoger del paciente y del cuidador, con objeto de confirmar que se trata de una pérdida cognitiva desde el estado previo y recopilar datos que el paciente no puede facilitar por sí mismo (buena práctica médica). El examen cognitivo se debe realizar en todos los enfermos, aunque un examen neuropsicológico amplio sólo es obligado en casos concretos que plantean dificultades diagnósticas; este examen debe explorar las funciones cerebrales de cuya alteración se deduce el diagnóstico de demencia (buena práctica médica). Las alteraciones conductuales se deben recoger de forma sistemática a partir del relato del paciente y del cuidador (buena práctica médica). La exploración breve general y neurológica convencional son obligadas, con objeto de ayudar a descartar otras causas de demencia y detectar una posible comorbilidad (buena práctica médica).

## Estudios complementarios

### Estudios complementarios habituales

Tienen como objetivo fundamental descartar otros tipos de demencia o determinar si otras patologías contribuyen al deterioro cognitivo del paciente. Algunos de estos estudios pueden apoyar de forma positiva el diagnóstico clínico de la EA.

#### *Estudios analíticos*

Son muy importantes para identificar la coexistencia de otras enfermedades (nivel de evidencia I).

En todos los pacientes se debe realizar un análisis de sangre que incluya fórmula, recuento, velocidad de sedimentación, hematocrito y hemoglobina, glucemia, urea, bioquímica hepática, determinación de vitamina B12 y TSH.

En casos concretos puede estar indicado realizar otros análisis (serología para sífilis, serología para una infección por *Borrelia* u otros procesos infecciosos, análisis de orina, y determinación de las concentraciones de medicamentos y drogas en sangre y orina).

#### *Electroencefalografía*

El encefalograma es normal inicialmente y se suele alterar conforme avanza la enfermedad. Al igual que otros estudios neurofisiológicos, no forma parte del

estudio sistemático, ya que generalmente no es útil para el diagnóstico de la EA, aunque puede serlo en casos muy concretos para realizar el diagnóstico diferencial con otros procesos, como por ejemplo una enfermedad por priones (buena práctica médica).

### ***Estudios de imagen estructural***

Son un paso fundamental en la conducta diagnóstica ante una demencia en general. Sin embargo, no se ha determinado en qué tipo de paciente con una supuesta EA deben realizarse, ni tampoco el momento evolutivo en que están indicados. Se acepta que se debe hacer sistemáticamente un estudio de imagen estructural para descartar otras demencias que tienen un tratamiento distinto. Su utilidad para el diagnóstico positivo de la EA es discutible porque, incluso en las escasas series verificadas, existen numerosos sesgos que hacen difícil aplicar estos criterios a la práctica diaria.

#### **Tomografía axial computarizada**

La TAC sin contraste yodado es un método rápido y de bajo coste. Es el estudio de elección, porque permite identificar gran parte de las enfermedades que pueden coexistir con la EA o confundirse con ella (nivel de evidencia II), aunque los hallazgos modifican la conducta terapéutica solo rara vez, generalmente en relación con una patología vascular que pasó clínicamente inadvertida (4). La capacidad de este examen para aumentar la especificidad diagnóstica de EA es baja (nivel de evidencia I) (5).

#### **Resonancia magnética**

La RM tiene el inconveniente de su coste y del tiempo que se necesita para hacerla. Se deben realizar al menos las secuencias T1, T2 y Flair, en cortes coronales y transversales.

Al igual que la TAC, sirve para descartar otras patologías capaces de causar una demencia.

Desde el punto de vista del diagnóstico positivo, la RM permite observar la atrofia mesial temporal típica de la EA. Las medidas volumétricas son más exactas, pero generalmente irrealizables en la práctica cotidiana, de manera que en las consultas generales se puede utilizar una escala visual (6). Sin embargo, este



hallazgo no es específico. Más aún, no se han establecido las situaciones diagnósticas concretas en las que se debe realizar la RM en una supuesta EA, ni en qué grado aumenta la precisión del diagnóstico de EA en esa situación. Según el metaanálisis de Chetelat et al. (7), la precisión diagnóstica de la atrofia del hipocampo varía entre el 67 y el 100% (nivel de evidencia I-II).

La RM puede ser útil en casos muy concretos, como por ejemplo cuando muestra las lesiones características de otras demencias, como puede suceder en la demencia frontotemporal (8) (nivel de evidencia I).

Su capacidad para poner de manifiesto lesiones de la sustancia blanca o infartos lacunares es mucho mayor que la de la TAC, de manera que puede estar justificada cuando éste es uno de los objetivos del estudio de imagen (buena práctica médica).

### ***Estudios de imagen funcional***

La mayoría de los estudios funcionales o no han sido ciegos para la imagen, o no se ha establecido su ventaja o desventaja respecto a los estudios de imagen estructural (nivel de evidencia II-IV).

### **Tomografía computarizada por emisión de fotón único**

La SPECT de perfusión estudia el flujo regional cerebral local mediante  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO, o bien con  $\text{Xe}^{133}$ . Es el examen de imagen funcional más utilizado, por su amplia disponibilidad. Su objetivo es demostrar la reducción del flujo en las regiones parietotemporales que causa la EA.

Su valor diagnóstico real es problemático y su utilidad parece escasa, porque su especificidad para el diagnóstico de la EA es relativamente baja. Por ejemplo, la especificidad frente a controles y frente a otras demencias fue inferior al 80% (9). No obstante, en determinados casos puede aportar algún elemento diagnóstico y resultar útil con el objetivo concreto de diferenciar la EA del envejecimiento normal, la depresión, la demencia frontal u otras demencias.

### **SPECT del transportador de dopamina**

El estudio mediante DaT-SPECT ( $^{123}\text{I}$ -FP-CIT) pone de manifiesto la afectación del sistema dopaminérgico nigroestriado.

Este procedimiento es útil para diferenciar la EA de la demencia con cuerpos de Lewy y la demencia de la parálisis supranuclear progresiva (10, 11) (nivel de evidencia II-III).

Sin embargo, este estudio se realiza en pacientes con sospecha de parálisis supranuclear progresiva y no se ha establecido cuándo se debe realizar en un paciente con una sospecha clínica de EA ni su valor diagnóstico en esta situación.

### **Tomografía por emisión de positrones**

La PET convencional muestra el hipometabolismo de las regiones parietotemporales causado por la EA, entre otras alteraciones posibles.

No se ha determinado cuándo se debe realizar un estudio del metabolismo cerebral mediante PET para el diagnóstico de EA, ni su valor concreto en cada situación diagnóstica, ni si su superioridad respecto a la SPECT es clara en alguna situación determinada.

Por otra parte, la especificidad de la PET para diferenciar la EA de controles está en torno al 86% (12) (nivel de evidencia II), aunque una PET normal hace muy

### **Recomendaciones**

En todos los enfermos se debe realizar un análisis de sangre que incluya fórmula, recuento, velocidad de sedimentación, hto y hgb, glucemia, urea, bioquímica hepática, velocidad de sedimentación, vitamina B12 y TSH (grado de recomendación A), mientras que otros análisis se deben individualizar (buena práctica médica). Es obligado realizar un estudio de neuroimagen, generalmente una TAC, para descartar otras enfermedades y detectar una posible comorbilidad (grado de recomendación A). La RM no está indicada como exploración habitual para el diagnóstico de la EA (buena práctica médica), aunque en casos concretos puede poner de manifiesto una comorbilidad vascular; también puede aumentar la especificidad del diagnóstico si se dispone de medios para cuantificar la atrofia mesial temporal (grado de recomendación A). La SPECT o la PET convencionales, que en todo caso se deben utilizar una vez realizado un estudio de imagen, no deben formar parte del estudio habitual de la EA y se deben reservar para situaciones diagnósticas específicas (grado de recomendación B). La DaT-SPECT no está indicada para el diagnóstico de la EA (buena práctica médica).



improbable que una pérdida de memoria se convierta en una EA en los tres años siguientes (13) (nivel de evidencia II).

La capacidad de la PET para aumentar la seguridad del diagnóstico frente a otras demencias es sólo moderada (14) (nivel de evidencia II).

Aunque los primeros resultados sugieren que la determinación del depósito de amiloide in vivo mediante PiB-PET puede tener una elevada sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de la EA frente a controles (15), este tipo de estudio está lejos todavía de formar parte de la práctica diaria, al igual que sucede con otras técnicas que demuestran in vivo tanto el depósito de amiloide como las degeneraciones neurofibrilares (16).

## Otros estudios complementarios

Los estudios que ahora se comentan no forman parte del procedimiento habitual para el diagnóstico de la EA, aunque algunos de ellos se pueden realizar en estadios precoces de la enfermedad, en casos familiares y hereditarios o cuando se plantean diagnósticos diferenciales concretos.

### *Líquido ceforraquídeo*

El estudio del LCR es invasivo, lo que limita su utilidad. El análisis elemental (células, glucosa, proteínas, IgG) no es útil para el diagnóstico de la EA, pero se debe hacer cuando sea preciso descartar ciertas demencias sintomáticas, como por ejemplo la neurosífilis o una enfermedad por priones (buena práctica médica).

La EA causa un aumento de la proteína tau total, como resultado de la destrucción neuronal, y de sus isoformas fosforiladas, como la P-tau231, relacionada con las degeneraciones neurofibrilares. Al contrario, el péptido ab42 está disminuido, posiblemente por su acumulación en el tejido nervioso.

La especificidad de estos hallazgos es muy elevada, del 90% o más, frente a controles y pacientes deprimidos, y algo menor frente a otras demencias (8, 14, 17) (nivel de evidencia I-II).

### *Genotipaje*

La determinación del genotipo de la ApoE aumenta sólo ligeramente la capacidad diagnóstica (18) (nivel de evidencia I). El estudio genético puede demostrar

# guía

la mutación patogénica en pacientes con EA de transmisión autosómica dominante (nivel de evidencia I).

## ***Biopsia cerebral***

Se desaconseja practicar una biopsia cerebral para el diagnóstico de la EA. A veces se realiza durante el tratamiento quirúrgico de otros procesos, como la hidrocefalia normotensiva, para determinar si existen lesiones de este tipo.

### **Recomendaciones**

El análisis del LCR no está indicado para el diagnóstico habitual de la EA y se realiza sólo cuando se debe descartar otra enfermedad (buena práctica médica). La determinación de las cifras de la isoforma fosforilada de la tau y del péptido ab42 pueden aumentar la especificidad del diagnóstico de EA en casos concretos (grado de recomendación A). El genotipo de la ApoE no se debe hacer de manera habitual (grado de recomendación A) y el cribado para demostrar la mutación patogénica se hace en pacientes con historia de transmisión autosómica dominante de la enfermedad, siempre y cuando se disponga del consentimiento informado y de un departamento adecuado para el consejo genético (buena práctica médica). El estudio genético de familiares asintomáticos sólo se puede abordar por especialistas altamente cualificados (buena práctica médica). Se desaconseja realizar una biopsia cerebral para el diagnóstico de la EA (buena práctica médica).

## **Tratamiento**

### **Tratamiento farmacológico sintomático específico**

Tiene por objeto mejorar los aspectos cognitivos y funcionales de la enfermedad, aunque posiblemente modifique también ciertos síntomas conductuales. No tiene efecto sobre la velocidad de evolución de la enfermedad.

#### ***Inhibidores de la acetilcolinesterasa***

La base racional para su utilización es aumentar la transmisión colinérgica cerebral alterada por la lesión que causa la enfermedad en el núcleo colinérgico de Meynert. Su efecto es sintomático. Los medicamentos disponibles son el donepezilo, la rivastigmina y la galantamina. Estos medicamentos:



- Tienen una eficacia modesta a corto y medio plazo sobre la capacidad cognitiva, funcional y conductual (11-21) (nivel de evidencia I).
- Su eficacia es aún más modesta a tres años vista (22) (nivel de evidencia II).
- Su efecto puede persistir a cinco años (23, 24) (nivel de evidencia IV).
- Pueden ser también eficaces en estadios más precoces o más avanzados de la enfermedad (25, 26) (nivel de evidencia I), aunque en España no está todavía aprobado su uso en estas etapas.
- La eficacia sobre las variables principales (sobre todo las cognitivas) parece similar para el donepezilo y la rivastigmina, mientras que el resultado sobre las medidas de eficacia secundarias es mejor con rivastigmina. El donepezilo tiene menos efectos adversos (27) (nivel de evidencia II).
- Son generalmente bien tolerados, aunque los efectos adversos gastrointestinales o de otro tipo obligan a suspender el tratamiento en alguna ocasión (nivel de evidencia I). No hay datos seguros sobre la relación coste/eficacia (28) (nivel de evidencia I).
- Cuando un inhibidor de la acetilcolinesterasa no es eficaz o no es tolerado se puede sustituir por otro (nivel de evidencia II).

### **Memantina**

La memantina es un antagonista no competitivo de los receptor de *N*-metil-D-aspartato. La base racional para su utilización es el bloqueo de la hiperactividad de estos receptores que contribuye a la aparición de la sintomatología y a la progresión de la EA.

Es modestamente eficaz a medio plazo sobre las alteraciones cognitivas y funcionales de los pacientes con EA moderada-severa (29, 30) (nivel de evidencia I).

La memantina ha demostrado una eficacia menor en las fases levemente moderada a moderada de la EA (29, 31) (nivel de evidencia I), aunque esta indicación no está aprobada en España.

La memantina es bien tolerada (nivel de evidencia I) y disminuye la agitación, la agresividad y la psicosis (32) (nivel de evidencia II), lo que también sucede cuando se añade al donepezilo (nivel de evidencia I) (33).

# guía

## Recomendaciones

En pacientes con EA leve o moderada se debe plantear a los familiares y/o al paciente el tratamiento con un inhibidor de la acetilcolinesterasa (grado de recomendación A), teniendo en cuenta sus modestos beneficios y sus escasos efectos adversos. En la actualidad no existen datos que hagan preferible un inhibidor de la acetilcolinesterasa sobre otro (grado de recomendación A), de manera que la elección se debe basar en el perfil de efectos adversos y medicación concomitante (buena práctica médica). El beneficio obtenido inicialmente se prolonga al menos un año (grado de recomendación A) y posiblemente durante periodos de tiempo más prolongados (grado de recomendación C). Cuando la demencia es moderada-severa se puede emplear memantina, que es modestamente efectiva (grado de recomendación A). En los pacientes que ya reciben un inhibidor de la acetilcolinesterasa, es posible añadir memantina en las fases tardías (grado de recomendación A).

## Psicotrópicos y alteraciones conductuales

En primer lugar es necesario evaluar el efecto de los inhibidores de la acetilcolinesterasa y/o la memantina sobre las manifestaciones conductuales, porque pueden mejorarlas (nivel de evidencia II). Si las alteraciones persisten, el tratamiento de primera intención de estos síntomas debe ser conductual (34) (nivel de evidencia II) y si no mejoran y son problemáticas para el paciente y el entorno, se administran psicotrópicos, para lo que se aconseja seguir estas actuaciones (buena práctica médica): a) determinar si el síntoma o el síndrome se debe a la medicación que toma el paciente, a otra enfermedad coexistente o a la propia EA; b) precisar el tipo de trastorno conductual que se va a tratar, su intensidad y su repercusión sobre el paciente y el cuidador, así como la respuesta durante el curso del tratamiento; c) emplear sólo un medicamento a la vez, comenzar por dosis bajas y aumentar lentamente hasta conseguir una respuesta adecuada, al tiempo que se vigila la aparición de efectos adversos.

## Antidepresivos

No se ha determinado cuál debe ser el antidepresivo de elección, ni la eficacia real del tratamiento (35) (nivel de evidencia I). De hecho, la mayoría de los estudios clínicos incluyen un número escaso de pacientes y el seguimiento es muy breve, de forma que los diseños están muy alejados de la práctica clínica diaria, no obstante lo cual:



- Se recomienda tratar la depresión farmacológicamente por el aumento de morbilidad y mortalidad que causa este proceso y porque, a pesar de todo, los antidepresivos parecen ser eficaces (nivel de evidencia II-IV).
- En general, se prefieren los inhibidores de la recaptación de serotonina por su mejor tolerabilidad. La sertralina (36), el citalopram (37) y la paroxetina (38) se han mostrado eficaces (nivel de evidencia II), aunque no siempre (39) (nivel de evidencia II).
- Aunque la imipramina (40) y la clomipramina (41) se mostraron eficaces (nivel de evidencia II) y se han recomendado como medicamentos de segunda elección (nivel de evidencia IV), se desaconsejan por su efecto anticolinérgico y el resto de efectos adversos frecuentes en los ancianos.
- La moclobemida es efectiva (42) (nivel de evidencia I), pero este tipo de medicamento se desaconseja por las dificultades que plantea la administración de los IMAO en dementes (nivel de evidencia IV).
- La trazodona es muy utilizada cuando existe insomnio y se precisa su efecto sedante (nivel de evidencia IV).
- El tratamiento electroconvulsivo y la estimulación magnética transcraneal son medidas excepcionales cuya indicación no está especificada.

### ***Ansiolíticos***

Al igual que sucede con los antidepresivos, no se ha determinado cuál es el ansiolítico de elección.

Las benzodiazepinas de vida media corta, como el lorazepam o el alprazolam, están indicadas por periodos cortos de tiempo, ya que la administración crónica de estos medicamentos puede afectar el rendimiento de la memoria, sedar al paciente y favorecer las caídas (nivel de evidencia IV).

Para tratamientos prolongados se puede emplear un inhibidor de la recaptación de serotonina y, si fracasa, neurolépticos típicos o atípicos (nivel de evidencia IV).

Las benzodiazepinas también se utilizan, ocasionalmente, para tratar la agitación (nivel de evidencia IV).

# guía

## **Antipsicóticos**

Se utilizan para tratar los síntomas psicóticos, la agitación y la agresividad. Con frecuencia resulta difícil deducir su eficacia y algunos de sus efectos adversos, porque los estudios clínicos incluyen pacientes con demencias de causa dispar, o en estadios diferentes o los seguimientos son cortos.

Los antipsicóticos típicos, como el haloperidol, son modestamente eficaces (nivel de evidencia I). Su uso prolongado causa abundantes efectos adversos, como hipotensión, sedación, somnolencia y signos extrapiramidales, incluso a dosis bajas (43) (nivel de evidencia I).

Los antipsicóticos atípicos risperidona y aripiprazol mejoran modestamente la agitación, la agresividad y la psicosis (nivel de evidencia I), mientras que los resultados con la olanzapina son discordantes (nivel de evidencia I). Estos medicamentos aumentan el riesgo de accidentes vasculares cerebrales en los ancia-

### **Recomendaciones**

Antes de comenzar el tratamiento de las alteraciones conductuales con otras actuaciones, es preciso evaluar el efecto de los inhibidores de la acetilcolinesterasa y la memantina sobre estos síntomas (recomendación de grado B). Si persisten y precisan tratamiento, se debe empezar por medidas no farmacológicas, y utilizar psicotrópicos si éstas fallan (buena práctica médica). Los antidepresivos más apropiados son los inhibidores de la recaptación de serotonina debido a su bajo perfil de efectos adversos (grado de recomendación B); la elección concreta del antidepresivo depende de numerosas variables, como la vía para su metabolización y el efecto que puede tener sobre otros medicamentos que tome el paciente, incluidos los inhibidores de la acetilcolinesterasa (buena práctica médica). Si uno no es eficaz, se debe sustituir por otro inhibidor de la recaptación de serotonina, por un antidepresivo tricíclico o por un antidepresivo de acción dual (grado de recomendación C). Los efectos adversos y la eficacia se evalúan en la cuarta semana, y la necesidad de mantener el tratamiento antidepresivo, después de 6 a 9 meses de haber remitido el cuadro. La retirada debe ser progresiva (buena práctica médica). Para la ansiedad se recomiendan las benzodiacepinas de vida media breve si el tratamiento es corto y antipsicóticos o antidepresivos del tipo inhibidores de la recaptación de serotonina si ha de ser prolongado (grado de recomendación C). Los síntomas psicóticos, la agitación y la agresividad se tratan con antipsicóticos, pero la elección de uno típico o atípico debe ser individualizada (buena práctica médica).



nos con demencia (nivel de evidencia II). Sus efectos adversos, que consisten en trastornos extrapiramidales y cognitivos (nivel de evidencia I), provocan el abandono del tratamiento en un porcentaje alto de pacientes (44, 45).

### **Otros medicamentos**

Para el tratamiento de otro tipo de sintomatología se emplean medicamentos diversos.

La apatía no tiene un tratamiento específico, aunque se han utilizado los inhibidores de la acetilcolinesterasa, antipsicóticos atípicos y el metilfenidato (nivel de evidencia IV).

No existen normas respecto al tratamiento de las crisis epilépticas. No obstante, se piensa que pueden tener un efecto perjudicial sobre la demencia (nivel de evidencia IV), por lo que generalmente se tratan a partir de la primera crisis. Como estos pacientes tienen una edad avanzada y reciben numerosos medicamentos, se podrían emplear los nuevos antiepilépticos, como gabapentina, levetiracetam o pregabalina, que tienen menos posibilidades de interacción (nivel de evidencia IV). La carbamazepina se ha empleado para corregir la agitación (46) (nivel de evidencia II), por lo que es otra opción cuando se presentan crisis epilépticas, pero sus efectos adversos y sus interacciones son mucho mayores.

## **Conducta ante el enfermo y el cuidador**

---

La asistencia al paciente con EA no se debe limitar al diagnóstico y al tratamiento conductual o farmacológico, sino que debe contemplar todos los aspectos de la enfermedad.

### **Coexistencia con otras enfermedades**

La EA coexiste frecuentemente con otros trastornos cuyo tratamiento puede mejorar el estado general y cognitivo del enfermo (buena práctica médica). Por ejemplo, un accidente vascular cerebral causa impedimentos físicos y cognitivos añadidos, las infecciones y las enfermedades sistémicas desencadenan con facilidad delirium y las enfermedades generales, especialmente las cardiovasculares y sus tratamientos, pueden empeorar el estado físico y psíquico del paciente. Finalmente, los medicamentos, especialmente ansiolíticos y neurolépticos,

# guía

pueden aumentar el riesgo de caídas y la somnolencia, al mismo tiempo que disminuyen la capacidad cognitiva.

## **Conducción de vehículos**

La mayoría de los enfermos con EA muy leve aprueban el examen para conducir y pueden tener preservada esa capacidad, pero durante la evolución la pierden con más rapidez que los ancianos sin demencia (47), de manera que es preciso reevaluar este aspecto periódicamente (nivel de evidencia II).

## **Capacidad financiera**

Los familiares deben prestar atención desde los primeros momentos a la capacidad financiera del paciente, ya que habitualmente está alterada en la primera visita y se deteriora rápida y progresivamente (48) (nivel de evidencia II).

## **Toma de decisiones**

La enfermedad altera la capacidad del enfermo para tomar decisiones respecto al cuidado de su propia salud, incluido el consentimiento informado, las decisiones sobre el patrimonio, la capacidad de decisión y la incapacitación legal del enfermo, entre otros muchos aspectos (49), lo que se debe advertir a familiares o responsables (nivel de evidencia IV).

## **Vagabundeo**

Es uno de los mayores riesgos que corren estos pacientes. No existen estudios adecuados sobre las intervenciones a realizar en esta situación (50) (nivel de evidencia I). Se debe advertir a los familiares del peligro que supone esta alteración y aconsejarles que los enfermos lleven identificaciones o utilizar otros medios de localización y que se adscriban a programas de asistencia en este aspecto (buena práctica médica).

## **Insomnio**

Antes de iniciar el tratamiento farmacológico se debe precisar la causa del insomnio y si se debe a ansiedad, depresión, dolores o efectos adversos de otros medicamentos. El tratamiento inicial debe ser no farmacológico, con las medidas higiénicas habituales (no dormir durante el día, hacer ejercicio por la maña-



na o a media tarde, tener una luz suave en el dormitorio, no ingerir gran cantidad de líquidos antes de ir a la cama, etc.). En caso de ser inexcusable, se pueden utilizar benzodicepinas de vida media corta o trazodona durante cortos periodos de tiempo, pero si se desea una sedación mayor se pueden utilizar los antipsicóticos (nivel de evidencia IV).

### Información y apoyo al cuidador

Se debe informar a los familiares o cuidadores de la naturaleza de la enfermedad, su evolución, el tipo de manifestaciones clínicas, los efectos positivos y adversos de los tratamientos, la capacidad del paciente sobre los aspectos arriba comentados, la legislación actual sobre dependencia, los centros de apoyo en su entorno cercano y las pautas a seguir en los momentos finales de la vida del enfermo (nivel de evidencia IV).

#### Recomendación

La asistencia a los pacientes con EA no se debe limitar a su diagnóstico y tratamiento farmacológico, sino que debe abordar el apoyo y la información sobre todos los aspectos de la enfermedad a lo largo de su evolución, como la capacidad del paciente para conducir, tomar decisiones o manejar su patrimonio (buena práctica médica).

### Bibliografía

1. Rami L, Gómez-Ansón B, Sánchez-Valle R. et al. *Longitudinal study of amnesic patients at high risk for Alzheimer's disease: Clinical, neuropsychological and magnetic resonance spectroscopy features*. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; 24: 402-410.
2. Knopman DS, DeKosky ST, Cumings JL, et al. *Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence based review)*. *Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology*. *Neurology* 2001; 56: 1143-1153.
3. Grupo de Estudio de Neurología de la Conducta y Demencias. Sociedad Española de Neurología. *Guías en demencias. Conceptos, criterios y recomendaciones para el estudio del paciente con demencia*. Revisión 2002. Madrid: Masson; 2003. p. 41-63.

4. Condefer KA, Haworth J, Wilcock GK. Clinical utility of computed tomography in the assessment of dementia: a memory clinic study. *Inter J Geriatr Psychiatry* 2004; 19: 414-421.
5. Nagy Z, Hindley NJ, Braak H, et al. *Relationship between clinical and radiological diagnostic criteria for Alzheimer's disease and the extent of neuropathology as reflected by "stages": A prospective study.* *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999; 10: 109-114.
6. Scheltens P, Launer LJ, Barkof F, Weinstein HC, van Gool WA. *Visual assessment of medial temporal lobe atrophy on magnetic resonance imaging: Inter-observer reliability.* *J Neurol* 1995; 242: 557-560.
7. Chetelat G, Baron JC. *Early diagnosis of Alzheimer's disease: Contribution of structural neuroimaging.* *Neuroimage* 2003;18:525-541.
8. León MJ, Mosconi L, Blennow L et al. Imaging and CSF studies in the pre-clinical diagnosis of Alzheimer's disease. *Ann NY Acad Sci* 2007; 1097: 114-145.
9. 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.
10. O'Brien JT, Colloby S, Fenwick J, et al. *Dopamine transporter loss visualized with FP-CIT SPECT in the differential diagnosis of dementia with Lewy bodies.* *Arch Neurol* 2004; 61: 919-925.
11. Walker Z, Costa DC, Walker RWH, et al. Differentiation of dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease using a dopaminergic presynaptic ligand. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 134-140.
12. Patwardhan MB, McCrory DC, Marchar DB, Sams GP, Rutschmann OT. *Alzheimer disease, operating characteristics of PET: A meta-analysis.* *Radiology* 2004; 231: 73-80.
13. Silverman DH, Small GW, Chang CY, et al. *Positron emission tomography in evaluation of dementia: Regional brain metabolism and long-term outcome.* *JAMA* 2001; 286: 2120-2127.
14. Clark CM, Sharon X, Chittams J, et al. *Cerebrospinal fluid Tau and b-Amyloid. How well do these biomarkers reflect autopsy-confirmed dementia diagnoses?* *Arch Neurol* 2003; 60: 1696-1702.
15. Edison P, Archer HA, Hinz R, et al. *Amyloid, hypometabolism, and cognition in Alzheimer disease. An [11C]PIB and [18F]FDG PET study.* *Neurology* 2007; 68: 501-508.



16. Small GW, Kepe V, Ercoli LM. *FDDNP-PET binding differentiates MCI from dementia and increases with clinical progression*. *Alzheimers Demen* 2006; 2(Suppl. 1): 5318-5319.
17. Tapiola T, Pirttila T, Mehta PD, Alafuzoff I, Lehtovirta M, Soininen H. *Relationship between apoE genotype and CSF beta-amyloid (1-42) and tau in patients with probable and definite Alzheimer's disease*. *Neurobiol Aging* 2000; 21: 735-740.
18. Mayeux R, Saunders AM, Shea S, et al. *Utility of the apolipoprotein E genotype in the diagnosis of Alzheimer's disease*. *Alzheimer's Disease Centres Consortium on Apolipoprotein E and Alzheimer's Disease*. *N Eng J Med* 1998; 338: 506-511.
19. Birks J. *Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease*. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD006104.
20. Schneider LS. *Rivastigmine*. En: Quizilbash N, Schneider LS, Chui H et al. (Eds.). *Evidence-based dementia practice*. Oxford: Blackwell Publishing; 2002. p. 499-509
21. Mohs RC, Doody RS, Morris JC, et al. *A 1-year, placebo-controlled preservation of function survival study of donepezil in AD patients*. *Neurology* 2001; 57: 481-488.
22. AD 2000 Collaborative Group. *Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD 2000): Randomized double-blind trial*. *Lancet* 2004; 363: 2105-2115.
23. Pirttila T, Wilcock G, Truyen L, Damaraju CV. *Longterm efficacy and safety of galantamine in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: Multicenter trial*. *Eur J Neurol* 2004; 11: 734-741.
24. Rogers S, Doody RS, Pratt RD, Leni JR. *Long-term efficacy and safety of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease: Final analysis of a US multicentre open label study*. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000; 10: 195-203.
25. Feldman H, Gauthier S, Hecker J, Vellas B, Subbiah P, Whalen E; Donepezil MSAD Study Investigators Group. *A 24-week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease*. *Neurology* 2001; 57: 613-620.
26. Seltzer B, Zolnouni B, Nunez M, et al. Donepezil \_402\_ study group. *Efficacy of donepezil in early-stage Alzheimer disease: a randomized placebo-controlled trial*. *Arch Neurol* 2004; 61: 1852-1856.

27. Bullock R, Touchon J, Bergman H, et al. *Rivastigmine and donepezil treatment in moderate to moderately-severe Alzheimer's disease over a 2-year period.* Cur Med Res Opin 2005; 21: 1317-1327.
28. Clegg A, Bryant J, Nicholson T, et al. *Clinical and costeffectiveness of donepezil, rivastigmine and galantamine for Alzheimer's disease: A rapid and systematic review.* Health Tech Assess 2000; 5: 1-137.
29. McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. *Memantine for dementia.* Cochrane Database Syst Rev 2006; (2): CD003154.
30. Winblad B, Jonesb RW, Wirthc I, Stöfflerc A, Möbiusc HJ. *Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease: A meta-analysis of randomised clinical trials.* Dement Geriatr Cog Disord 2007; 24: 20-27.
31. Peskind ER, Potkin SG, Pomara N, et al. *Memantine treatment in mild to moderate Alzheimer disease: a 24-week randomized, controlled trial.* Am J Geriatr Psychiatry 2006; 14: 704-715.
32. Wilcock GK, Ballard CG, Cooper JA, Loft H. *Memantine for agitation/aggression and psychosis in moderately severe to severe Alzheimer's disease: A pooled analysis of 3 studies.* J Clin Psychiatry 2008; 69: 341-348.
33. Cummings JL, Schneider E, Tariot PN, Graham SM; Memantine MEM-MD-02 Study Group. *Behavioral effects of memantine in Alzheimer disease patients receiving donepezil treatment.* Neurology 2006; 67: 57-63.
34. Rovner BW, Steele CD, Folstein MF. *A randomized trial of dementia care in nursing homes.* J Am Geriatr Soc 1996; 44: 7-13.
35. Bains J, Birks JS, Denning TR. *Antidepresivos para el tratamiento de la depresión en la demencia (Revisión Cochrane traducida).* En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>
36. Lyketsos CG, DelCampo L, Steinberg M, et al. *Treating depression in Alzheimer disease: efficacy and safety of sertraline therapy, and the benefits of depression reduction: the DIADS.* Arch Gen Psychiatry 2003; 60: 737-746.
37. Nyth AL, Gottfries CG, Lyby K, et al. *A controlled multicenter clinical study of citalopram and placebo in elderly depressed patients with and without concomitant dementia.* Acta Psychiatr Scand 1992; 86: 138-145.
38. Katona CL, Hunter BN, Bray J. *A double-blind comparison of the efficacy and safety of paroxetine and imipramine in the treatment of depression with dementia.* Int J Geriatr Psychiatry 1998; 13: 100-108.
39. Finkel SI, Mintzer JE, Dysken M, Krishnan KR, Burt T, McRae T. *A randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of sertraline in the treat-*



- ment of the behavioral manifestations of Alzheimer's disease in outpatients treated with donepezil. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19: 9-18.
40. Reifler BV, Teri L, Raskind M, et al. *Double-blind trial of imipramine in Alzheimer's disease patients with and without depression*. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 45-49.
  41. Petracca G, Tesón A, Chemerinski E, Leiguarda R, Starkstein SE. *A double-blind placebo-controlled study of clomipramine in depressed patients with Alzheimer's disease*. *J Neuropsychiatry Clin N* 270-275.
  42. Roth M, Mountjoy CQ, Amrein R. *Moclobemide in elderly patients with cognitive decline and depression: An international double-blind, placebo-controlled trial*. *Br J Psychiatry* 1996; 168: 149-157.
  43. Lanctôt KL, Best TS, Mittman N, et al. *Efficacy and safety of neuroleptics in behavioral disorders associated with dementia*. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 550-561.
  44. Ballard C, White J. *The effectiveness of atypical antipsychotics for the treatment of aggression and psychosis in Alzheimer's disease*. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (1): CD003476.
  45. Schneider LS, Dagerman K, Insel PS. *Efficacy and adverse events effects of atypical antipsychotics for dementia: Meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials*. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; 14: 191-210.
  46. Tariot PN, Erb R, Podgorski CA et al. *Efficacy and tolerability of cabarmazepine for agitation and aggression in dementia*. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 54-61.
  47. Ott BR, Heindel WC, Papandonatos GD, et al. *A longitudinal study of drivers with Alzheimer disease*. *Neurology* 2008; 70: 1171-1178.
  48. Martin R, Griffith HR, Belue K, et al. *Declining financial capacity in patients with mild Alzheimer disease: A one-year longitudinal study*. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008; 16: 209-219.
  49. Boada M, Robles A. *Análisis y reflexiones sobre la capacidad para tomar decisiones durante la evolución de una demencia*. "Documento Sitges". Editorial Glosa. Barcelona. 2005.
  50. Hermans DG, Htay UH, McShane R. *Non-pharmacological interventions for wandering of people with dementia in the domestic setting*. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (1): CD005994.

## CAPÍTULO 7

### DEMENCIA CON CUERPOS DE LEWY

R. Reñé, J. Campdelacreu y J. Gascón

#### Concepto

La demencia con cuerpos de Lewy se caracteriza por la presencia de cuerpos de Lewy y neuritas de Lewy en la corteza cerebral y por la asociación de deterioro cognitivo fluctuante (con predominio del déficit de atención y visuoespacial), parkinsonismo y síntomas psicóticos (1).

#### Historia

En 1961, Okazaki et al. (2) describieron dos casos de demencia progresiva, desorientación, alucinaciones y “tetraparesia en flexión” en los que el estudio patológico mostró inclusiones neuronales indistinguibles de las descritas por Lewy en la enfermedad de Parkinson pero ampliamente diseminadas en la corteza cerebral. Durante los siguientes veinte años se constató que la mayoría de enfermos presentaban parkinsonismo junto con la demencia y que lo habitual era la coexistencia de cuerpos de Lewy con cambios patológicos propios de la enfermedad de Alzheimer (EA).

Tras recibir diferentes nombres, se ha recomendado la designación del proceso como “demencia con cuerpos de Lewy”. En 1991 se establecieron los criterios diagnósticos de Newcastle, que han sido modificados y revisados en diferentes reuniones del DLB Consortium en 1996 (3) y 1999, y actualizados en 2005 (4).

#### Epidemiología

La demencia con cuerpos de Lewy es la segunda causa de demencia degenerativa senil tras la EA. Representa el 10-15% de los casos en las series clínico-patológicas procedentes de unidades especializadas (3).

Los estudios epidemiológicos poblacionales son escasos. En una revisión de siete estudios publicados entre 2001 y 2003, la prevalencia osciló entre el 0 y el 5%, y el porcentaje entre las demencias diagnosticadas, del 0 al 30,5% (5). En un reciente estudio español, la prevalencia en la población de más de 70 años fue del 1% y el porcentaje sobre el total de demencias del 8,9% (6).

## Diagnóstico y diagnóstico diferencial

En la tabla 1 se especifican los criterios diagnósticos de la demencia con cuerpos de Lewy revisados en 2005 (4).

TABLA 1. Criterios revisados para el diagnóstico clínico de demencia con cuerpos de Lewy (4).

1. *Rasgo esencial*
  - Demencia definida como deterioro cognitivo progresivo de magnitud suficiente para interferir con la función social o laboral normal
  - Alteración de la memoria prominente o persistente, que puede no ocurrir necesariamente en los estadios tempranos, pero suele ser evidente con la progresión
  - Los déficits en tests de atención, función ejecutiva y capacidad visuoespacial pueden ser especialmente marcados
2. *Rasgos centrales* (dos son suficientes para diagnosticar demencia con cuerpos de Lewy probable, uno para demencia con cuerpos de Lewy posible)
  - Fluctuaciones de la función cognitiva con variaciones pronunciadas en atención y alerta
  - Alucinaciones visuales recurrentes, típicamente bien formadas y detalladas
  - Rasgos espontáneos de parkinsonismo
3. *Rasgos sugestivos* (si se da uno o más en presencia de uno o más rasgos centrales puede hacerse un diagnóstico de demencia con cuerpos de Lewy probable. En ausencia de rasgos centrales, uno o más permiten el diagnóstico de demencia con cuerpos de Lewy posible. No se puede diagnosticar demencia con cuerpos de Lewy probable sólo con rasgos sugestivos)
  - Trastorno de la conducta del sueño REM
  - Fuerte sensibilidad a neurolépticos
  - Reducción de la recaptación del transportador de dopamina en ganglios basales demostrada por SPECT o PET
4. *Rasgos de soporte* (suelen estar presentes, pero no se ha demostrado su especificidad diagnóstica)
  - Caídas y síncope de repetición
  - Pérdidas de conocimiento transitorias e inexplicadas
  - Disfunción autonómica importante (p. ej. hipotensión ortostática, incontinencia urinaria)
  - Alucinaciones en otras modalidades
  - Delirios sistematizados
  - Depresión
  - Preservación relativa de estructuras temporales mediales en TAC o RMN
  - Hipoperfusión generalizada en SPECT o PET de perfusión con actividad occipital reducida
  - Hipocaptación en SPECT de miocardio con MIBG
  - Actividad de ondas lentas prominente en EEG con ondas agudas transitorias temporales

(Continúa)



TABLA 1. Criterios revisados para el diagnóstico clínico de demencia con cuerpos de Lewy (4).  
(Continuación).

5. El diagnóstico de demencia con cuerpos de Lewy es *menos probable*:

- En presencia de enfermedad vascular cerebral evidente, como signos neurológicos focales o en neuroimagen
- En presencia de otra enfermedad sistémica o neurológica suficiente para justificar en parte o en su totalidad el cuadro clínico
- Si el parkinsonismo sólo aparece por primera vez en un estadio de demencia avanzada

6. *Secuencia temporal* de síntomas

La demencia con cuerpos de Lewy debe diagnosticarse cuando la demencia ocurre antes o al mismo tiempo que el parkinsonismo (si éste está presente). La demencia que ocurre en el contexto de una enfermedad de Parkinson bien establecida debe calificarse como enfermedad de Parkinson con demencia. En la práctica clínica debe utilizarse el término más apropiado para la situación clínica, y suelen ser útiles términos genéricos como enfermedad con cuerpos de Lewy. En estudios de investigación en que sea necesario distinguir entre demencia con cuerpos de Lewy y enfermedad de Parkinson con demencia, sigue siendo aplicable la regla de un año entre el inicio de la demencia y el parkinsonismo. Adoptar otros periodos de tiempo simplemente confundirá la recogida de datos y la comparación entre estudios. En otros contextos de investigación que incluyan estudios clinicopatológicos y ensayos clínicos, ambos fenotipos pueden considerarse conjuntamente bajo categorías como *enfermedad con cuerpos de Lewy* o *alfasinucleinopatía*.

En general, los estudios de correlación clinicopatológica y validación de los criterios de demencia con cuerpos de Lewy (versión de 1996) presentan una buena especificidad pero una baja sensibilidad, aunque la mayoría son retrospectivos y de series cortas o con diferencias metodológicas (1). Dos estudios prospectivos (7,8) confirmaron la alta especificidad (0,95 y 1,0), pero mostraron sensibilidades muy diferentes (0,83 y 0,31) (nivel de evidencia I).

La importancia de un adecuado diagnóstico, y especialmente del diagnóstico diferencial con la EA, radica en que existe alguna evidencia, aunque mínima, de que la demencia con cuerpos de Lewy puede presentar mejor respuesta a los fármacos inhibidores de la acetilcolinesterasa y que, en ocasiones, existe una marcada hipersensibilidad a los neurolépticos (9). El diagnóstico diferencial de la demencia con cuerpos de Lewy debe hacerse también con la parálisis supranuclear progresiva, la degeneración corticobasal y la atrofia multisistémica.

## Clínica

---

### **Rasgos clínicos esenciales**

#### ***Demencia; alteración de la memoria; déficit de atención, ejecutivo y visuoespacial***

El deterioro cognitivo es un hallazgo esencial para el diagnóstico de demencia con cuerpos de Lewy y la forma de presentación clínica más frecuente. Suele manifestarse como episodios recurrentes de confusión sobre un fondo de deterioro progresivo.

Existe una combinación de déficit cortical y frontosubcortical, con marcada alteración de la atención, la memoria de trabajo, la función ejecutiva y las funciones visuoespaciales (10) (nivel de evidencia II). El trastorno mnemónico puede no ser muy evidente al inicio, con una menor alteración de la memoria episódica que en la EA (11) (nivel de evidencia III). Este patrón neuropsicológico puede ayudar al diagnóstico diferencial con la EA, pero en los casos con abundante presencia de degeneración neurofibrilar cortical, la distinción se hace más difícil, ya que muestran fuertes déficits de memoria, más característicos de la EA (4). Los tests breves de evaluación cognitiva carecen de eficacia suficiente para discriminar entre demencia con cuerpos de Lewy y EA.

### **Rasgos clínicos centrales**

#### ***Fluctuaciones***

Las fluctuaciones en el estado cognitivo se han definido como episodios de confusión, inatención y lenguaje incoherente que alternan con periodos de lucidez y que pueden durar minutos, horas o días. Se han descrito hasta en el 90% de los pacientes, pero la concordancia en su evaluación entre observadores expertos es muy baja. Por ello se han propuesto varias escalas para su detección. Mediante estas técnicas estandarizadas se ha demostrado que son mucho más comunes que en otras demencias, como la EA y la demencia vascular (12). Las alteraciones en el nivel de alerta (somnia, desconexión del entorno, mirada confusa o perdida) y el habla desorganizada son las características de las fluctuaciones de la demencia con cuerpos de Lewy más específicas respecto a la EA (13) (nivel de evidencia IV).

La evaluación de las fluctuaciones cognitivas es una causa importante de error diagnóstico diferencial entre demencia con cuerpos de Lewy, EA y demencia vascular (4).



### ***Alucinaciones visuales***

Las alucinaciones visuales recurrentes son muy frecuentes en la demencia con cuerpos de Lewy y suelen ser precoces y persistentes (14). Característicamente, son elaboradas, ricas en detalles y color, y suelen incluir figuras humanas mudas y animales. Su presencia guarda relación con un número elevado de cuerpos de Lewy en la corteza temporal anterior inferior y la amígdala (15), y con un mayor déficit cortical de acetilcolina (16).

Otras manifestaciones psiquiátricas de la demencia con cuerpos de Lewy, aunque menos específicas, son: depresión, apatía, alucinaciones auditivas, ideas delirantes e identificaciones erróneas, todas ellas son más frecuentes y precoces que en la EA (14). La importancia de la depresión ha sido reconocida recientemente y considerada un criterio de apoyo.

### ***Parkinsonismo***

Los signos extrapiramidales están presentes en el 25-50% de los casos de demencia con cuerpos de Lewy en el momento del diagnóstico y, en la mayoría, persisten a lo largo de toda la evolución en diferente intensidad (1). Sin embargo, aunque son un rasgo diagnóstico central, están ausentes en el 25% de los casos de demencia con cuerpos de Lewy probable confirmados patológicamente (7), por lo que su presencia no es imprescindible para el diagnóstico.

El parkinsonismo se presenta como un síndrome rígido acinético con predominio de los síntomas axiales, como inestabilidad postural y alteración de la marcha. Es menos frecuente el temblor en reposo. La combinación de deterioro cognitivo y síndrome motor causa una afectación considerablemente mayor de las actividades diarias de la que sería predecible sólo por el grado de demencia (1).

## **Hallazgos clínicos sugestivos**

### ***Alteraciones del sueño***

Además de la hipersomnias diurna, es frecuente el trastorno conductual asociado a la fase REM. Se trata de una parasomnia manifestada como ensoñaciones muy vívidas, a menudo amenazantes, asociadas a conductas motoras como vocalizaciones, movimientos de piernas y agitación física. En ocasiones puede preceder en años al inicio de la demencia con cuerpos de Lewy o puede ser una

# guía

manifestación precoz y previa a las alucinaciones visuales o el parkinsonismo (17, 18). Se asocia frecuentemente a otras alfasinucleinopatías, como la enfermedad de Parkinson o la atrofia multisistémica.

Las alteraciones del sueño en la demencia con cuerpos de Lewy se deben a la pérdida de neuronas colinérgicas pedunculopontinas que proyectan a la sustancia reticular y el tálamo (16).

### **Hipersensibilidad a los neurolépticos**

El 50% de los pacientes con demencia con cuerpos de Lewy que reciben antipsicóticos clásicos o atípicos, incluso a dosis bajas, pueden presentar una reacción de hipersensibilidad de gravedad variable, caracterizada por un deterioro del nivel de conciencia, declinar cognitivo y exacerbación del parkinsonismo; en las formas graves puede aparecer incluso un síndrome neuroléptico maligno. Un estudio prospectivo mostró que el 29% de 40 pacientes con demencia con cuerpos de Lewy confirmados patológicamente tuvieron una reacción de hipersensibilidad grave a los neurolépticos, frente a ningún caso en 40 pacientes con Alzheimer (9).

### **Hallazgos clínicos de soporte**

#### ***Disfunción autonómica: síncope y caídas***

La disfunción autonómica es frecuente en la demencia con cuerpos de Lewy debido al marcado déficit de acetilcolina y el papel esencial de este neurotransmisor en el sistema parasimpático y preganglionar simpático. En ocasiones, la disfunción autonómica es la manifestación inicial de la enfermedad.

#### **Recomendaciones**

Se recomienda realizar el diagnóstico clínico utilizando los criterios de consenso de McKeith 2005, basados en los de 1996 ya validados, y mejorados a partir de la opinión de expertos (grado de recomendación A). Se recomienda realizar una amplia evaluación neuropsicológica que permita detectar el patrón característico de la demencia con cuerpos de Lewy, con predominio del trastorno visuoespacial, atencional y ejecutivo, a diferencia de la EA (grado de recomendación B).

Para el diagnóstico de las fluctuaciones en pacientes con demencia con cuerpos de Lewy debería aplicarse al menos una escala específica por parte de personal entrenado (grado de recomendación C).



Síncopes y caídas repetidas e injustificadas son rasgos clínicos de soporte diagnóstico en la demencia con cuerpos de Lewy (3). En un estudio retrospectivo se demostró que las alteraciones autonómicas más frecuentes son la incontinencia urinaria (97%) y el estreñimiento (83%), mientras el síncope afectó al 28% (19). Estudios prospectivos sugieren que la incontinencia urinaria aparece más precozmente en la demencia con cuerpos de Lewy que en la EA (20).

## Exámenes complementarios

### Neuroimagen estructural

Los estudios con resonancia magnética muestran que la demencia con cuerpos de Lewy se asocia a cambios inespecíficos, como atrofia generalizada, incremento de lesiones en la sustancia blanca y pérdida progresiva de volumen cerebral, que carecen de utilidad para el diagnóstico diferencial con la EA (1).

El hallazgo en la resonancia magnética más distintivo respecto a la EA es que la demencia con cuerpos de Lewy presenta una menor reducción del volumen del hipocampo y la región temporal medial cuando se estudian pacientes con similar grado de deterioro (21).

### Neuroimagen funcional (SPECT y PET)

Los estudios mediante  $^{99}\text{Tc}$ -HMPAO/SPECT-PET muestran un patrón similar a la EA: hipoperfusión-hipometabolismo temporoparietal, pero con mayor frecuencia de hipoperfusión-hipometabolismo occipital (22). El mayor grado de hipometabolismo occipital en la demencia con cuerpos de Lewy respecto a la EA se ha confirmado en series autópsicas, aunque de pocos casos (23) (nivel de evidencia II).

Los estudios del sistema dopaminérgico mediante SPECT  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT han identificado consistentemente en los pacientes con demencia con cuerpos de Lewy una disminución de la captación en el núcleo caudado y el putamen en comparación con la EA, aunque no con la enfermedad de Parkinson y la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson. Un estudio mostró una sensibilidad del 77% para detectar demencia con cuerpos de Lewy probable y una especificidad del 90,4% para descartar la demencia por otras causas, principalmente EA (24). En una pequeña serie con confirmación patológica, la SPECT con FP-CIT mejoró

sustancialmente la fiabilidad del diagnóstica respecto a los criterios clínicos, con una especificidad del 100% y una sensibilidad del 88% (25) (nivel de evidencia II).

## Evaluación de la función autonómica

Algunos estudios han sugerido que la captación cardíaca de  $^{123}\text{I}$ -metayodobenzilguanidina (MIBG) está marcadamente reducida en la demencia con cuerpos de Lewy, pero no en la EA. Se ha comunicado una sensibilidad y especificidad del 100% de este test para distinguir entre demencia con cuerpos de Lewy y EA (26), pero son necesarios más estudios con confirmación patológica para determinar su eficacia (nivel de evidencia IV).

## Electroencefalograma

El EEG puede mostrar enlentecimiento en fases precoces y presencia de actividad lenta temporal transitoria. Aunque los hallazgos electroencefalográficos se han incorporado a los criterios para el diagnóstico, su utilidad a tal fin es escasa y discutible.

## Polisomnografía

Permite confirmar la existencia de un trastorno conductual asociado a la fase REM del sueño y hacer el diagnóstico diferencial con el síndrome de apnea obstructiva del sueño, otras parasomnias y crisis epilépticas nocturnas.

## Estudios en sangre y en LCR

No son de utilidad en el diagnóstico de la demencia con cuerpos de Lewy. No se ha demostrado asociación con el alelo ApoE  $\epsilon 4$  (27).

### Recomendaciones

Se recomienda realizar una RMN para evaluar lesiones vasculares y otras asociadas (grado de recomendación D). No hay evidencia suficiente para recomendar la volumetría de hipocampo para el diagnóstico diferencial con la EA en un caso clínico aislado.

Se recomienda el uso de SPECT  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT para el diagnóstico diferencial entre demencia con cuerpos de Lewy, demencia asociada a la enfermedad de Parkinson y EA (grado de recomendación B). La SPECT cardíaca también parece útil para el diagnóstico diferencial, pero hay menos evidencia (grado de recomendación C).



## Evolución y pronóstico

---

Aunque hay descripciones aisladas de casos de demencia con cuerpos de Lewy con un curso muy rápido, la opinión generalizada es que no existen diferencias en cuanto a progresión y supervivencia entre la demencia con cuerpos de Lewy y la EA (28). La información disponible procede de estudios retrospectivos.

## Neuropatología

---

La última revisión del DLB Consortium ha revisado los criterios patológicos de la enfermedad (4). Los nuevos criterios tienen en cuenta la extensión de la patología propia de la enfermedad –cuerpos de Lewy y neuritas de Lewy– y el grado de patología asociada tipo EA. Los cuerpos de Lewy y las neuritas de Lewy son agregados patológicos de sinucleína alfa asociados a filamentos intermedios, chaperonas y elementos del sistema ubiquitinproteasoma (1). La técnica más sensible para el reconocimiento de cuerpos y neuritas de Lewy es la inmunotinción con anticuerpos monoclonales anti sinucleína alfa.

Los criterios recomiendan mantener la clasificación de la distribución regional de cuerpos y neuritas de Lewy en tres tipos: troncoencefálico, límbico y neocortical difuso. Se exige la evaluación de tres áreas neocorticales –corteza frontal, parietal y temporal–, dos áreas límbicas –cingulado anterior y corteza transentorrinal– y el tronco cerebral –sustancia negra, locus coeruleus y núcleo dorsal del nervio vago–. La gravedad de las lesiones se evalúa de un modo semicuantitativo en ausentes, leves, moderadas, graves y muy graves (0-4). Se recomienda que la patología tipo Alzheimer se base en los criterios NIA-Reagan, que combinan el recuento de placas mediante el método CERAD y el de degeneración neurofibrilar mediante la clasificación de Braak y Braak (Tabla 2).

Teniendo en cuenta la gravedad y extensión de la patología de Lewy y de la patología de Alzheimer se recomienda determinar el grado de certeza (bajo, intermedio o alto) de que los hallazgos patológicos expliquen el síndrome clínico de demencia con cuerpos de Lewy (Tabla 3).

No existen en la actualidad estudios prospectivos y amplios de correlación clinicopatológica con los nuevos criterios.

# guía

**TABLA 2.** Asignación del tipo neuropatológico de Lewy basada en el patrón de patología de Lewy en el tronco cerebral, las regiones límbicas y las neocorticales.

Patología tipo Lewy	Regiones tronco			Regiones frontobasales/límbicas				Regiones neocorticales		
	IX-X	LC	SN	nbM	Amígdala	Transten-torrinal	Cingulado	Temporal	Frontal	Parietal
Predominio de tronco	1-3	1-3	1-3	0-2	0-2	0-1	0-1	0	0	0
Límbica/transicional	1-3	1-3	1-3	2-3	2-3	1-3	1-3	0-2	0-1	0
Neocortical difusa	1-3	1-3	1-3	2-3	3-4	2-4	2-4	2-3	1-3	0-2

Las regiones cerebrales son como se definen anatómicamente en el artículo de consenso original (3).

IX = núcleo del IX par craneal; X = núcleo del X par craneal; LC = locus coeruleus; SN = sustancia negra; nbM = núcleo basal de Meynert. 0 = ninguna; 1 = leve (cuerpos de Lewy y neuritas de Lewy escasos); 2 = moderada (más de un cuerpo de Lewy en un campo de bajo aumento y escasas neuritas de Lewy); 3 = severa (4 o más cuerpos de Lewy y neuritas de Lewy dispersas en un campo de bajo aumento); 4 = muy severa (numerosos cuerpos y neuritas de Lewy).

**TABLA 3.** Asignación de la probabilidad de que los hallazgos patológicos estén asociados a un síndrome clínico de demencia con cuerpos de Lewy.

Patología tipo Lewy	Patología tipo Alzheimer		
	NIA-Reagan baja (estadio 0-II de Braak)	NIA-Reagan intermedia (estadio III-IV de Braak)	NIA-Reagan alta (estadio V-VI de Braak)
Predominio de tronco	Baja	Baja	Baja
Límbica (transicional)	Alta	Intermedia	Baja
Neocortical difusa	Alta	Alta	Intermedia

## Tratamiento

Una vez establecido el diagnóstico de demencia con cuerpos de Lewy, se debe decidir, de acuerdo con el paciente y los cuidadores, qué síntomas se van a tratar de manera preferente: alteraciones motoras, deterioro cognitivo, síntomas



neuropsiquiátricos o disfunción autonómica. El tratamiento farmacológico puede exigir polimedicación y debe explicarse que determinados fármacos pueden mejorar unos síntomas pero empeorar otros.

El tratamiento no farmacológico mediante estrategias para mejorar el contacto del paciente con el ambiente y la estimulación de la interacción social podría ser eficaz, pero no existe evidencia al respecto ni se han evaluado sus costes (1).

La eficacia de la levodopa en los síntomas extrapiramidales no se ha analizado de modo riguroso en la demencia con cuerpos de Lewy, pero la impresión general es que es menos eficaz que en la enfermedad de Parkinson no complicada debido a la presencia de patología estriatal intrínseca y al predominio de los síntomas no dopaminérgicos. Sin embargo, la levodopa mejoró los síntomas parkinsonianos en un tercio de una serie corta de 14 pacientes (29) y no empeoró las manifestaciones neuropsiquiátricas en otra serie de 11 pacientes (30) (nivel de evidencia III). Se recomienda administrar la dosis más baja eficaz de levodopa en monoterapia y no emplear o retirar otros fármacos antiparkinsonianos como anticolinérgicos, amantadina, selegilina, inhibidores COMT y agonistas dopaminérgicos (1) (nivel de evidencia IV).

Algunos estudios abiertos han demostrado que los inhibidores de la acetilcolinesterasa son moderadamente eficaces en el control de las alucinaciones visuales, ideas delirantes, ansiedad, inatención y alteraciones del sueño, pero sólo disponemos de ensayos clínicos multicéntricos controlados con placebo en el caso de la rivastigmina (nivel de evidencia I). También son escasos los estudios sobre su eficacia a largo plazo (31, 32).

Si los síntomas neuropsiquiátricos son graves y no mejoran con inhibidores de la acetilcolinesterasa, puede intentarse un antipsicótico atípico de perfil favorable como la quetiapina (33), pero no hay datos procedentes de estudios sistemáticos que sustenten su uso (nivel de evidencia IV).

Aunque se recomienda el tratamiento de la depresión con ISRS, no hay pruebas de su eficacia. Deben evitarse los antidepresivos con efecto anticolinérgico. La alteración conductual de la fase REM puede tratarse con 0,25 mg de clonazepam, 3 mg de melatonina o 12,5 mg de quetiapina, administrados por la noche (17) (nivel de evidencia IV).

# guía

## Recomendaciones

Se recomienda el uso de inhibidores de la acetilcolinesterasa, preferentemente rivastigmina, para el tratamiento de los síntomas cognitivos y neuropsiquiátricos de la demencia con cuerpos de Lewy (grado de recomendación A).

Se recomienda el uso de levodopa en monoterapia a la dosis más baja eficaz para el tratamiento del síndrome parkinsoniano (grado de recomendación B).

Hay poca o ninguna evidencia para el tratamiento de la depresión, los trastornos del sueño y los síntomas neuropsiquiátricos que no mejoren con los inhibidores de la acetilcolinesterasa en los pacientes con demencia con cuerpos de Lewy, por lo que se recomienda el uso de tratamientos sintomáticos a partir de la experiencia clínica (grado de recomendación C).

## Bibliografía

1. McKeith I, Mintzer J, Aarsland D, et al. Dementia with Lewy bodies. *Lancet* 2004; 3: 19-28.
2. Okazaki H, Lipkin LE, Aronson SM. Diffuse intracytoplasmatic ganglionic inclusions (Lewy type) associated with progressive dementia and quadriplegia in flexion. *J Neuropathol Exp Neurol* 1961; 20: 237-244.
3. McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, et al. Consensus guidelines for the clinical and pathological diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 1996; 47: 1113-1124.
4. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies. Third report of the DLB consortium. *Neurology* 2005; 65: 1863-1872.
5. Brayne C, Zaccai J, McCracken Ch. Epidemiology of dementia with Lewy bodies disease. En: O'Brien J, McKeith I, Ames D, Chiu E (eds.). *Dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia*. Taylor and Francis: London; 2006. p. 33-48.
6. Gascón-Bayarri J, Reñé R, Del Barrio JL, et al. Prevalence of dementia subtypes in El Prat de Llobregat, Catalonia, Spain: the PRATICON study. *Neuroepidemiology* 2007; 28: 224-234.
7. McKeith IG, Ballard CG, Perry RH, et al. Prospective validation of consensus criteria for the diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2000; 54: 1050-1058.



8. Lopez OL, Becker JT, Kaufer DI, et al. Research evaluation and prospective diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Arch Neurol* 2002; 59: 43-46.
9. Ballard C, Grace J, McKeith IG, et al. Neuroleptic sensitivity in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Lancet* 1998; 351: 1032-1033.
10. Collerton D, Burn D, McKeith I, O'Brien J. Systematic review and meta-analysis show that dementia with Lewy bodies is a visual-perceptual and attentional executive dementia. *Dement Geriatr Cog Disord* 2003; 16: 229-237.
11. Hamilton JM, Salmon DP, Galasko D, et al. A comparison of episodic memory deficits in neuropathologically-confirmed dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc* 2004; 10: 689-697.
12. Walker MP, Ayre GA, Cummings JL, et al. The clinical assessment of fluctuation and the one day fluctuation assessment scale. *Br J Psychol* 2000; 177: 252-256.
13. Ferman TJ, Smith GE, Boeve BF, et al. DLB fluctuations. Specific features that reliably differentiate DLB from AD and normal aging. *Neurology* 2004; 62: 181-187.
14. Ballard C, Holmes C, McKeith IG, et al. Psychiatric morbidity in dementia with Lewy bodies: a prospective clinical and neuropathological comparative study with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1039-1045.
15. Harding AJ, Broe GA, Halliday GM. Visual hallucinations in Lewy body disease relate to Lewy bodies in the temporal lobe. *Brain* 2002; 125: 391-403.
16. Perry E, Walker M, Grace J, Perry R. Acetylcholine in mind: a neurotransmitter correlate of consciousness? *Trends Neurosci* 1999; 22: 273-280.
17. Boeve BF, Silver MH, Ferman TJ. REM sleep behaviour disorder in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2004; 17: 146-157.
18. Ferman TJ, Boeve BF, Smith GE, et al. Dementia with Lewy bodies may present as dementia and REM sleep behaviour disorder without parkinsonism or hallucinations. *J Int Neuropsychol Society* 2002; 8: 907-914.
19. Horimoto Y, Matsumoto M, Akatsu H, et al. Autonomic dysfunctions in dementia with Lewy bodies. *J Neurol* 2003; 250: 530-533.
20. Del Ser T, Muñoz DG, Hachinski V. Temporal pattern of cognitive decline and incontinence is different in Alzheimer's disease and diffuse Lewy body disease. *Neurology* 1996; 46: 682-686.
21. Tam CWC, Burton EJ, McKeith IG, et al. Temporal lobe atrophy on MRI in Parkinson disease with dementia. A comparison with Alzheimer disease and dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2005; 64: 861-865.

22. Lobotesis K, Fenwick JD, Phipps A, et al. Occipital hypoperfusion on SPECT in dementia with Lewy bodies but not AD. *Neurology* 2001; 56: 543-549.
23. Minoshima S, Foster NL, Sima AA, et al. Alzheimer's disease versus dementia with Lewy bodies: cerebral metabolic distinction with autopsy confirmation. *Arch Neurol* 2001; 50: 358-365.
24. McKeith IG, O'Brien J, Walker Z, et al. Sensitivity and specificity of dopamine transporter imaging with <sup>123</sup>I-FP-CIT SPECT in dementia with Lewy bodies: a phase III, multicentre study. *Lancet Neurol* 2007; 6: 305-313.
25. Walker Z, Jaros E, Walker RWH, et al. Dementia with Lewy bodies: a comparison of clinical diagnosis, FP-CIT single photon emission computed tomography imaging and autopsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 1176-1181.
26. Yoshita M, Taki J, Yokoyama K, et al. Value of <sup>123</sup>I-MIBG radioactivity in the differential diagnosis of DLB from AD. *Neurology* 2006; 66: 1850-1854.
27. Carrillo García F, Gil Néciga E, Alberca R, et al. Apolipoprotein E4 in dementia with Lewy bodies. *Neurologia* 2008; 23: 152-156.
28. Helmes E, Bowler JV, Merskey H, et al. Rates of cognitive decline in Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003; 15: 67-71.
29. Molloy S, McKeith IG, O'Brien JT, Burn DJ. The role of levodopa in the management of dementia with Lewy bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 1200-1203.
30. Molloy SA, Rowan EN, O'Brien JT, McKeith IG, Wesnes K, Burn DJ. Effect of levodopa on cognitive function in Parkinson's disease with and without dementia and dementia with Lewy bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 1323-1328.
31. Henriksen AL, St. Dennis C, Selter SM, Tran JT. Dementia with Lewy bodies: therapeutic opportunities and pitfalls. *Consult Pharm* 2006; 21: 563-575.
32. McKeith I, del Ser T, Spano PF, et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies. A randomised double blind, placebo-controlled international study. *Lancet* 2000; 356: 2031-2036.
33. Weintraub D, Hurtig HI. Presentation and management of psychosis in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 1491-1498.

## CAPÍTULO 8

# ENFERMEDAD DE PARKINSON: DEMENCIA Y TRASTORNOS COGNITIVOS CONDUCTUALES ASOCIADOS

J.L. González Gutiérrez, M.S. Manzano Palomo y R. García-Ramos García

### Concepto

La demencia asociada a la enfermedad de Parkinson (EP) se podría definir operativamente como aquella demencia que aparece en el contexto de una EP definida y que afecta a más de un dominio cognitivo, preferentemente la atención y la función ejecutiva y/o visuoespacial. Puede asociarse a rasgos conductuales como apatía, cambios en el humor, delirios y/o alucinaciones, y somnolencia diurna excesiva. Generalmente, se correlaciona con un patrón anatomopatológico en el que predomina la degeneración de tipo cuerpos de Lewy en la corteza cerebral y el sistema límbico.

Clásicamente, la EP se ha considerado un trastorno motor. Sin embargo, en los últimos años, se han ido describiendo alteraciones cognitivas y conductuales asociadas a la evolución del propio proceso que han sido objeto de estudios clínicos sobre los tratamientos específicos de dichas alteraciones, como es el caso de la rivastigmina.

### Prevalencia

Se estima una prevalencia de demencia asociada a EP (D-EP) en torno al 30-40% y una tasa de incidencia que supera en 4-6 veces la de la población control (1). La tasa de prevalencia acumulada ha oscilado entre el 48% del estudio prospectivo con un seguimiento de 15 años llevado a cabo en Sydney (2) y el 78% del estudio de cohorte epidemiológico con tasas de prevalencia por periodos a ocho años de Aarsland et al. (3). Recientemente, los autores del estudio multicéntrico de Sydney han comunicado una probabilidad de desarrollar demencia en enfermos de Parkinson de hasta un 83% tras 20 años de seguimiento, si bien estiman que el tipo histopatológico no es en todos los casos el que correspondería a D-EP (4) (nivel de evidencia II).

### Factores de riesgo

Hay una serie de factores de riesgo que contribuyen al desarrollo de D-EP (1, 5-8), como la edad (es infrecuente en pacientes jóvenes, a pesar de una larga dura-

# guía

ción de la enfermedad), la gravedad de los trastornos motores asociados, en particular el fenotipo PIGD (*postural instability-gait difficulty* o inestabilidad postural con trastorno de la marcha) o el deterioro cognitivo ligero al inicio de la EP (nivel de evidencia clase III).

## Perfil clínico

### Perfil cognitivo

La aparición de la demencia suele ser lenta e insidiosa, oscilando entre unos pocos años después del comienzo de la EP hasta más de 20 años, con una media de unos diez años entre la aparición de la EP y la D-EP.

Suele haber un déficit de atención, aunque generalmente es más fluctuante que en la enfermedad de Alzheimer (EA).

La memoria visual y verbal es deficiente en la D-EP, aunque en un grado menor que en la EA, y el reconocimiento suele estar menos afectado que el recuerdo en la D-EP mínima-moderada.

La función ejecutiva parece encontrarse más alterada en pacientes con D-EP que en enfermos de Alzheimer y los déficits de memoria pueden estar más vinculados al trastorno disejecutivo en aquéllos que en éstos.

La construcción y la praxis visuoespacial suelen ser peores en los pacientes con D-EP que en los enfermos de Alzheimer, al menos en las fases más leves. Lo mismo sucede con la función visuoperceptiva, más afectada en la D-EP que en la EA, aunque similar a la que se observa en la demencia con cuerpos de Lewy. El lenguaje suele estar desproporcionadamente menos alterado en la D-EP que en la EA, excepto en lo que respecta a la entonación y los trastornos motores propios de la EP (taquifemia, lenguaje disártrico, lento y monótono), conservando la nominación y la fluencia hasta etapas más avanzadas.

En conclusión, si bien una exploración neuropsicológica detallada no es capaz, en el momento actual, de discernir completamente patrones de déficits cognitivos predominantes en la D-EP con respecto a la EA o la demencia con cuerpos de Lewy, sí existe un predominio del patrón cognitivo 'disejecutivo' o 'subcortical' en la D-EP en comparación con la EA (1, 8-10) (nivel de evidencia III-IV, grado de recomendación C).



## Perfil conductual

Los síntomas neuropsiquiátricos son comunes en todos los tipos de demencia y, por ello, son poco específicos en cuanto al diagnóstico diferencial, si bien un análisis pormenorizado de los estudios publicados (1, 11) permite extraer algunos hechos diferenciales, como un menor predominio de la apatía en la D-EP que en la EA (23-24%), una menor incidencia de disforia (2%), menos irritabilidad (14%), una mayor presencia de alucinaciones complejas de predominio visual (en torno al 65% o más, similar a la que se observa en la demencia con cuerpos de Lewy) y un menor predominio de delirios que, en algunos casos, como el síndrome de Capgras, no se han descrito en la D-EP, como refieren Pagonabarraga et al. en un estudio prospectivo de síndromes de identificación errónea, donde refieren un caso de intermetamorfopsia y un caso de prosopagnosia (12) (nivel de evidencia III).

## Otros rasgos clínicos

La D-EP suele ser más frecuente en los pacientes con un fenotipo motor PIGD que en los que comienzan con un fenotipo de predominio tremorígeno, salvo que posteriormente evolucionen a PIGD. Las caídas son más frecuentes en este grupo de pacientes (1, 5, 6). Asimismo, parece existir una cierta tendencia a seguir un curso más incapacitante y rápido desde el punto de vista motor (escala UPDRS III) en este grupo de pacientes que en los que no desarrollan demencia (1, 5).

La D-EP suele asociarse más frecuentemente con alteraciones de la conducta del sueño REM, como sucede en la demencia con cuerpos de Lewy, lo que puede constituir un hecho diferencial con respecto a la EA, así como un claro predominio de la somnolencia diurna excesiva (medida mediante la escala de somnolencia de Epworth) en estos pacientes y una muy pobre calidad del sueño comparada con los pacientes con EA (1, 13). Sinforiani y Pachetti estiman, tras un seguimiento de dos años, que los pacientes de mayor edad y en un estadio más avanzado de la EP que comienzan a presentar alteraciones de la conducta del sueño REM, incluso sin alucinaciones, tendrían una probabilidad mayor de desarrollar deterioro cognitivo y demencia (14) (nivel de evidencia IV).

La D-EP suele ir asociada, además, a una reducción en la variabilidad de la frecuencia cardíaca.

No se ha demostrado con un nivel de evidencia adecuado (1, 2) que la D-EP se asocie a una mejor respuesta a la levodopa, a mayores complicaciones motoras (disonía y discinesias por levodopa) ni a una mayor sensibilidad a los neurolépticos, a pesar de que algunos estudios han sugerido esta tendencia (nivel de evidencia IV-V).

En la tabla 1 se enumeran los rasgos de la D-EP publicados en 2007 por el grupo de trabajo de la Movement Disorder Society (MDS) (1).

TABLA 1. Rasgos de demencia asociada a la enfermedad de Parkinson.

### Rasgos esenciales o nucleares

Diagnóstico de EP conforme a los criterios del Queen Square Brain Bank u otros aceptados en España. Un síndrome de demencia de aparición insidiosa y progresión lenta, que se desarrolla en el contexto de una EP establecida, diagnosticado por anamnesis y examen clínico y mental, definido como:

- Afectación de más de un dominio cognitivo.
- Declive desde el nivel premórbido.
- Intensidad de los déficits suficiente como para alterar la vida diaria (social, ocupacional o de cuidado personal) independientemente de la que pueda deberse a los síntomas autonómicos o motores.

### Rasgos clínicos asociados

Rasgos cognitivos:

- Atención alterada. Afectación de la atención espontánea y focalizada. Pobre realización de tareas que requieran atención; la realización puede fluctuar durante el día y de un día a otro.
- Funciones ejecutivas alteradas. Afectación de tareas que requieren iniciación, planificación, formación de conceptos, hallazgo de reglas, mantenimiento o cambio de series. Velocidad mental alterada (bradifrenia).
- Funciones visuoespaciales alteradas. Afectación en tareas que requieren orientación visuoespacial, percepción o construcción.
- Memoria alterada. Afectación del recuerdo libre o de eventos recientes o en tareas que requieren aprendizaje de material nuevo, memoria que usualmente mejora con claves. Reconocimiento mejor que recuerdo libre.
- Funciones esenciales del lenguaje preservadas durante mucho tiempo. Puede darse dificultad para encontrar palabras o alteración de la comprensión de frases complejas.

Rasgos conductuales:

- Apatía: espontaneidad disminuida; pérdida de motivación y de interés.
- Cambios en la personalidad y el humor, incluyendo rasgos depresivos y ansiedad.

(Continúa)



TABLA 1. Rasgos de demencia asociada a la enfermedad de Parkinson. (Continuación)

- Alucinaciones mayoritariamente visuales, generalmente complejas, con visiones de personas, animales u objetos.
- Delirios habitualmente paranoides, como infidelidad o delirio del intruso “fantasma” (huéspedes no invitados que viven y se mueven por la casa).
- Somnolencia diurna excesiva.

**Rasgos que no excluyen D-EP, pero que hacen el diagnóstico dudoso**

- Coexistencia de cualquier otra anomalía que puede por sí misma originar alteración cognitiva, pero que se juzga que no es la causa de la demencia (p. ej., enfermedad vascular importante en la imagen).
- Desconocimiento del tiempo entre la aparición de síntomas motores y cognitivos.

**Rasgos que sugieren otras alteraciones como causa del trastorno mental y que imposibilitan el diagnóstico de D-EP**

- Síntomas cognitivos o conductuales que aparecen aisladamente en el contexto de otras patologías, como:
  - Síndrome confusional agudo debido a:
    - Enfermedades o anomalías sistémicas
    - Intoxicación por drogas
  - Depresión mayor conforme a la clasificación DSM-IV.
- Rasgos compatibles con criterios NINDS-AIREN de demencia vascular probable.

Modificada, traducida al castellano y adaptada de Emre et al., 2007 (1).

## Crterios diagnósticos

En la tabla 2 se recogen los criterios diagnósticos de D-EP probable y posible publicados en 2007 por consenso de los expertos del grupo de trabajo de la MDS (1).

Hay una serie de pruebas diagnósticas auxiliares o complementarias que carecen actualmente de especificidad y de suficiente poder estadístico (niveles de evidencia III-IV) para discriminar entre D-EP, EA y deterioro cognitivo leve, como por ejemplo: la resonancia magnética nuclear; la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT); la SPECT del transportador de dopamina (DaT-SPECT); la tomografía por emisión de positrones (PET) y ligamiento de MP4 o medida de la actividad de la acetilcolinesterasa; la espectroscopia protónica por

TABLA 2. Criterios para el diagnóstico de D-EP probable o posible.

### D-EP probable

- A. Rasgos esenciales o nucleares: ambos deben estar presentes.
- B. Rasgos clínicos asociados:
  - Perfil típico de déficits cognitivos, incluyendo alteración de al menos dos o más de los cuatro dominios cognitivos (atención alterada que puede fluctuar, funciones ejecutivas afectadas, alteración de las funciones visuoespaciales y alteración de la memoria de recuerdo libre que generalmente mejora con claves).
  - La presencia de al menos un síntoma conductual (apatía, humor depresivo o ansioso, alucinaciones, delirios, somnolencia excesiva diurna) apoya el diagnóstico de D-EP probable. La ausencia de síntomas conductuales, sin embargo, no excluye el diagnóstico.
- C. Ninguno de los rasgos del grupo III.
- D. Ninguno de los rasgos del grupo IV.

### D-EP posible

- E. Rasgos esenciales o nucleares: ambos deben estar presentes.
- F. Rasgos clínicos asociados:
  - Perfil atípico de alteración cognitiva en uno o más dominios, como afasia prominente o de tipo receptivo (fluyente), o amnesia pura de fallo de almacenamiento (amnesia que no mejora con claves o con tareas de reconocimiento) con atención preservada.
  - Los síntomas conductuales pueden estar o no presentes.
- G. Uno o más rasgos del grupo III.
- H. Ningún rasgo del grupo IV.

Modificada, traducida al castellano y adaptada de Emre et al., 2007 (1).

RM con medida del cociente lactato/N-acetilaspártato, que en algún estudio se ha hallado más incrementada en los lóbulos occipitales de pacientes con D-EP que con EP sin demencia; la escintigrafía cardiaca con metayodobencilguanidina (MIBG), la cual, aunque permite distinguir las demencias con cuerpos de Lewy de aquellas que no presentan estas formaciones, no revela diferencias entre el deterioro cognitivo leve y la D-EP; la electroencefalografía, o la prolongación de la latencia de la P300 (1, 15, 16).

En una reciente revisión, la MDS ha propuesto una serie de recomendaciones sobre los procedimientos para el diagnóstico de la D-EP, con dos niveles de evaluación (recogidos en las tablas 3 y 4 como algoritmos diagnósticos de grado I y II) (15). El grado I no precisaría de una evaluación neuropsicológica compleja.



Como dato complementario, se recomienda pasar el inventario neuropsiquiátrico (NPI) de cuatro ítems que registra alucinaciones, depresión, delirios y apatía, con un punto de corte mayor o igual a 3 para cada ítem, y formular preguntas específicas sobre somnolencia diurna excesiva e involuntaria. Cualquiera de los hallazgos siguientes tornaría el diagnóstico de D-EP incierto o dudoso: alteración sistémica, delirium o efectos iatrogénicos de sustancias, desconocimiento del tiempo transcurrido entre la aparición de la demencia y los síntomas parkinsonianos, neuroimagen (TAC o RM) compatible con lesiones vasculares y/o depresión asociada (escala de depresión geriátrica abreviada >4).

Una vez establecido el diagnóstico de nivel I, en los casos dudosos que requieran la aplicación de herramientas psicométricas más precisas para caracterizar mejor el cuadro clínico de cara a la intervención farmacológica, el seguimiento o la investigación, la MDS recomienda una serie de tests y evaluaciones que podrían aplicarse a pacientes con D-EP basados, fundamentalmente, en la evaluación de cuatro dominios (Tabla 4) (15).

TABLA 3. Algoritmo de grado I para el diagnóstico de D-EP.

1. Diagnóstico de EP basado en los criterios del Queen Square Brain Bank u otros validados en España.
2. EP antes de iniciarse la demencia.
3. MMSE (Folstein) <26 (para menores de 80 años con al menos 10 años de escolarización).
4. Déficits cognitivos suficientemente intensos como para alterar las actividades de la vida diaria (entrevista con el cuidador para determinar la capacidad para manejar finanzas, desempeño en situaciones sociales o test de las píldoras).
5. Afectación de dos o más dominios cognitivos establecida mediante los siguientes tests:
  - Atención: meses inversos o resta de 100 hacia atrás de 7 en 7 con punto de corte en dos o más meses o dos o más fallos en la sustracción seriada y/o >90 segundos de tiempo de ejecución.
  - Función ejecutiva: fluidez léxica (número de palabras que comienzan por 's' <9/min) o dibujo del reloj.
  - Capacidad visuoespacial: pentágonos del MMSE (Folstein).
  - Memoria: recuerdo de tres palabras del MMSE (punto de corte de al menos una palabra no recordada sin facilitación).

La presencia de uno de los siguientes síntomas conductuales puede apoyar el diagnóstico de D-EP probable: apatía, humor depresivo, delirios o somnolencia excesiva diurna.

La presencia de depresión mayor o delirio o cualquier otra anomalía que pueda por sí misma causar una afectación cognitiva significativa hace el diagnóstico dudoso.

Modificada, traducida al castellano y adaptada de Dubois et al, 2007 (15).

TABLA 4. Algoritmo resumen de test de grado II para el diagnóstico de D-EP.

<p><b>Eficiencia cognitiva global</b></p>	<p><b>Mattis DRS</b> Recomendada por ser una escala global sensible al síndrome disecutivo y valorada como clave en la evaluación de la D-EP; con puntuación en relación con la gravedad de la demencia y utilizada para exámenes longitudinales. Analiza cinco áreas muy relacionadas con las demencias de perfil frontosubcortical, como la atención, la iniciación, la perseverancia, la conceptualización y la memoria, y establece un punto de corte global igual o superior a 136. Es aconsejable utilizar valores normalizados según edad y educación.</p>
<p><b>Funciones ejecutivas</b></p>	
<p>Memoria de trabajo y a corto plazo</p>	<p>Span de dígitos (inverso y directo) disminuido. Span espacial (CANTAB), colocación de cajas de colores. Test de ordenar dígitos al azar y colocados en orden ascendente. Muy sensible.</p>
<p>Conceptualización (abstracción)</p>	<p>Semejanzas (WAIS-IIIIR). Conjunción de palabras similares. Test de cartas de Wisconsin. Flexibilidad y perseverancia.</p>
<p>Activación de situaciones</p>	<p>Fluidez verbal (F, A, B). Evocación de categorías semánticas y fonéticas alteradas.</p>
<p>Cambio de situaciones</p>	<p>Trail Making Test, alterado por cambios en números/letras. Evalúa flexibilidad.</p>
<p>Mantenimiento de situaciones</p>	<p>Test de Stroop. Odd man out Test. Los sujetos deben indicar qué elemento de una serie de tres letras o formas es diferente de los otros dos restantes, utilizando dos reglas de clasificación alternativamente en sucesivos ensayos (diferencia en tamaño o en forma ).</p>
<p>Control conductual</p>	<p>Conducta de comprensión. Ha sido propuesta una puntuación en la FAB (batería de examen frontal) y suele afectarse en la D-EP.</p>
<p><b>Memoria</b> Basado en la evaluación del componente frontosubcortical que media los aspectos más estratégicos de la memoria explícita</p>	<p>Test de aprendizaje verbal auditivo de Rey (RAVLT). Evalúa la capacidad de evocación y memoria a largo plazo. Test de recuerdo libre y con clave.</p>

(Continúa)



TABLA 4. Algoritmo resumen de test de grado II para el diagnóstico de D-EP. (Continuación)

#### Funciones instrumentales

Lenguaje	Test de denominación de Boston.
Visuoconstructiva	Copia del reloj.
Visuoespacial	Orientación de líneas de Benton. Análisis de cubos (VOSP), mediante el análisis de la percepción del espacio y de los objetos visuales.
Visuoperceptiva	Reconocimiento de caras de Benton. Letras fragmentadas (VOSP).

#### Funciones neuropsiquiátricas

Apatía	Escala de apatía (adaptada de Marín, incluye 14 ítems con 4 R del 0 al 3 o de NPI-Cummings > 3).
Depresión	Escala de depresión de Montgomery-Asberg (MADRS). Escala de depresión de Hamilton. Cuestionario de depresión de Beck. GDS-15.
Alucinaciones visuales	PPQ6. Cuestionario de psicosis de E de Parkinson.
Psicosis	NPI de Cummings. No validada. PPQ. No validada.

Modificada, traducida al castellano y adaptada de Dubois et al., 2007 (15).

Por último, la MDS propone utilizar el ‘test de las píldoras’ (Cuadro 1) para establecer un punto de corte que permita afirmar un deterioro en la función cognitiva y en las actividades de la vida diaria que sugiera D-EP (15).

La excelente revisión del panel de 23 expertos seleccionados por el grupo de trabajo de la MDS (1, 15) está basada en una revisión de Medline sin límite en el tiempo, con la incorporación adicional de archivos personales y una lista de artículos relevantes, pero no establece análisis de grupos de control ni de estudios multicéntricos, aunque, dado que la revisión es exhaustiva, es de suponer que

# guía

## CUADRO 1. Test de las píldoras.

- El paciente es capaz de describir clara y espontáneamente los fármacos, dosis (mg o color de las tabletas) y el tiempo de cada tratamiento = **No hay impacto sobre la vida diaria.**
- El paciente necesita alguna ayuda del examinador (¿Cuánto tiempo hace que toma la medicación, dosis y tipo de fármaco?) pero lo realiza sin errores clínicamente relevantes. En este caso, se requiere la consulta al cuidador principal o habitual.
  - Si el cuidador asegura que el paciente puede (o podría) tomar su tratamiento sin supervisión = **No hay impacto sobre la vida diaria.**
  - Si el cuidador asegura que el paciente no puede (o no podría) con toda seguridad tomar su tratamiento sin supervisión = **Hay un impacto sobre la vida diaria.**
- El paciente no es capaz de describir, ni siquiera con la ayuda del examinador, el tiempo y la naturaleza (fármacos y dosis) de su tratamiento = **Impacto sobre la vida diaria.**

se han incluido todos los niveles de evidencia, lo que permitiría establecer un nivel de evidencia II y un grado de recomendación B para los criterios diagnósticos de E-DP posible y probable, así como para los algoritmos diagnósticos de grado I y II (los algoritmos no tienen niveles de evidencia aceptados actualmente), pese a estar basados en una revisión y en recomendaciones de un grupo de investigadores o expertos.

## Aspectos genéticos

Algunos estudios han encontrado una correlación positiva de la D-EP con los alelos E-2 y E-4 de los genotipos de la Apo E (1, 17), pero otros han observado una correlación negativa con Apo E-4 (18, 19) (nivel de evidencia insuficiente).

La demencia se ha documentado en formas familiares de EP como PARK1 y PARK8 (1) y es rara e infrecuente en PARK2, PARK6, PARK7 (1) (nivel de evidencia I-II).

Existe alguna evidencia de agregación familiar de D-EP y algunos estudios han encontrado un incremento de la frecuencia de demencia en los familiares de pacientes con EP (1, 17, 19) (nivel de evidencia III-IV o insuficiente).



## Correlación clinicopatológica

El principal correlato patológico de la D-EP, según estudios recientes con técnicas de inmunohistoquímica con sinucleína alfa (1, 3, 13), parece ser la degeneración de tipo cuerpos de Lewy en la corteza cerebral y las estructuras límbicas, que coexiste a menudo con patología de tipo Alzheimer sin alcanzar la intensidad suficiente como para establecer un diagnóstico de EA.

Algunos estudios descriptivos de la anatomía patológica y la correlación clinicopatológica subsiguiente en pacientes con D-EP clasifican los pacientes en tres grupos (1, 9, 13):

- Un grupo que sugiere una correlación de la demencia con patología troncoencefálica y de la sustancia negra.
- Un grupo que sugiere una correlación principal de la demencia con degeneración cortical y límbica de tipo cuerpos de Lewy.
- Un grupo que sugiere una correlación de la demencia con patología de tipo Alzheimer coincidente.

Esto está magníficamente ilustrado en una revisión de Emre et al. (1) en la que se analizan los estudios sobre cuerpos de Lewy publicados desde 1979 hasta 2005 con histología convencional (hasta 1989), inmunohistoquímica con ubiquitina (hasta 1997) e inmunohistoquímica con sinucleína alfa (hasta 2005), y de cuyo análisis extraen las conclusiones antes mencionadas.

Como señalan, por otra parte, Farlow y Cummings (20), la D-EP puede distinguirse clínica, radiológica, genética y neuropatológicamente de otras demencias degenerativas primarias. Se trata de una demencia degenerativa primaria cuya base molecular se encuentra en una alfasinucleinopatía, si bien a veces coexiste con otros procesos neurodegenerativos, como la demencia tipo Alzheimer, en cuyo caso se caracteriza por un curso más rápido.

Todo esto, así como los distintos trastornos conductuales descritos en pacientes con EP (juego patológico, *punding*, hipersexualidad compulsiva, los que configuran el síndrome de desregulación hedonista), ha suscitado un renovado inte-

rés en los últimos años por el hecho de que los síntomas cognitivos conductuales asociados a la D-EP responden excepcionalmente bien a los fármacos anti-colinesterásicos, como la rivastigmina (21, 22), de lo que se deduce que en este trastorno interviene una alteración de los sistemas colinérgicos (23) y que los inhibidores de la acetilcolinesterasa son un tratamiento satisfactorio para los síntomas no motores asociados a la EP, que no están relacionados con los mecanismos dopaminérgicos, al menos de manera exclusiva.

### Recomendaciones

Las últimas recomendaciones basadas en la evidencia sobre el diagnóstico y el pronóstico de la EP y sobre la evaluación y el tratamiento de la depresión, la psicosis y la demencia en la EP son las publicadas por el Subcomité de Estándares de Calidad de la Academia Americana de Neurología en 2006 y 2007 (16, 24, 25).

Los pacientes con aparición tardía de la enfermedad y con hipocinesia/rigidez son más proclives al desarrollo de deterioro cognitivo y demencia (grado de recomendación B; nivel de evidencia II-III).

Junto con el inicio de la enfermedad a una edad más avanzada, la demencia y la ausencia de respuesta a la L-dopa son factores que permiten prever un próximo ingreso en un centro geriátrico y una menor supervivencia (grado de recomendación C; nivel de evidencia III).

Para el cribado de la depresión asociada a la EP deben utilizarse el cuestionario de depresión de Beck y la escala de depresión de Hamilton (grado de recomendación B; nivel de evidencia I-II).

La escala de depresión de Montgomery-Asberg (MADRS) puede usarse para el diagnóstico de la depresión asociada a la EP (grado de recomendación C; nivel de evidencia II).

La MMSE de Folstein y la escala CAMCOG deberían considerarse como tests de cribado de la demencia en pacientes con EP (grado de recomendación B; nivel de evidencia I-III).

La amitriptilina puede ser una opción para el tratamiento de la depresión asociada a EP pero no es necesariamente el tratamiento de elección (grado de recomendación C; nivel de evidencia II).

Para el tratamiento de la psicosis asociada a EP puede ser útil la clozapina, siempre vigilando estrechamente los neutrófilos para prevenir la agranulocitosis mortal (grado de recomendación B; nivel de evidencia I-II).

Se desaconseja el uso de olanzapina, ya que, según un estudio, no mejora la psicosis y empeora la función motora (grado de recomendación B; nivel de evidencia II).

La quetiapina puede prescribirse para el tratamiento de la psicosis en la EP (grado de recomendación C; nivel de evidencia II).

El donepezilo o la rivastigmina (un estudio de nivel de evidencia I y uno de nivel II con respecto al tratamiento con donepezilo y dos estudios de nivel II con rivastigmina) deberían considerarse como tratamiento de la D-EP (así como en la demencia con cuerpos de Lewy) (grado de recomendación B; nivel de evidencia I-II).



## Bibliografía

---

1. Emre M, Aarsland D, Brown R, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22: 1689-1707.
2. Hely MA, Morris JG, Reid WG, Trafficante R. Sydney Multicenter study of Parkinson's disease: Non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Mov Disord* 2005; 20: 190-99.
3. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Sorensen P. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: An 8-year prospective study. *Arch Neurol* 2003; 60: 387-92.
4. Hely MA, Reid WJG, Adena MA, Halliday GM, Morris JGL. The Sydney Multicenter Study of Parkinson's Disease: The inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord* 2008; 23: 837-844.
5. Allan LM, Ballard CG, Burn DJ, Kenny RA. Prevalence and severity of gait disorders in Alzheimer's and non-Alzheimer's dementias. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 1681-1687.
6. Burn DJ, Rowan EN, Allan LM, Molloy S, O'Brien JT, McKeith IG. Motor subtype and cognitive decline in Parkinson's disease, Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:585-89.
7. Janvin CC, Aarsland D, Larsen JP. Cognitive predictors of dementia in Parkinson's disease: A community-based, 4-year longitudinal study. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2005; 18: 149-154.
8. Verbaan D, Marinus J, Visser M, et al. Cognitive impairment in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2007; 78: 1182-1187.
9. Jancovic J. Parkinson's disease: Clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2008; 79: 368-376.
10. Ray Chaudhuri K, Healy DG, Schapira AHV. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: Diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2006; 5: 235-245.
11. Aarsland D, Bronnick K, Eht U, et al. Neuropsychiatric symptoms in patients with PD and dementia: Frequency, profile and associated caregiver stress. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2007; 78: 36-42.
12. Pagonabarraga J, Llebaria G, García-Sánchez C, Pascual-Sedano B, Gironell A, Kulisevsky J. A prospective study of delusional misidentification syndromes in Parkinson's disease with dementia. *Mov Disord* 2008; 23: 443-448.

13. Ala TA, Yang K-H, Sung JH, Frey WH. Hallucinations and signs of parkinsonism help distinguish patients with dementia and cortical Lewy bodies from patients with Alzheimer's disease at presentation: A clinicopathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1997; 62: 16-21.
14. Sinforiani E, Pacchetti C, Zanzaglia R, Pasotti C, Manni R, Nappi G. REM behavior disorder, hallucinations and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008; 23: 1441-1445.
15. Dubois B, Burn D, Goetz C, et al. Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: Recommendations from the Movement Disorder Society Task Force. *Mov Disord* 2007; 22: 2314-2324.
16. Suchowersky O, Reich S, Perlmutter J, Zesiewicz T, Gronseth G, Weiner WJ. Practice parameter: Diagnosis and prognosis of new onset Parkinson disease (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006; 66: 968-975.
17. Klein C, Schlossmacher G. Parkinson disease, 10 years after its genetic revolution. Multiple clues to a complex disorder. *Neurology* 2007; 69: 2093-2104.
18. Camicioli R, Rajput A, Rajput M et al. Apolipoprotein E-ε 4 and catechol-O-methyltransferase alleles in autopsy-proven Parkinson's disease: Relationship to dementia and hallucinations. *Mov Disord* 2005; 20: 989-994.
19. Linazasoro G. Classical Parkinson's disease versus Parkinson complex – Reflections against staging and in favour of heterogeneity. *Eur J Neurol* 2007; 14: 721-728.
20. Farlow MR, Cummings J. A modern hypothesis: The distinct pathologies of dementia associated with Parkinson's disease versus Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008; 25: 301-308.
21. Emre M, Aarsland D, Albanese A, et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2509-2518.
22. Poewe W, Wolters E, Emre M, et al. EXPRESS investigators. Long-term benefits of rivastigmine in dementia associated with Parkinson's disease: An active treatment extension study. *Mov Disord* 2006; 21: 456-461.
23. Bohnen NI, Kaufer DI, Hendrickson R, et al. Cognitive correlates of cortical cholinergic denervation in Parkinson's disease and parkinsonian dementia. *J Neurol* 2006; 253: 242-247.
24. Miyasaki JM, Shannon K, Voon V, et al. Practice parameter: evaluation and treatment of depression, psychosis, and dementia in Parkinson's disease (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006; 66: 996-1002.



25. Aarsland D, Emre M, Lees A, Poewe W, Ballard C. Practice parameter: evaluation and treatment of depression, psychosis and dementia in Parkinson disease (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2007; 68: 80.

# DEGENERACIÓN LOBULAR FRONTOTEMPORAL

A. Lladó Plarrumani y R. Sánchez-Valle Díaz

## Concepto y epidemiología de la degeneración lobular frontotemporal

---

La degeneración lobular frontotemporal (DLFT) es una enfermedad neurodegenerativa caracterizada por un cambio progresivo en la personalidad y el comportamiento y/o por una alteración temprana y progresiva del lenguaje, con relativa preservación de la memoria y las capacidades visuoespaciales en los estadios iniciales.

Se estima que un 10% de los casos de demencia degenerativa primaria corresponden a DLFT y se la considera la segunda causa más frecuente de demencia en menores de 65 años (1).

## Variantes de la degeneración frontotemporal: perfil clínico y criterios diagnósticos

---

### **Demencia frontotemporal o variante frontal de la degeneración lobular frontotemporal**

La variante frontal de la DLFT o demencia frontotemporal es la presentación más común de la DLFT y habitualmente se inicia en torno a la sexta década de la vida en forma de trastornos conductuales como desinhibición, apatía, inflexibilidad y rigidez mental, distractibilidad, cambios en la conducta alimentaria, conducta estereotipada y reiterativa, conducta de utilización, deterioro en el cuidado y en el aseo personales. Con la progresión de la enfermedad, el paciente suele presentar también otras alteraciones cognitivas, especialmente en la expresión del lenguaje (lenguaje estereotipado con pérdida de la espontaneidad, ecolalia, perseveración y mutismo tardío). La duración de la enfermedad oscila habitualmente entre tres y ocho años, con una media de cinco años. A los síntomas cognitivos conductuales a menudo se les añaden síntomas parkinsonianos o de enfermedad de la motoneurona, frecuentemente de predominio bulbar (2).

Como en otras enfermedades neurodegenerativas, el diagnóstico es clínico, sobre la base de los criterios establecidos en 1998 por Neary et al. (3) (Tabla 1). Un

TABLA 1. Criterios diagnósticos de degeneración lobular frontotemporal, según la traducción al castellano del Grupo de Demencias de la Sociedad Española de Neurología.

**Criterios para el diagnóstico clínico de la demencia frontotemporal (variante frontal)**

**1. Criterios esenciales**

- A. Inicio insidioso y progresión gradual
- B. Trastorno precoz de la conducta social de relación interpersonal
- C. Alteración precoz de la capacidad de autorregulación cuantitativa de la conducta personal
- D. Superficialidad e indiferencia emocional precoces
- E. Anosognosia precoz

**2. Manifestaciones que apoyan el diagnóstico**

- A. Comienzo antes de los 65 años
- B. Agrupación familiar de demencia o antecedente de un trastorno similar en un familiar de primer grado
- C. Trastorno de la conducta: deterioro en el cuidado y en el aseo personales, inflexibilidad y rigidez mental, distractibilidad e imperistencia, conducta hiperoral y cambios en la conducta alimentaria, conducta estereotipada y reiterativa, conducta de utilización
- D. Alteraciones del habla y del lenguaje: alteraciones en la faceta expresiva (pérdida de espontaneidad y concreción del lenguaje, habla entrecortada), lenguaje estereotipado, ecolalia, perseveración, mutismo tardío
- E. Signos físicos: reflejos de desinhibición cortical, incontinencia urinaria, acinesia, rigidez, temblor, presión arterial baja y lábil, parálisis bulbar, debilidad y atrofia muscular, fasciculaciones (enfermedad de la motoneurona)
- F. Pruebas complementarias
  - Exploración neuropsicológica: alteración intensa en las pruebas exploradoras de las funciones frontales, en ausencia de trastorno notable de la memoria, el lenguaje y la percepción espacial
  - Electroencefalograma normal en estadios con demencia evidente
  - Pruebas de neuroimagen cerebral (estructural y/o funcional): anomalidad de predominio frontal y/o temporal anterior

**3. Aspectos que excluyen el diagnóstico**

- A. Aspectos clínicos: inicio brusco, episodios intercurrentes de deterioro agudo, traumatismo craneal previo próximo al inicio de las manifestaciones, trastorno de memoria intenso en fases iniciales de la demencia, desorientación espacial, logoclonías y pérdida rápida de la cadena de pensamiento, mioclonías, debilidad de tipo corticospinal, ataxia cerebelosa, coreoatetosis
- B. Pruebas complementarias
  - Neuroimagen cerebral: Alteraciones de localización predominantemente posrolándica en las pruebas de neuroimagen estructural o funcional, o lesiones cerebrales multifocales en la TAC o la RMN
  - Resultados en las pruebas de laboratorio indicativos de afectación cerebral por una alteración inflamatoria o metabólica, como por ejemplo esclerosis múltiple, sífilis, sida o encefalitis herpética

(Continúa)



TABLA 1. Criterios diagnósticos de degeneración lobular frontotemporal, según la traducción al castellano del Grupo de Demencias de la Sociedad Española de Neurología. (Continuación)

#### 4. Datos de exclusión relativa

- C. Alcoholismo crónico
- D. Hipertensión arterial de larga evolución
- E. Antecedentes personales de enfermedad vascular (p. ej., angina de pecho o claudicación intermitente)

#### **Criterios para el diagnóstico clínico de la demencia semántica (afasia semántica con agnosia asociativa)**

El trastorno semántico (dificultad para comprender el significado de palabras y/o la identidad de objetos) es la alteración más destacada al comienzo y durante toda la enfermedad. Otras funciones cognitivas, incluida la memoria autobiográfica, permanecen indemnes o relativamente preservadas.

##### 1. Criterios esenciales

- A. Inicio insidioso y progresión gradual
- B. Trastorno del lenguaje caracterizado por:
  - Habla espontánea fluente pero progresivamente empobrecida de contenido
  - Pérdida del significado de las palabras, evidenciada por una alteración en la capacidad de denominar y comprender
  - Parafasias semánticas

y/o

- C. Trastorno de la percepción caracterizado por:
  1. Prosopagnosia: alteración del reconocimiento de la identidad de rostros conocidos y/o
  2. Agnosia asociativa: alteración del reconocimiento de la identidad de objetos
- D. La copia de un dibujo y las pruebas de asociación de elementos basadas en datos de percepción permanecen normales
- E. Repetición normal de palabras aisladas
- F. Lectura y escritura al dictado normales (de las palabras que se leen y escriben según las normas estándar del idioma)

##### 2. Manifestaciones que apoyan el diagnóstico

- A. Aspectos que apoyan el diagnóstico de una degeneración frontotemporal: inicio antes de los 65 años, antecedente de trastorno similar en familiar de primer grado y enfermedad de neurona motora (en una minoría de pacientes), con parálisis bulbar, debilidad, adelgazamiento muscular, y fasciculaciones
- B. Habla y lenguaje: logorrea, uso idiosincrásico de las palabras, ausencia de parafasias fonémicas, dislexia y disgrafía superficial (en palabras irregulares de idioma no español cuya pronunciación no se corresponde con la de sus sílabas)
- C. Conducta: pérdida de interés y de empatía (sintonía afectiva) con las demás personas, disminución del interés por el entorno, tacañería o avaricia
- D. Signos físicos: ausencia/aparición tardía de reflejos de desinhibición cortical, acinesia, hipertonia, temblor

(Continúa)

TABLA 1. Criterios diagnósticos de degeneración lobular frontotemporal, según la traducción al castellano del Grupo de Demencias de la Sociedad Española de Neurología. (Continuación)

- E. Pruebas complementarias
  - Neuropsicología
    - a) Deterioro semántico intenso, evidenciado por deficiencias en la comprensión de palabras y en la denominación y/o el reconocimiento de objetos y rostros
    - b) Fonología y sintaxis, procesamiento perceptivo elemental, habilidades espaciales y memoria episódica conservados
  - Electroencefalograma normal
  - Neuroimagen cerebral (estructural y/o funcional): anomalía (simétrica o asimétrica) que predomina en la región temporal anterior
- 3. Aspectos que excluyen el diagnóstico**
  - A. Aspectos clínicos: inicio brusco, episodios intercurrentes de deterioro agudo, traumatismo craneal previo próximo al inicio de las manifestaciones, trastorno de memoria intenso en fases iniciales de la demencia, desorientación espacial, logoclonias y pérdida rápida de la cadena de pensamiento, mioclonias, debilidad de tipo corticospinal, ataxia cerebelosa, coreoatetosis
  - B. Pruebas complementarias
    - Neuroimagen cerebral: la deficiencia estructural o funcional predomina en la región retrorrolándica o lesiones multifocales en la TAC o la RMN
    - Resultados en las pruebas de laboratorio indicativos de afectación cerebral por una alteración inflamatoria o metabólica, como por ejemplo esclerosis múltiple, sífilis, sida o encefalitis herpética
- 4. Datos de exclusión relativa**
  - C. Alcoholismo crónico
  - D. Hipertensión arterial de larga evolución
  - E. Antecedentes personales de enfermedad vascular (p. ej., angina de pecho o claudicación intermitente)

**Criterios para el diagnóstico clínico de la afasia progresiva no fluente**

Tanto al inicio como a lo largo de la evolución, destaca una alteración del lenguaje expresivo, manteniéndose normales o relativamente preservadas las demás funciones cognitivas.

- 1. Criterios esenciales**
  - A. Inicio insidioso y progresión gradual
  - B. Habla espontánea no fluente y al menos una de las siguientes alteraciones: agramatismo, parafrasis fonémicas, anomia
- 2. Manifestaciones que apoyan el diagnóstico**
  - A. Aspectos que apoyan el diagnóstico de una degeneración frontotemporal: inicio antes de los 65 años, antecedente de trastorno similar en familiar de primer grado, enfermedad de la motoneurona (en una minoría de pacientes), con parálisis bulbar, debilidad, adelgazamiento muscular y fasciculaciones
  - B. Habla y lenguaje: tartamudez o apraxia oral, alteración en la capacidad para repetir, alexia, agrafia, comprensión de palabras normal en estadios iniciales, mutismo en fase avanzada

(Continúa)



TABLA 1. Criterios diagnósticos de degeneración lobular frontotemporal, según la traducción al castellano del Grupo de Demencias de la Sociedad Española de Neurología. (Continuación)

- C. Conducta: conducta social apropiada en fases iniciales, alteraciones conductuales similares a las observadas en la demencia frontotemporal, en fases avanzadas
- D. Signos físicos: aparición tardía de reflejos de desinhibición cortical contralaterales, acinesia, rigidez y temblor
- E. Pruebas complementarias
  - Neuropsicología: afasia no fluente, en ausencia de amnesia intensa y de trastorno de la percepción espacial
  - Electroencefalograma: normal o enlentecimiento ligero asimétrico
  - Neuroimagen cerebral (estructural y/o funcional): anomalía asimétrica que predomina en el hemisferio dominante (generalmente el izquierdo)

### 3. Aspectos que excluyen el diagnóstico

- A. Aspectos clínicos: inicio brusco, episodios intercurrentes de deterioro agudo, traumatismo craneal previo próximo al inicio de las manifestaciones, trastorno de memoria intenso en fases iniciales de la demencia, desorientación espacial, logoclonías y pérdida rápida de la cadena de pensamiento, mioclonías, debilidad de tipo corticospinal, ataxia cerebelosa, coreoatetosis
- B. Pruebas complementarias
  - Neuroimagen cerebral: la deficiencia estructural o funcional predomina en la región retrorrolándica o lesiones multifocales en tomografía computarizada o en resonancia magnética
  - Resultados en las pruebas de laboratorio indicativos de afectación cerebral de una alteración inflamatoria o metabólica, como por ejemplo esclerosis múltiple, sífilis, sida o encefalitis herpética

### 4. Datos de exclusión relativa

- C. Alcoholismo crónico
- D. Hipertensión arterial de larga evolución
- E. Antecedentes personales de enfermedad vascular (p. ej., angina de pecho o claudicación intermitente)

estudio reciente evaluó la eficacia del diagnóstico clínico de DLFT en casos estudiados neuropatológicamente y demostró que la combinación de criterios clínicos con parámetros neuropsicológicos y de neuroimagen permitía diagnosticar la DLFT en vida en el 85% de los casos (4) (nivel de evidencia II)

### Exploración neuropsicológica

La afectación neuropsicológica en pacientes con demencia frontotemporal es variable y depende del grado y la localización de la atrofia de áreas específicas del lóbulo frontal (5).

# guía

Si predomina la afectación dorsolateral, el paciente presentará una disfunción ejecutiva, con alteración de la planificación, la flexibilidad cognitiva, la abstracción, la resolución de problemas y la reducción de la fluencia verbal fonética. La alteración de los procesos de atención y, como consecuencia, de la memoria verbal de fijación suele ser también deficitaria en las fases iniciales (nivel de evidencia II).

Si la atrofia es más prominente en la región orbital y temporal anterior, predominarán los trastornos conductuales, la desinhibición y la alteración de la conducta social. En este subgrupo de pacientes, la exploración neuropsicológica resulta compleja por la falta de motivación y, en las fases iniciales, puede estar dentro de los límites de la normalidad, si bien se puede observar un déficit en la atención y en la memoria de trabajo, junto con una ligera disnomia (6) (nivel de evidencia II).

Conforme la enfermedad avanza, aparecen trastornos del lenguaje, principalmente una reducción progresiva del habla, además de cierta ecolalia y perseveraciones.

## **Demencia semántica**

La demencia semántica se caracteriza por la pérdida del significado de las palabras y de la comprensión de órdenes, con anomia y parafasias semánticas, y relativa preservación de los aspectos fonológicos y sintácticos del lenguaje, relacionadas con la atrofia focal de la corteza temporal lateral y anterior izquierda. El inicio de la enfermedad en el lado derecho es menos frecuente y se presenta como un trastorno de la percepción caracterizado por la dificultad para reconocer caras y/o la agnosia asociativa. Otras funciones cognitivas permanecen indemnes o relativamente preservadas en las fases iniciales de la enfermedad. El diagnóstico de esta enfermedad es clínico, a partir de los criterios establecidos por Neary et al. en 1998 (3) (Tabla 1).

## ***Exploración neuropsicológica***

La exploración neuropsicológica de los casos de demencia semántica de predominio izquierdo se caracteriza por la alteración de la memoria semántica, que se refleja en un trastorno muy marcado de la denominación por confrontación visual (más acentuado que en los pacientes con enfermedad de Alzheimer en su fase inicial) y una fluencia verbal muy deficitaria con consigna semántica (7, 8). El lenguaje



del paciente se caracteriza por una afasia progresiva fluente, con uso frecuente de circunloquios, vocablos comodín (“cosa” o “eso”) y parafasias semánticas. También se aprecian dificultades en la comprensión de palabras infrecuentes. Cuando la afectación predomina en el hemisferio derecho, podemos hallar prosopagnosia y alteraciones en las gnosias visuales como manifestaciones neuropsicológicas precoces (9).

Es frecuente que en las fases iniciales de la demencia semántica exista un déficit de atención con dificultades en la fijación de nueva información verbal, si bien la retención de la información o la memoria del día a día están preservadas.

Hasta fases avanzadas no aparecen otras alteraciones neuropsicológicas, como la apraxia, los trastornos visuoespaciales y la alteración de la memoria episódica.

### **Afasia progresiva no fluente**

La afasia progresiva no fluente se caracteriza por una alteración del lenguaje expresivo, manteniéndose normales o relativamente preservadas las demás funciones cognitivas. Los pacientes con afasia progresiva no fluente presentan un lenguaje con fluencia disminuida acompañada de agramatismo, parafasias fonéticas y anomia. En algunos pacientes puede existir apraxia oral. La comprensión de palabras es normal en estadios iniciales de la enfermedad. Como en los trastornos anteriormente comentados, el diagnóstico de la afasia progresiva no fluente es clínico y los criterios más utilizados son también los de Neary et al. (3) (Tabla 1). En fases moderadamente avanzadas de la enfermedad pueden aparecer alteraciones conductuales similares a las observadas en la demencia frontotemporal y signos parkinsonianos. En ocasiones, la sintomatología evoluciona a un síndrome clínico de degeneración corticobasal o parálisis supranuclear progresiva. Es infrecuente la aparición de signos de enfermedad de la motoneurona.

### ***Exploración neuropsicológica***

La principal alteración en las fases iniciales de la afasia progresiva no fluente es la dificultad del paciente para expresarse verbalmente, acompañada de cierto agramatismo (uso inapropiado de artículos y preposiciones), parafasias fonéticas, enlentecimiento en la evocación y pronunciación de algunas palabras, que mejora con pistas fonéticas, y alteración de la repetición de palabras complejas,

que más adelante se extiende a frases y palabras simples. También se pueden encontrar algunos errores gramaticales en la escritura o errores concretos en la escritura de algún grafema (10).

Conforme la enfermedad avanza, también se observa apraxia bucofacial, disartria, dificultades cada vez más marcadas en la escritura y la lectura, y otros déficits cognitivos, como la alteración de la memoria de fijación y de funciones ejecutivas.

### ***Exploración neurológica***

La exploración neurológica en fases iniciales de la DLFT suele ser normal; sin embargo, con la evolución de la enfermedad aparecen generalmente reflejos de desinhibición cortical y, en ocasiones, signos parkinsonianos y de enfermedad de la motoneurona. Los síntomas parkinsonianos más comunes son la rigidez y la bradicinesia. Los signos sugestivos de enfermedad de la motoneurona aparecen principalmente en la esfera bulbar, si bien se debe explorar la totalidad del cuerpo en busca de fasciculaciones, debilidad y atrofia muscular.

### ***Exploraciones complementarias***

#### **Analítica sanguínea**

Los resultados de los análisis de sangre convencionales son normales en estos pacientes. Hay alteraciones que pueden causar o agravar la sintomatología y que pueden descartarse mediante analíticas que incluyan hemograma y bioquímica básica, vitamina B12, ácido fólico, estudio tiroideo y serología para sífilis.

#### **Neuroimagen**

La atrofia frontotemporal en la neuroimagen apoya el diagnóstico, pero su ausencia no lo excluye (nivel de evidencia I).

Estudios de neuroimagen estructural ponen de manifiesto que los pacientes con demencia frontotemporal presentan un patrón de atrofia con afectación frontal y temporal anterior (11). Por otro lado, estudios morfométricos han mostrado que la afasia progresiva no fluente se asocia a una atrofia insular y frontal inferior izquierda, y la demencia semántica a una atrofia de predominio en el polo anterior temporal, con frecuencia asimétrica (12) (nivel de evidencia III).



Las pruebas de neuroimagen funcional, como la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) y la tomografía por emisión de positrones (PET), pueden poner de manifiesto alteraciones en la perfusión y/o el metabolismo en áreas frontales y temporales más precozmente que las pruebas de neuroimagen estructural, con una sensibilidad en el diagnóstico de DLFT mayor que la del resto de pruebas de neuroimagen (13) (nivel de evidencia II).

### Electromiografía

El estudio electrofisiológico puede ser útil para confirmar una sospecha clínica de enfermedad de la motoneurona asociada a la DLFT, si bien probablemente no debería ser una prueba estándar en todos los pacientes con síntomas cognitivos conductuales aislados (2) (nivel de evidencia IV).

### Recomendaciones

Como en otras enfermedades neurodegenerativas en las que el diagnóstico es clínico, se debe realizar una anamnesis completa con el paciente y al menos un cuidador, además de una exploración física que incluya una exploración neurológica completa. Ante la sospecha de DLFT, ésta debe poner especial énfasis en la exploración de signos parkinsonianos y de enfermedad de la motoneurona (se debería desnudar al paciente en busca de fasciculaciones). La exploración neuropsicológica se debe realizar a todos los pacientes con sospecha de DLFT, la cual nos puede ser muy útil en el diagnóstico diferencial con la enfermedad de Alzheimer, especialmente en las fases iniciales. Las exploraciones complementarias que se deben realizar son un análisis sanguíneo (hemograma, bioquímica básica, vitamina B12, ácido fólico, estudio tiroideo y serología para sífilis) y una prueba de neuroimagen (grado de recomendación A). Esta última puede ser una tomografía axial computarizada (TAC) cerebral que nos permita detectar otras causas de la sintomatología del paciente, como lesiones vasculares o lesiones ocupantes de espacio. Sin embargo, la resonancia magnética nuclear (RMN) craneal puede aportar más información sobre la atrofia focal característica de estas enfermedades y las pruebas de neuroimagen funcional permiten reconocer alteraciones más precozmente. La electromiografía puede ser útil para confirmar una sospecha clínica de enfermedad de la motoneurona asociada a la DLFT, aunque probablemente no deba llevarse a cabo sistemáticamente (grado de recomendación C).

## Genética de la degeneración lobular frontotemporal

Alrededor de un 20-40% de los pacientes con DLFT tiene antecedentes familiares de dicha enfermedad (14). Este elevado porcentaje sugiere que en la etiología de la DLFT existe un componente genético importante. Sin embargo, la

# guía

genética de la DLFT es compleja. En los últimos años se han identificado cuatro genes causantes de DLFT: *MAPT* (*microtubule-associated protein tau*) y *PGRN* (progranulina) en el cromosoma 17, *CHMP2B* (*charged multivesicular body protein 2B*) en el cromosoma 3 y *VCP* (*valosin-containing protein*) en el cromosoma 9 (15-18). Entre ellos, las mutaciones en *MAPT* y *PGRN* son las más prevalentes, mientras que las mutaciones en *CHMP2B* y *VCP* tienen una prevalencia muy baja. Además, las mutaciones en *VCP* se asocian a un perfil clínico muy específico, que incluye miopatía por cuerpos de inclusión, enfermedad ósea de Paget y demencia frontotemporal.

Los pacientes con mutaciones en *MAPT* presentan una historia familiar con patrón autosómico dominante de inicio precoz. El diagnóstico clínico más frecuente es el de demencia frontotemporal, si bien en ocasiones pueden presentar sintomatología similar a la degeneración corticobasal y la parálisis supranuclear progresiva. En la evolución de la enfermedad puede presentarse un cuadro de parkinsonismo, y son excepcionales los signos de enfermedad de la motoneurona. El examen neuropatológico muestra una DLFT con depósitos de filamentos de proteína tau hiperfosforilada (19). La mutación en *MAPT* es infrecuente en cohortes de DLFT diagnosticada clínicamente (0-17,8%); en cambio, es frecuente si existe una historia familiar de DLFT con patrón de herencia autosómica dominante e inicio precoz (7,6%-50%) (20) (nivel de evidencia II).

Los pacientes con mutaciones en *PGRN* suelen presentar una edad de inicio más tardía que los pacientes con mutaciones en *MAPT* y la prevalencia es igual o superior a éstas en diversos estudios epidemiológicos (18, 21, 22) (evidencia tipo II). El fenotipo clínico de estos pacientes suele ser la demencia frontotemporal, si bien la importante alteración del lenguaje puede conducir a un diagnóstico de afasia progresiva no fluente. Se han descrito algunos pacientes que presentan una clínica similar a la degeneración corticobasal (23). El examen neuropatológico muestra una DLFT positiva a ubiquitina con inclusiones neuronales intranucleares (24). Estas inclusiones, sin embargo, no son patognomónicas de la presencia de mutaciones en *PGRN*.

La asociación del haplotipo H1/H1 con la DLFT es dudosa y actualmente no tiene ninguna implicación clínica.



### Recomendaciones

En pacientes con DLFT de inicio precoz y patrón autosómico dominante se debería realizar un estudio genético en busca de posibles mutaciones en *MAPT* (grado de recomendación B). La presentación de la enfermedad a edades más avanzadas en los casos de mutaciones en *PGRN* sugiere que el estudio de este gen se debe realizar en todos los casos de DLFT y patrón autosómico dominante, independientemente de la edad (grado de recomendación B). Sin embargo, el estudio genético de pacientes con DLFT sin antecedentes familiares tiene una rentabilidad menor y, en general, no está indicado, si bien se han descrito algunos casos determinados genéticamente, especialmente con mutaciones en *PGRN*. Dada la baja prevalencia de mutaciones en *CHMP2B*, el estudio de este gen no se lleva a cabo habitualmente (grado de recomendación C). En los pacientes con miopatía por cuerpos de inclusión, enfermedad ósea de Paget y DLFT, se debe realizar el estudio del gen *VCP* (grado de recomendación C). El estudio genético se debe enmarcar siempre en un programa de consejo genético (grado de recomendación C).

## Anatomía patológica de la degeneración lobular frontotemporal

El diagnóstico definitivo de la DLFT requiere el examen neuropatológico e incluye diferentes grupos de enfermedades neurodegenerativas con una afectación principal de los lóbulos frontal y temporal, con frecuencia asimétrica. Recientemente se ha llevado a cabo una revisión y actualización de los criterios diagnósticos neuropatológicos utilizados hasta hoy, con el objetivo de incluir los nuevos trastornos descritos, las alteraciones genéticas causantes de enfermedad y los nuevos avances en bioquímica molecular (25) (Tabla 2). Estos criterios establecen que las enfermedades neurodegenerativas asociadas a la DLFT clínica incluyen siete subtipos neurohistológicos (Tabla 2) (25). Este extenso espectro de subtipos de DLFT se puede dividir en dos grandes subcategorías patológicas: los casos con patología vinculada a la proteína tau (DLFT con cuerpos de Pick, degeneración corticobasal, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad por granos argirófilos, taupatía multisistémica, demencia con ovillos neurofibrilares y DLFT con mutaciones en *MAPT*) y los casos con patología no relacionada con la proteína tau (la DLFT con inclusiones positivas a ubiquitina, la demencia sin hallazgos histológicos distintivos, la enfermedad por inclusión neuronal de filamentos intermedios y la miopatía por cuerpos de inclusión con enfermedad ósea de Paget y demencia frontotemporal).

Dentro de la DLFT, un mismo síndrome clínico (demencia frontotemporal, afasia progresiva no fluente o demencia semántica) puede estar causado por diferen-

TABLA 2. Criterios para el diagnóstico neuropatológico de degeneración lobular frontotemporal (DLFT) propuestos por Cairns et al. (25).

1. Taupatía (con pérdida neuronal y gliosis asociada) con predominio de isoformas 3R en la tau insoluble. Los diagnósticos más probables son:
  - DLFT con cuerpos de Pick
  - DLFT con mutaciones en *MAPT*
2. Taupatía (con pérdida neuronal y gliosis asociada) con predominio de isoformas 4R en la tau insoluble. Los diagnósticos más probables son:
  - Degeneración corticobasal
  - Parálisis supranuclear progresiva
  - Enfermedad por granos argirófilos
  - Taupatía multisistémica esporádica con demencia
  - DLFT con mutaciones en *MAPT*
3. Taupatía (con pérdida neuronal y gliosis asociada) con predominio de isoformas 3R y 4R en la tau insoluble. Los diagnósticos más probables son:
  - Demencia con ovillos neurofibrilares
  - DLFT con mutaciones en *MAPT*
4. Pérdida neuronal y gliosis frontotemporal sin inclusiones de proteína tau ni ubiquitina/P62. El diagnóstico más probable es:
  - DLFT (demencia sin hallazgos histológicos distintivos)
5. Proteinopatía TDP-43 asociada a pérdida neuronal e inclusiones de ubiquitina/P62 pero no de proteína tau con o sin enfermedad de la motoneurona pero con inclusiones tipo ELA. Los diagnósticos más probables son:
  - DLFT-U con enfermedad de la motoneurona (DLFT-U tipos 1-3)
  - DLFT-U sin enfermedad de la motoneurona (DLFT-U tipos 1-3)
  - DLFT-U con mutaciones en *PGRN* (DLFT-U tipo 3)
  - DLFT-U con mutaciones en *VCP* (DLFT-U tipo 4)
  - DLFT-U ligada al cromosoma 9p (DLFT-U tipo 2)
  - Otras proteinopatías TDP-43 todavía no identificadas
6. Pérdida neuronal y gliosis frontotemporal con inclusiones de ubiquitina/P62, sin TDP-43 ni proteína tau. Los diagnósticos más probables son:
  - DLFT con mutaciones en *CHMP2B*
  - Enfermedad por cuerpos de inclusión basófilos
  - Otras DLFT-U todavía no identificadas, no proteinopatías TDP-43
7. Pérdida neuronal y gliosis frontotemporal con inclusiones de ubiquitina/P62 y  $\alpha$ -internexina. El diagnóstico más probable es:
  - Enfermedad por inclusión neuronal de filamentos intermedios (NIFID)

DLFT-U: Degeneración lobular frontotemporal con inclusiones de ubiquitina.



tes procesos patológicos. Los estudios de correlación clinicopatológica más recientes muestran que, en general, la anatomía patológica de la DLFT es impredecible, si bien, a pesar de algunas discrepancias entre diferentes estudios, determinados datos clínicos podrían ser útiles. En este sentido, la demencia semántica, la aparición de signos de enfermedad de la motoneurona y los casos con mutaciones en *PGRN* estarían causados principalmente por una DLFT con inclusiones positivas a ubiquitina, mientras que las inclusiones positivas a la proteína tau serían el principal sustrato de la afasia progresiva no fluente y los casos con mutaciones en *MAPT* (26-28).

## Tratamiento

---

El tratamiento de los pacientes con DLFT puede incluir tanto medidas farmacológicas como no farmacológicas y debe ser multidisciplinar.

La mayoría de estudios que han evaluado la eficacia de diferentes fármacos en la DLFT constan de un número de pacientes reducido y algunos presentan resultados contradictorios. Actualmente no hay ningún fármaco aprobado por los organismos competentes para el tratamiento de la DLFT.

No se han publicado estudios con series de pacientes que evalúen la eficacia de terapias no farmacológicas en el tratamiento de la DLFT.

Estudios neuroquímicos han puesto de manifiesto que los pacientes con DLFT presentan un déficit en los sistemas serotoninérgico y dopaminérgico, mientras que el sistema colinérgico permanece relativamente intacto.

Una revisión sistemática de los estudios de pacientes con DLFT tratados con fármacos antidepresivos, principalmente inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), concluye que éstos pueden mejorar los síntomas conductuales en pacientes con DLFT, sin mejorar los aspectos cognitivos (29) (nivel de evidencia II). Sin embargo, los estudios evaluados son ensayos con un número pequeño de pacientes y algunos de ellos no controlados.

El uso de neurolépticos en pacientes con DLFT es controvertido por su limitada eficacia. Algunos autores sugieren que los pacientes con DLFT podrían tener una especial sensibilidad a los efectos extrapiramidales de los neurolépticos (30) (nivel de evidencia IV).

# guía

Los pocos estudios llevados a cabo sobre la acción de los inhibidores de la acetilcolinesterasa en pacientes con DLFT, en general, han encontrado que estos fármacos no son eficaces en la alteración cognitiva y conductual de estos enfermos (31, 32). Únicamente un estudio preliminar abierto con 20 pacientes tratados con rivastigmina concluye que este tratamiento mejora la alteración conductual y la carga del cuidador, pero no la función cognitiva (33) (nivel de evidencia II).

No se han publicado estudios controlados que evalúen la eficacia de la memantina en la DLFT.

Son necesarios estudios con un mayor número de pacientes para conocer con más exactitud la eficacia de los diferentes tratamientos de la DLFT. Además, los recientes hallazgos en la patogenia de la DLFT, especialmente el papel de la progranulina y la TDP-43 abren la puerta a nuevas estrategias terapéuticas.

## Recomendaciones

El uso de ISRS en pacientes con DLFT podría ayudar a reducir la sintomatología conductual (grado de recomendación B). El uso de neurolépticos es controvertido, por su limitada eficacia y la posible sensibilidad a los efectos extrapiramidales (grado de recomendación C). El uso de inhibidores de la acetilcolinesterasa para el tratamiento de la sintomatología cognitiva conductual de estos pacientes no está justificado (grado de recomendación B).

## Bibliografía

1. Neary D, Snowden J, Mann D. Frontotemporal dementia. *Lancet Neurol* 2005; 4: 771-780.
2. Lomen-Hoerth C, Anderson T, Miller B. The overlap of amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Neurology* 2002; 59: 1077-1079.
3. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, et al. Frontotemporal lobular degeneration. A consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998; 52: 1546-1554.
4. Knopman DS, Boeve BF, Parisi JE, et al. Antemortem diagnosis of frontotemporal lobar degeneration. *Ann Neurol* 2005; 57: 480-488.
5. Peters F, Perani D, Herholz K, et al. Orbitofrontal dysfunction related to both apathy and disinhibition in frontotemporal dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006; 21: 373-379.
6. Perri R, Koch G, Carlesimo GA, et al. Alzheimer's disease and frontal variant of frontotemporal dementia; a very brief battery for cognitive and behavioural distinction. *J Neurol* 2005; 252: 1238-1244.



7. Mesulam MM, Grossman M, Hillis A, et al. The core and halo of primary progressive aphasia and semantic dementia. *Ann Neurol* 2003; 54: 11-14.
8. Thompson JC, Stopford CL, Snowden JS, et al. Qualitative neuropsychological performance characteristics in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 920-927.
9. Thompson SA, Patterson K, Hodges JR. Left/right asymmetry of atrophy in semantic dementia. Behavioural-cognitive implications. *Neurology* 2003; 61: 1196-1202.
10. Glenn D, Charuvastra A, Millar BK, et al. Fluent versus nonfluent primary progressive aphasia: a comparison of clinical and functional neuroimaging features. *Brain Lang* 2005; 94: 54-60.
11. Cardenas VA, Boxer AL, Chao LL, et al. Deformation-based morphometry reveals brain atrophy in frontotemporal dementia. *Arch Neurol* 2007; 64: 873-877.
12. Gorno-Tempini ML, Dronkers NF, et al. Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia. *Ann Neurol* 2004; 55: 335-346.
13. Mendez MF, Shapira JS, McMurtray A, et al. Accuracy of the clinical evaluation for frontotemporal dementia. *Arch Neurol* 2007; 64: 830-835.
14. Rosso SM, Donker Kaat L, Baks T, et al. Frontotemporal dementia in The Netherlands: patient characteristics and prevalence estimates from a population-based study. *Brain* 2003; 126: 2016-2022.
15. Hutton M, Lendon CL, Rizzu P, et al. Association of missense and 5'-splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17. *Nature* 1998; 393: 702-705.
16. Watts GDJ, Wymer J, Kovach MJ, et al. Inclusion body myopathy associated with Paget disease of bone and frontotemporal dementia is caused by mutant valosincontaining protein. *Nature Genetics* 2004; 36: 377-381.
17. Skibinski G, Parkinson NJ, Brown JM, et al. Mutations in the endosomal ESCRTIII-complex subunit CHMP2B in frontotemporal dementia. *Nat Genet* 2005; 37: 806-808.
18. Cruts M, Gijselinck I, van der Zee J, et al. Null mutations in progranulin cause ubiquitin-positive frontotemporal dementia linked to chromosome 17q21. *Nature* 2006; 442: 920-924.
19. Lladó A, Sánchez-Valle R, Rey MJ, et al. Clinicopathological and genetic correlates of frontotemporal lobar degeneration and corticobasal degeneration. *J Neurol* 2008; 255: 488-494.

20. Stanford PM, Brooks WS, Teber ET, et al. Frequency of tau mutations in familial and sporadic frontotemporal dementia and other tauopathies. *J Neurol* 2004; 251: 1098-1104.
21. Gass J, Cannon A, Mackenzie IR, et al. Mutations in progranulin are a major cause of ubiquitin-positive frontotemporal lobar degeneration. *Hum Mol Genet* 2006; 15: 2988-3001.
22. Le Ber I, van der Zee J, Hannequin D, et al. Progranulin null mutations in both sporadic and familial frontotemporal dementia. *Hum Mutat* 2007; 28: 846-855.
23. López de Munain A, Alzualde A, et al. Mutations in progranulin gene: clinical, pathological, and ribonucleic acid expression findings. *Biol Psychiatry* 2008; 15; 63: 946-952.
24. Lladó A, Sánchez-Valle R, Reñé R, et al. Late-onset frontotemporal dementia associated with a novel *PGRN* mutation. *J Neural Transm* 2007; 114: 1051-1054.
25. Cairns NJ, Bigio EH, Mackenzie IR et al. Neuropathologic diagnostic and nosologic criteria for frontotemporal lobar degeneration: consensus of the Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration. *Acta Neuropathol (Berl)* 2007; 114: 5-22.
26. Hodges JR, Davies RR, Xuereb JH, et al. Clinicopathological correlates in frontotemporal dementia. *Ann Neurol* 2004; 5: 399-406.
27. Shi J, Shaw CL, Du Plessis D, et al. Histopathological changes underlying frontotemporal lobar degeneration with clinicopathological correlation. *Acta Neuropathol* 2005; 11: 501-512.
28. Knibb JA, Xuereb JH, Patterson K, et al. Clinical and pathological characterization of progressive aphasia. *Ann Neurol* 2006; 59: 156-165.
29. Huey ED, Putnam KT, Grafman J. A systematic review of neurotransmitter deficits and treatments in frontotemporal dementia. *Neurology* 2006; 66: 17-22.
30. Pijnenburg YA, Sampson EL, Harvey RJ, et al. Vulnerability to neuroleptic side effects in frontotemporal lobar degeneration. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003; 18: 67-72.
31. Mendez MF, Shapira JS, McMurtray A, et al. Preliminary findings: behavioral worsening on donepezil in patients with frontotemporal dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007;15:84-87.
32. Kertesz A, Morlog D, Light M, et al. Galantamine in frontotemporal dementia and primary progressive aphasia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008;25:178-185.
33. Moretti R, Torre P, Antonello RM, et al. Rivastigmine in frontotemporal dementia: an open-label study. *Drugs Aging* 2004; 21: 931-937.

# DEGENERACIÓN CORTICOBASAL

J.L. Dobato Ayuso y M.A. Ponce

## Introducción

La degeneración corticobasal (DCB) se considera una enfermedad rara, de prevalencia incierta, pero que no supera el 5% de los casos estudiados en consultas especializadas en trastornos del movimiento y, probablemente, menos aún en consultas de demencias (1). Esto implica que los conocimientos actuales acerca de esta enfermedad se basen en series clínicas reducidas, pequeñas series de autopsias y opiniones de expertos, por lo que la evidencia de los conocimientos y criterios diagnósticos no supera el nivel III/IV y las recomendaciones el grado C.

Además, la propia clasificación de este trastorno constituye un problema: asumiendo la existencia de un síndrome anatómico "clásico", cuyos criterios diagnósticos, además, no están aún claramente definidos, existen otras entidades anatomopatológicas que pueden ocasionar un síndrome clínico indistinguible de la forma clásica, así como otros casos en que la histología propia de la enfermedad da lugar a síndromes clínicos que difieren del clásico.

Por este motivo, se ha decidido estructurar este capítulo en dos partes: la primera encaminada a describir el cuadro anatomoclínico clásico y la segunda a definir los "límites" del cuadro.

## Concepto

La DCB es un trastorno degenerativo del sistema nervioso central caracterizado por un cuadro de inicio insidioso y evolución progresiva en la edad adulta que combina déficits corticales sugestivos de disfunción frontal y parietal asimétrica con trastornos extrapiramidales en forma de un parkinsonismo rígido acinético asimétrico, con distonía y mioclonías focales. Histológicamente, se caracteriza por pérdida neuronal, sobre todo en la corteza y la sustancia negra, con placas astrocitarias, células abalonadas acromáticas e inclusiones cargadas de proteína tau (inclusiones de la DCB) neuronales y gliales.

Generalmente, comienza entre la sexta y la séptima década de la vida, y la duración media del proceso es de tres a siete años. Su presentación es esporádica y no se ha demostrado preferencia por uno u otro sexo.

# guía

Este trastorno se conoce también como degeneración gangliónica corticobasal, degeneración corticodentadonígrica con acromasia neuronal o degeneración corticonígrica.

## Perfil clínico

---

Clínicamente, la DCB se caracteriza por la combinación de sintomatología extrapiramidal y neuropsicológica. El perfil clínico más sugestivo de DCB consiste en parkinsonismo rígido acinético asimétrico, en el que el miembro (generalmente superior) del lado más afectado presenta una exagerada hiperflexión espontánea, de características distónicas, con tendencia a la levitación, negligencia motora y dificultad para realizar movimientos, de tipo apráxico, no justificable por la rigidez y la acinesia.

## Trastornos del movimiento

Los signos clínicos son marcadamente asimétricos. El más frecuente es un síndrome rígido acinético, seguido en orden de frecuencia por los trastornos posturales, el temblor de actitud, la distonía focal en los miembros superiores, las mioclonías reflejas y los trastornos de la mirada de tipo supranuclear.

Otros trastornos menos frecuentemente asociados son los siguientes: discinesias bucolinguales, atetosis, temblor de reposo, distonía axial, síndrome pseudobulbar y síndrome piramidal (2).

Cuando se afectan los miembros inferiores, también las manifestaciones iniciales son asimétricas y ocasionan una apraxia cinética de la pierna, con levitación y distonía, que dificulta enormemente la marcha; si la afectación se bilateraliza, se ocasiona una clásica apraxia de la marcha (1).

## Alteraciones neuropsicológicas

La alteración cognitiva más frecuente son las dificultades dispráxicas globales y asimétricas, que apuntan hacia una alteración del hemisferio contralateral al hemicuerpo más gravemente afectado desde el punto de vista extrapiramidal (apraxias ideatoria e ideomotora si el miembro más afectado en el aspecto motor es el superior derecho, y constructiva y del vestido si es el izquierdo) (3). Es habitual la apraxia melocinética focal contralateral al hemisferio más afectado (4).



Con menos frecuencia se observa actividad motora extraña no controlada por el paciente en el miembro más afectado –mano ajena y aloquiria–.

Es excepcional que se presente demencia desde el inicio de la enfermedad, pero a medida que ésta avanza se suele dar hasta en el 46% de los casos a los seis años del inicio (5). En la mayor serie publicada, 46 de 137 pacientes (25%) presentaron demencia (6). La mayoría de los afectados por la DCB padecen trastornos neuropsicológicos más limitados (2), como una apraxia o trastornos sensitivos corticales.

Estas manifestaciones fundamentales suelen estar asociadas a reflejos de desinhibición cortical con síndrome frontal de perfil dorsolateral (58%) y disfasia (entre un 34% y un 63% de los casos, según las series), habitualmente de tipo motor (2, 4-6).

Las manifestaciones pueden ser similares a las de la parálisis supranuclear progresiva (PSP), incluida la oftalmoplejía supranuclear, un deterioro cognitivo de tipo subcorticofrontal y la escasa respuesta al tratamiento dopaminérgico.

La correlación clinicopatológica de estos fenómenos es objeto de controversia, aunque parece que algunos de ellos podrían estar relacionados con la afectación del área motora suplementaria o premotora (mano ajena, negligencia motora, apraxia melocinética focal) y otros con una afectación de la vía talamicoparietal (levitación, distonía, apraxias bilaterales y melocinética focal) o pericentral (afasia) contralaterales al hemisferio más afectado.

## Diagnóstico

---

### Neuroimagen

En la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) se observa atrofia cortical asimétrica, de predominio pericentral, y en menor grado mesencefálica. En algunos casos se han descrito hiperintensidades en modo FLAIR en la corteza y la sustancia blanca atrófica, así como hiperintensidades asimétricas en el putamen y el globo pálido.

La tomografía por emisión de positrones (PET) y la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) muestran hipofunción frontal y talamoparie-

# guía

tal asimétrica, más intensa en el hemisferio contralateral al hemicuerpo más afectado, así como depleción dopaminérgica proporcional en el núcleo caudado y el putamen.

En los casos típicos, la espectroscopia por RM revela una reducción del cociente *N*-acetilaspartato/creatina-fosfocreatina en el centro semioval y disminución del cociente *N*-acetilaspartato/colina en el núcleo lentiforme y la corteza parietal. En estudios recientes se ha comunicado hiperecogenicidad en la sustancia negra mediante ecografía transcraneal, similar a la que se puede observar en la enfermedad de Parkinson y que, en cambio, no se da en la PSP (pendiente de confirmar en estudios más amplios) (7).

La hipofunción parietal o frontoparietal asimétrica, y no sólo frontal (como ocurre en la PSP), posiblemente ayudará al diagnóstico diferencial de la DCB y la PSP, que es el trastorno extrapiramidal con el que mayor semejanza clínica presenta, aunque ocasionalmente se describe apraxia focal, afasia e incluso metabolismo parietal asimétrico en pacientes con PSP demostrada neuropatológicamente.

## Neuropatología

Desde un punto de vista macroscópico, se observa atrofia selectiva y asimétrica de la corteza cerebral frontoparietal y de los núcleos de la base, sobre todo en la sustancia negra.

Hay pérdida neuronal, gliosis y placas astrocíticas cargadas con proteína tau, junto con balonización neuronal, en la corteza cerebral frontal y parietal, de forma asimétrica, así como en el núcleo caudado, el putamen, el pálido, los núcleos talámicos laterales, el núcleo rojo, el núcleo subtalámico, el tegmento mesencefálico, la sustancia negra y el locus coeruleus. El hipocampo, los núcleos medios talámicos y el núcleo basal de Meynert, en cambio, permanecen intactos (a diferencia de la enfermedad de Pick, con la que comparte la balonización neuronal). Se encuentran **neuronas acromáticas balonizadas**, con reducción marcada del retículo endoplásmico (grumos de Nissl), en la neocorteza, así como neuronas corticales aisladas, incluyendo las mencionadas neuronas acromáticas, fuertemente inmunorreactivas, con anticuerpos frente a neurofilamentos fosforilados de peso molecular medio y alto.



En la DCB se dan **inclusiones basófilas intracitoplasmáticas**, fundamentalmente en las neuronas de la sustancia negra, que no se encuentran ni en la enfermedad de Pick ni en la PSP (aunque ocasionalmente pueden ser difíciles de diferenciar de los ovillos neurofibrilares de filamentos rectos de la PSP). Son inmunorreactivas para tau fosforilada y también se encuentran en células gliales, incluyendo astrocitos, oligodendrocitos y prolongaciones gliales, de forma generalizada en el encéfalo.

Por último, se observan **placas astrocíticas** inmunorreactivas para tau en la corteza cerebral, la sustancia blanca y los núcleos diencefálicos.

Existen variantes y asociaciones: formas incompletas, formas asociadas con PSP, enfermedad de Parkinson y Alzheimer.

La DCB se considera una taupatía y la proteína tau anómala acumulada es la isoforma de cuatro repeticiones, al igual que en la PSP y a diferencia de la enfermedad de Pick (1).

La Oficina de Enfermedades Raras de Estados Unidos ha propuesto unos criterios anatomopatológicos para el diagnóstico de la DCB que se recogen en la tabla 1 (8).

TABLA 1. Criterios anatomopatológicos.

#### Características esenciales

- Pérdida neuronal cortical focal, más a menudo en la región frontal, parietal o temporal
- Pérdida neuronal en la sustancia negra
- Lesiones neuronales y gliales de Gallyas o con proteína tau, especialmente placas astrocíticas y hebras en la sustancia blanca y gris, más a menudo en la circunvolución frontal superior, parietal superior, pre y poscentral y en el estriado

#### Características de apoyo

- Atrofia cortical, a menudo con espongiosis superficial
- Neuronas abombadas, habitualmente numerosas en las cortezas atróficas
- Cuerpos en espiral oligodendrogliales con proteína tau

## Criterios diagnósticos clínicos

Junto con la distonía focal, el parkinsonismo asimétrico y la apraxia, también asimétrica, claves del diagnóstico de la DCB (Tablas 2 y 3), es necesaria la **ausencia de alteraciones precoces en el equilibrio y la marcha** (9, 10), para facilitar el diagnóstico diferencial con la PSP.

TABLA 2. Diagnóstico de la degeneración corticobasal. Criterios del Grupo de Estudio de Neurología de la Conducta y Demencias de la SEN.

- I. Síndrome rígido-acinético asimétrico, en especial con distonía de algún miembro, con poca respuesta a la levodopa y escasa alteración de la estática y la marcha
- II. Deterioro neuropsicológico de tipo subcorticofrontal, combinando signos y síntomas de deterioro cortical focal:
  - IIa. Mano ajena y/o negligencia motora focal no justificable por el trastorno extrapiramidal
  - IIb. Apraxias focales (melocinética unilateral) o bilaterales, con origen en el hemisferio contralateral al hemicuerpo más afectado (apraxia ideatoria e ideomotora si el hemicuerpo más afectado es el derecho y constructiva de tipo no dominante si el hemicuerpo más afectado es el izquierdo)
  - IIc. Afasia, usualmente de tipo motor
  - IIId. Trastornos somatosensoriales de tipo parietal

### Hallazgos que apoyan el diagnóstico

- A. Clínicos:
  - Temblor de actitud
  - Mioclonías reflejas focales
  - Parálisis supranuclear de la mirada
- B. Paraclínicos:
  - Atrofia cortical focal y mesencefálica en TC o RM
  - Déficits asimétricos en el metabolismo en los ganglios de la base y la corteza en técnicas de imagen funcional

### Hallazgos que cuestionan el diagnóstico de degeneración corticobasal

- Deterioro cognitivo global con parkinsonismo rígido-acinético simétrico tardío (enfermedad de Alzheimer)
- Trastornos psicóticos, fluctuaciones cognitivas, inestabilidad vegetativa y postural precoz, sensibilidad a neurolépticos (demencia con cuerpos de Lewy)
- Alteraciones conductuales destacadas, con escasos trastornos extrapiramidales (degeneración frontotemporal)
- Enfermedad de la motoneurona asociada (degeneración frontotemporal)
- Apraxia, agnosia visual, alexia y agrafia aisladas, sin síndrome extrapiramidal (atrofia cortical posterior, apraxia primaria progresiva)
- Síndrome rígido acinético simétrico, con parálisis supranuclear de la mirada y caídas frecuentes precoces, con moderado síndrome cognitivo de tipo subcorticofrontal, sin déficits corticales asimétricos (PSP)



TABLA 3. Diagnóstico de la degeneración corticobasal. Criterios de Boeve et al.

**Características esenciales**

- Comienzo gradual y evolución progresiva
- Sin causa identificable (p. ej., tumor o infarto)
- Disfunción cortical reflejada en al menos uno de los síntomas siguientes:
  - Apraxia ideomotora focal o asimétrica
  - Fenómeno del miembro ajeno
  - Hipoestesia cortical
  - Hemiinatenación visual o sensitiva
  - Apraxia constructiva
  - Mioclonías focales o asimétricas
  - Apraxia del habla o afasia no fluente
- Disfunción extrapiramidal reflejada por al menos uno de los signos siguientes:
  - Rigidez apendicular focal o asimétrica con escasa respuesta a levodopa
  - Distonía apendicular focal o asimétrica

**Estudios complementarios de apoyo**

- Grados variables de disfunción cognitiva focal o lateralizada, con preservación relativa del aprendizaje y de la memoria en pruebas psicométricas
- Atrofia focal o asimétrica en TC o RM, normalmente máxima en la corteza parietofrontal
- Hipoperfusión focal o asimétrica en SPECT e hipometabolismo en PET, máximo en corteza parietofrontal ± ganglios basales ± tálamo

El Grupo de Estudio de Neurología de la Conducta y Demencias de la SEN, en sus anteriores ediciones de las guías de diagnóstico y tratamiento (1999 y 2002), propuso los criterios diagnósticos clínicos reflejados en la tabla 2. Posteriormente, Boeve et al. han realizado otra propuesta de criterios (11), que se reflejan en la tabla 3.

**Comentario**

En cualquier caso, la fiabilidad de los criterios diagnósticos es escasa: utilizando los criterios iniciales de Litvan, con la anatomía patológica de los casos autopsiados como dato de referencia, la especificidad de los criterios era de un 99%, pero la sensibilidad sólo de un 35%. Aplicando los criterios de Boeve, sólo 7 de 13 casos autopsiados presentaban la histología característica y sólo uno de cada tres pacientes diagnosticados en vida de DCB por expertos en trastornos del movimiento del Queen's Square presentaba la histología típica (1).

## Ubicación nosológica. Los límites del cuadro: degeneración frente a síndrome corticobasal

En la descripción previa, la DCB se considera una enfermedad caracterizada clínicamente por la combinación descrita de semiología cortical y subcortical asimétrica, con un correlato histológico de placas de astrocitos, balonización neuronal e inclusiones basófilas cargadas de proteína tau de cuatro repeticiones. Sin embargo, en los últimos años la perspectiva ha cambiado debido a:

- La escasa fiabilidad histológica de los distintos grupos de criterios diagnósticos clínicos propuestos (ver apartado anterior).
- El hecho de que distintas bases anatomopatológicas pueden ocasionar un cuadro clínico típico de DCB: abundantes descripciones de casos que, cumpliendo el perfil clínico descrito para la DCB, presentan criterios histológicos de otras taupatías (enfermedad de Pick, PSP, degeneración frontotemporal sin hallazgos histológicos específicos, demencia frontotemporal/parkinsonismo familiar asociado al cromosoma 17) y descripciones de cuadros clínicos, menos abundantes pero consistentes, de DCB asociada a inclusiones sin proteína tau, cargadas de ubiquitina/proteína TDP-43 con o sin asociación a mutaciones en *GRN* (gen de la progranulina), así como casos de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob o incluso de enfermedad de Alzheimer (1, 12-14), como causantes de cuadros clínicamente típicos de DCB.
- El que cuadros clínicos con histología típica de DCB presenten una clínica atípica, bien puramente cortical, sin signos extrapiramidales (demencia frontotemporal típica según los criterios de Lund-Manchester) o como distintos cuadros de "degeneración cortical asimétrica" (apraxia progresiva primaria, afasia progresiva primaria, degeneración cortical posterior), bien estrictamente subcortical (cuadros similares a la PSP) (1, 15).
- La variabilidad en la expresión clínica, con evidencias a lo largo del tiempo en un mismo paciente de cuadros clínicamente sugestivos de distintas patologías degenerativas (demencia frontotemporal, afasia progresiva, anartria progresiva, apraxia progresiva, DCB...), dependiendo del momento evolutivo del proceso (16), así como la presencia de cuadros clínicos propios de una u otra patología en distintos miembros de una misma familia afectados de una determinada alteración neurodegenerativa genéticamente determinada, como demencia frontotemporal/parkinsonismo asociado a mutaciones en *MAPT* (17).



### Recomendación

Las evidencias disponibles llevan a aconsejar que, mientras no exista confirmación histológica, los casos que cumplan clínicamente los criterios expuestos se denominen "síndrome corticobasal", dejando el término "degeneración corticobasal" para los casos en que exista confirmación histológica según los criterios de la Oficina de Enfermedades Raras de Estados Unidos.

## Bibliografía

1. Lang AE, Boeve BF, Bergeron C. Degeneración corticobasal. En: Jankovic J, Tolosa E, eds. *Enfermedad de Parkinson y trastornos del movimiento*. 5ª ed. en español. Madrid: Lippincot & Wolters Kluwer; 2007. p. 186-202.
2. Riley DE, Lang AE, Lewis A, Resch L, Ashby P, Hornickiewickz O, et al. Cortical-basal ganglionic degeneration. *Neurology* 1990; 40: 1203-1212.
3. Leiguarda R, Lees AJ, Merello M, Starkstein S, Marsden CD. The nature of apraxia in corticobasal degeneration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 455-459.
4. Kulisevski-Bojarski J. Trastornos cognitivos en la degeneración corticobasal. En: Alberca R, López-Pousa S., eds. *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias*. 3ª ed. Madrid: Panamericana; 2006. p. 411-418.
5. Wenning GE, Litvan I, Jankovic J, Granata R, Mangone CA, McKee A, et al. Natural history and survival of 14 patients with corticobasal degeneration confirmed at postmortem examination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 184-189.
6. 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: 1477-1483.
7. Walter U, Dressler D, Wolters A, Probst T, Grossman A, Benecke R. Sonographic discrimination of corticobasal degeneration vs progressive supranuclear palsy. *Neurology* 2004; 63: 504-509.
8. Dickson DW, Bergeron C, Chin SS, Duyckaerts C, Horoupian D, Ikeda J, et al. Office of Rare Diseases neuropathologic criteria for corticobasal degeneration. *J Neuropathol Exp Neurol* 2002; 61: 935-946.
9. Litvan I, Agid Y, Goetz C, Jankovic J, Wenning GK, Brandel JP, et al. Accuracy of the clinical diagnosis of corticobasal degeneration: a clinicopathological study. *Neurology* 1997; 48: 119-125.

10. Kertesz A. Corticobasal degeneration. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2000; 68: 275-276.
11. Boeve BF, Lang A, Litvan I. Corticobasal degeneration and its relationship to progressive supranuclear palsy and frontotemporal dementia. *Ann Neurol* 2003; 54: 515-519.
12. Le Ber I, Camuzat A, Hannequin D, Pasquier F, Guedj E, Rovelet-Lecrux A, et al. Phenotype variability in progranulin mutation carriers: a clinical, neuropsychological imaging and genetic study. *Brain* 2008; 131: 732-746.
13. Josephs KA, Lin WL, Ahmed Z, Stroh DA, Graff-Radford NR, Dickson DW. Frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin positive, but TDP-43-negative inclusions. *Acta Neuropathol* 2008; 116: 159-167.
14. Manubens JM, Tuñón A. Demencia frontotemporal. En: López Pousa S, ed. *Demencias frontales*. Barcelona: Prous Science; 2001. p. 163-181.
15. Lladó A, Sanchez Valle R, Rey MJ, Ezquerro M, Tolosa E, Ferrer I, et al. Clinicopathological and genetic correlates of frontotemporal lobar degeneration and corticobasal degeneration. *J Neurol* 2008; 255: 488-494.
16. Dobato JL, Barón-Rubio M, Valle de Juan MC, Barriga FJ, Sánchez-Sánchez C, Sánchez del Río M, et al. ¿Es la anartria progresiva una forma clínica del complejo Pick? *Rev Neurol* 2004; 39: 424-426.
17. Rossi G, Marelli C, Farina L, Laura M, Maria Basile A, Ciano C, et al. The G389R mutation in the MAPT gene presenting as sporadic corticobasal syndrome. *Mov Disord* 2008; 23: 892-895.

## Introducción

La parálisis supranuclear progresiva (PSP) es una enfermedad degenerativa del sistema nervioso central que aparece en la edad adulta, es de curso progresivo y se caracteriza por alteraciones posturales, parkinsonismo rígido-acinético de predominio axial, alteración oculomotora, parálisis pseudobulbar y alteraciones cognitivas de caracteres frontosubcorticales, cuyo sustrato patológico es la presencia de depósitos de proteína tau (isoforma 4R) en neuronas, astrocitos y oligodendrocitos en zonas específicas de los ganglios de la base y el troncoencéfalo. Fue descrita por primera vez por Steele, Richardson y Olszewski, epónimo con el que también se la conoce (1).

El cuadro clínico completo es muy característico, pero la presentación clínica puede ser muy variable; en ocasiones es difícil de diferenciar de otros cuadros neurodegenerativos (degeneración corticobasal, demencia frontotemporal, etc.). Las características anatomopatológicas de la PSP se solapan con las de estos otros trastornos. Estas dificultades de delimitación clínica y anatomopatológica han propiciado que algunos autores consideren estos cuadros como expresiones clínicas de un mismo proceso (2).

## Epidemiología y genética

La PSP es una enfermedad rara, aunque puede suponer entre el 4 y el 6% de todos los parkinsonismos; la prevalencia aumenta con la edad y es aproximadamente de 6-7 casos por 100.000 y la incidencia anual 0,3 a 1,1 casos por 100.000 (3). Su baja frecuencia puede explicar la ausencia de guías de práctica clínica y estudios de calidad sobre técnicas diagnósticas y tratamiento; tan sólo se ha publicado una revisión sistemática, pero no reúne los requisitos mínimos de calidad (4).

La aparición de la PSP es esporádica, sin un claro predominio por sexo, raza o región geográfica, aunque se ha descrito un agrupamiento en la isla de Guadalupe, donde la prevalencia llega a ser de 14 por 100.000.

Existen algunos casos familiares, en general asociados a mutaciones en el gen tau (17q21.1), con herencia autosómica dominante (5), aunque hay descrita una familia española con herencia autosómica recesiva (delN2969) (6) y en otra familia española la herencia estaba ligada al cromosoma 1q31 (7).

## Neuropatología

---

Los hallazgos neuropatológicos característicos de la PSP son los siguientes (5, 8):

- Macroscópicamente, se observa atrofia del mesencéfalo y el pedúnculo cerebeloso superior y, en grado más moderado, de la protuberancia, los giros precentrales y los núcleos palidales y subtalámicos. La sustancia negra, el locus coeruleus y el núcleo dentado del cerebelo muestran pérdida de pigmentación.
- Microscópicamente, se constata pérdida neuronal, gliosis y degeneración neurofibrilar en los ganglios de la base, el diencefalo, el mesencéfalo y las regiones perirrolándicas. Lo más característico son las inclusiones cargadas con proteína tau en los astrocitos (astrocitos “en penacho”) y los oligodendrocitos (“cuerpos espirales”); también existen depósitos de tau en la sustancia blanca (“hillillos del neuropilo”). Los ovillos neurofibrilares tienen apariencia globosa y están formados, al igual que el resto de depósitos de tau, por filamentos rectos de 15 nm de diámetro constituidos por proteína tau de la isoforma 4R.

## Perfil clínico

---

El perfil clínico más evocador de PSP es el de una persona de más de 60 años con un parkinsonismo rígido-acinético y aparición precoz de alteraciones posturales y caídas, con alteraciones conductuales y cognitivas sugestivas de afectación frontosubcortical, al que se suman con posterioridad alteraciones de la mirada y parálisis pseudobulbar (9).

El cuadro clínico es muy característico y difícil de confundir; no obstante, no son infrecuentes los cuadros incompletos o los casos atípicos, lo que explica que el 30% de los casos con PSP confirmada en la necropsia tuvieran otro diagnóstico en vida y que entre el 24 y el 50% de los diagnósticos clínicos de PSP sean falsos positivos (10, 11).



## Alteraciones motoras

### *Parkinsonismo*

Suele tratarse de un cuadro **rígido-acinético** de predominio axial al que de forma precoz se suman **alteraciones posturales y caídas**, que en ocasiones constituyen el primer síntoma; las caídas suelen ser hacia atrás y en bloque.

La marcha es lenta, con base amplia y muy inestable. La longitud del paso no tiene por qué estar acortada y pueden existir episodios de bloqueo e incluso incapacidad para iniciar la marcha.

### *Alteración oculomotora*

Las alteraciones oculomotoras, aunque son el signo más característico de la enfermedad, pueden faltar en las fases iniciales o incluso no aparecer nunca. De forma característica, se observa una **parálisis de la mirada vertical**, en especial de la infraversión, de carácter supranuclear (los movimientos oculares en la maniobra de “ojos de muñeca” están conservados); en fases avanzadas, la afectación puede ser en todos los planos. Más frecuente, pero menos característico, es el enlentecimiento de los movimientos sacádicos, que a menudo llega a la abolición.

Son características también las **alteraciones palpebrales** en forma de disminución de la frecuencia del parpadeo, retracción palpebral, blefaroespasmos, blefarocolisis o apraxia de la apertura o el cierre palpebral.

### *Distonía*

La distonía, predominantemente axial o facial, es muy frecuente en la PSP. Es muy característica la **distonía cervical en extensión** en forma de retrocolis. En el área facial es frecuente el blefaroespasmos y la hipercontracción del músculo frontal.

La coexistencia de distonía facial con las alteraciones oculomotoras confiere a estos sujetos un aspecto característico (cara de sorpresa, mirada congelada).

### *Parálisis pseudobulbar*

La **disartria** está presente siempre. Aparece de forma precoz y empeora con el curso, pudiendo llegar a anartria.

La **disfagia** suele aparecer en estadios avanzados, al igual que la alteración de la movilidad lingual y la labilidad emocional, con **risa y llanto espasmódicos**.

## **Alteraciones cognitivas y conductuales**

Las alteraciones cognitivas y conductuales son la regla y están presentes ya en el primer año de enfermedad en más de la mitad de los sujetos y en algunos constituyen el primer síntoma. Es el prototipo de demencia frontosubcortical ocasionada por la afectación de los circuitos de asociación que conectan los ganglios de la base y el lóbulo frontal.

### **Alteraciones cognitivas**

Los rasgos característicos son (12):

- **Bradifrenia** o enlentecimiento mental que no guarda proporción con el enlentecimiento motor.
- **Síndrome disejecutivo**, con alteración de la atención y dificultad para la formación de conceptos, la planificación de las tareas y los cambios de estrategias, así como alteración en las tareas de fluidez.
- **Alteración de la memoria**, debida principalmente a dificultad en la evocación con preservación relativa del reconocimiento en relación con el recuerdo.
- Las alteraciones del lenguaje son muy frecuentes e independientes de la disartria y la parálisis seudobulbar. La más característica es la **apraxia del habla** (13), un trastorno caracterizado por un habla laboriosa, enlentecida, disprosódica, con ritmos de articulación distorsionados y frecuentes errores fonéticos y articulatorios. Este trastorno puede presentarse solo o asociado a otras alteraciones propias de disfasias no fluentes (déficit nominativo, parafasias y agramatismo).
- Las alteraciones práxicas son también la norma, fundamentalmente la **apraxia melocinética**, aunque en algunos casos aparece también **apraxia ideomotora** (14, 15). Estas alteraciones se encuentran detrás de dos signos casi patognomónicos por su alta especificidad, que hace que su presencia sea prácticamente diagnóstica de PSP:

El **signo del aplauso** (16), que consiste en que, cuando se le solicita al sujeto que dé tres palmadas, es incapaz de parar y sigue palmeando; este



signo aparece en el 60-72% de los pacientes con PSP, aunque también puede estar presente en otros parkinsonismos (17).

El **signo del lanzamiento** (18), consistente en la incapacidad de lanzar un objeto con alguna de las manos al recibir la orden, presente en el 80% de los sujetos con PSP y ausente en otros parkinsonismos y otros procesos neurodegenerativos.

### **Alteraciones conductuales**

Las más frecuentes son las alteraciones de la motivación y el ánimo, en forma de **apatía** y **depresión**, aunque no es raro el trastorno obsesivo compulsivo.

Las **alteraciones del sueño** están presentes en casi todos los casos. La más frecuente es el insomnio, con dificultad para conciliar y mantener el sueño; se han descrito también trastornos de la conducta asociados al sueño REM.

Aunque menos frecuentes, también se han descrito desinhibición, disforia, ansiedad, irritabilidad y alteraciones psicóticas.

### **Formas clínicas**

Aproximadamente la mitad de los casos de PSP se presentan con la **forma clásica**, para la cual se ha propuesto el epónimo de síndrome de Richardson (19). Se ha descrito además una **forma parkinsoniana** (19) que estaría presente en un tercio de los casos y que se caracterizaría por un predominio de los rasgos parkinsonianos y ausencia de las alteraciones posturales y oculomotoras, junto con un curso clínico más lento. La PSP también se puede presentar como una **variante frontal** (20) en la que predominan las alteraciones cognitivas y conductuales, y más excepcionalmente, como apraxia progresiva del lenguaje con o sin afasia progresiva no fluente (13) o acinesia pura (21).

### **Pruebas complementarias**

---

El diagnóstico de PSP es eminentemente clínico y la verificación diagnóstica tan sólo es posible con el estudio anatomopatológico. La dificultad diagnóstica mayor y más frecuente consiste en distinguir la PSP de otras formas de parkinsonismo (enfermedad de Parkinson, degeneración corticobasal o la forma parkin-

soniana de la atrofia multisistémica). En el diagnóstico pueden ser útiles pruebas de neuroimagen y sonografía; otras pruebas analíticas, neurofisiológicas, posturográficas o neuropsicológicas no han mostrado una utilidad que justifique su uso (22).

## **Resonancia magnética**

El hallazgo más característico es una atrofia del mesencéfalo rostral y de los pedúnculos cerebelosos superiores que confiere una apariencia muy característica al troncoencéfalo en los cortes sagitales (signo del colibrí o signo del pingüino) (23, 24) (nivel de evidencia III) y en los transversales (signo de Mickey Mouse) (9).

La medición de las áreas del mesencéfalo y la protuberancia, por un lado, y los pedúnculos cerebelosos superior y medio, por otro, y el cálculo de un índice consistente en el producto de la razón entre ellas (índice parkinsoniano) permitió en un reciente estudio una diferenciación sin errores entre pacientes con PSP y sujetos sanos o con enfermedad de Parkinson (25), lo cual mejora los resultados de considerar estas medidas aisladamente (26, 27) (nivel de evidencia III). La medición del coeficiente aparente de difusión (mapa ADC) de los pedúnculos cerebelosos superiores permitió en un estudio prospectivo con evaluación cegada diferenciar con el 100% de sensibilidad y especificidad enfermos con PSP de sujetos sanos y con otros parkinsonismos (nivel de evidencia II) (24, 28).

## **Neuroimagen funcional**

El DaT-Scan con ioflupano muestra un déficit de receptores presinápticos, pero este hallazgo es común a otros parkinsonismos, como la enfermedad de Parkinson o la degeneración corticobasal, por lo que carece de utilidad diagnóstica (nivel de evidencia III) (29).

## **Sonografía transcraneal**

La ausencia de hiperecogenicidad en la sustancia negra, la hiperecogenicidad en el núcleo lenticular y una anchura del III ventrículo mayor de un centímetro permiten distinguir a los pacientes con PSP de los afectados de otros parkinsonismos degenerativos con un alto grado de sensibilidad y especificidad (nivel de evidencia II) (30).



## Tratamiento

---

Los ensayos clínicos son muy escasos y en su mayoría de escasa calidad. La mayor parte de estudios son series de casos en los que los fármacos evaluados se han administrado de forma abierta y sin grupo control.

Un estudio aleatorizado doble ciego (nivel de evidencia II) encontró una ligera mejoría cognitiva con donepezilo, pero a expensas de un empeoramiento motor y funcional que obliga a desaconsejar el uso de este fármaco. Otros colinérgicos, como la fisostigmina, tampoco se han mostrado eficaces (31).

Un estudio aleatorizado, cruzado con placebo, en una muestra de 9 pacientes, halló que el idazoxano, un agente adrenérgico no comercializado, mejoraba la movilidad, el equilibrio y la destreza (32).

Otro estudio aleatorizado, cruzado con placebo, en una pequeña muestra de pacientes (nivel de evidencia II), mostró que el zolpidem mejoraba la función motora y la movilidad ocular, pero provocaba somnolencia y empeoraba la inestabilidad (33).

Un estudio aleatorizado cruzado (nivel de evidencia II) obtuvo con coenzima Q una ligera mejoría de parámetros relacionados con el metabolismo cerebral, pero ningún cambio de relevancia clínica (nivel de evidencia II) (34).

Los fármacos dopaminérgicos (levodopa, agonistas dopaminérgicos o selegilina) pueden producir modestas y limitadas mejorías en algunos enfermos, pero en otros pueden inducir alucinaciones o discinesias (nivel de evidencia III) (35).

La amitriptilina puede mejorar algunos aspectos del síndrome seudobulbar y la marcha, pero en un alto porcentaje de pacientes induce efectos secundarios en la esfera cognitiva y conductual (nivel de evidencia III).

Una amplia gama de intervenciones farmacológicas (fluoxetina, biperideno, etc.) y no farmacológicas (terapia electroconvulsiva, estimulación magnética, cirugía funcional, etc.) se han ensayado sin resultados consistentes (nivel de evidencia III) (35).

No se ha evaluado adecuadamente la eficacia de los abordajes multidisciplinarios en centros especializados, pero están recomendados por los expertos (nivel de evidencia IV) (36).

## Criterios

Se han formulado varias propuestas de criterios diagnósticos que, en general, son sensibles pero poco específicos (10). El diagnóstico clínico experto tiene una validez mayor que cualquiera de estos criterios (37).

En la tabla 1 figuran los criterios más utilizados y recomendados en las versiones previas de esta guía. Estos criterios son fruto de un consenso de expertos promovido por el National Institute of Neurological Disorders and Stroke y la Society for Progressive Supranuclear Palsy (NINDS-SPSP) (38).

### Recomendaciones

Se recomienda incluir en la exploración clínica la evaluación del signo del aplauso y el signo del lanzamiento, cuya positividad reforzaría el diagnóstico de PSP (grado de recomendación C).

Es útil realizar un estudio de RM, prestando especial atención a las áreas troncoencefálicas, sobre todo el mesencéfalo y el pedúnculo cerebeloso superior, preferiblemente mediante mediciones de áreas y cálculo del índice parkinsoniano (grado de recomendación B).

No se recomienda el uso del DaT-Scan de ioflupano para diferenciar la PSP de otros parkinsonismos (grado de recomendación C).

Un estudio sonográfico transcraneal con medición de anchura del III ventrículo y evaluación de la ecogenicidad en la sustancia negra y el núcleo lenticular puede ayudar en la diferenciación de la PSP de otros parkinsonismos (grado de recomendación B).

La levodopa y otros dopaminérgicos y la amitriptilina pueden proporcionar un beneficio modesto y temporal (grado de recomendación C).

El balance beneficio/efectos secundarios no justifica el uso de donepezilo, zolpidem ni coenzima Q (grado de recomendación C).

A pesar de su limitada validez, se recomienda el uso de los criterios diagnósticos NINDS-SPSP (grado de recomendación C).



TABLA 1. Criterios NINDS-SPSP para el diagnóstico de parálisis supranuclear progresiva (38).

Criterios de inclusión obligatorios	Criterios de apoyo	Criterios de exclusión obligatorios
<p><b>PSP Posible</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Cuadro progresivo</li> <li>– Inicio a los 40 años o más</li> <li>– Cualquiera de los siguientes:               <ul style="list-style-type: none"> <li>Parálisis supranuclear de la mirada vertical</li> <li>o</li> <li>Entorcimiento de los movimientos sacádicos verticales e inestabilidad postural y caídas en el primer año de enfermedad</li> <li>– No evidencia de otras enfermedades que puedan explicar los hallazgos anteriores</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Acinesia o rigidez simétrica de predominio proximal</li> <li>Distonia cervical, especialmente retrocolis</li> <li>Escasa o nula respuesta al tratamiento con levodopa</li> <li>Disartría o disfagia precoces</li> <li>Aparición precoz de alteraciones cognitivas que incluyen al menos dos de las siguientes:               <ul style="list-style-type: none"> <li>Apatía</li> <li>Alteración de la capacidad de abstracción</li> <li>Disminución de la fluencia verbal</li> <li>Conducta de utilización o imitación</li> <li>Signos de liberación frontal</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Encefalitis reciente</li> <li>Síndrome de la mano ajena, déficits sensoriales corticales o atrofia focal frontal o frontotemporal</li> <li>Alucinaciones o delusiones no relacionadas con tratamiento dopaminérgico</li> <li>Demencia tipo Alzheimer según criterios NINDS-ADRDA</li> <li>Signos cerebelosos prominentes o precoces; disautonomía precoz</li> <li>Signos de parkinsonismo asimétrico marcados</li> <li>Evidencia neurorradiológica de alteraciones estructurales relevantes (infartos en ganglios de la base o el troncoencéfalo, atrofia lobular, etc.)</li> <li>Enfermedad de Whipple confirmada por PCR</li> </ul>
<p><b>PSP probable</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Cuadro progresivo</li> <li>– Inicio a los 40 años o más</li> <li>– Parálisis supranuclear de la mirada vertical</li> <li>– Inestabilidad postural y caídas en el primer año de enfermedad</li> <li>– No evidencia de otras enfermedades que puedan explicar los hallazgos anteriores</li> </ul>		
<p><b>PSP definida</b></p> <p>PSP posible o probable y evidencia histológica de PSP típica según los criterios NINDS (8)</p>		

## Bibliografía

1. Steele JC, Richardson JC, Olszewski J. Progressive supranuclear palsy. A heterogeneous degeneration involving the brain stem, basal ganglia and cerebellum with vertical gaze and pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia. *Arch Neurol* 1964; 10: 333-359.
2. Sha S, Hou C, Viskontas IV, Miller BL. Are frontotemporal lobar degeneration, progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration distinct diseases? *Nat Clin Pract Neurol* 2006; 2: 658-665.
3. Litvan I. Update on epidemiological aspects of progressive supranuclear palsy. *Mov Disord* 2003; 18 Suppl 6: S43-50.
4. Rampello L, Buttà V, Raffaele R, Vecchio I, Battaglia G, Cormaci G, et al. Progressive supranuclear palsy: a systematic review. *Neurobiol Dis* 2005; 20: 179-186.
5. Dickson DW, Rademakers R, Hutton ML. Progressive supranuclear palsy: pathology and genetics. *Brain Pathol* 2007; 17: 74-82.
6. Pastor P, Pastor E, Carnero C, Vela R, García T, Amer G, et al. Familial atypical progressive supranuclear palsy associated with homozygosity for the delN296 mutation in the tau gene. *Ann Neurol* 2001; 49: 263-267.
7. Ros R, Ros R, Gómez Garre P, Hirano M, Tai YF, Ampuero I, et al. Genetic linkage of autosomal dominant progressive supranuclear palsy to 1q31.1. *Ann Neurol* 2005; 57: 634-641.
8. 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: 2015-2019.
9. Giménez Roldan S. Parálisis supranuclear progresiva. En: *Síndromes parkinsonianos atípicos*. Barcelona: Ars Médica; 2008. p. 5-16.
10. Litvan I, Agid Y, Jankovic J, Wenning G, et al. Accuracy of clinical criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome). *Neurology* 1996; 46: 922-930.
11. Josephs KA, Dickson DW. Diagnostic accuracy of progressive supranuclear palsy in the Society for Progressive Supranuclear Palsy brain bank. *Mov Disord* 2003; 18: 1018-1026.
12. Dubois B, Deweer B, Pillon B. The cognitive syndrome of progressive supranuclear palsy. *Adv Neurol* 1996; 69: 399-403.
13. Josephs KA, Duffy JR, Strand EA, Whitwell JL, Layton KF, Parisi JE, et al. Clinicopathological and imaging correlates of progressive aphasia and apraxia of speech. *Brain* 2006; 129: 1385-1398.



14. Soliveri P, Piacentini S, Girotti F. Limb apraxia and cognitive impairment in progressive supranuclear palsy. *Neurocase* 2005; 11: 263-267.
15. Soliveri P, Piacentini S, Girotti F. Limb apraxia in corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. *Neurology* 2005; 64: 448-453.
16. Dubois B, Slachevsky A, Pillon B, Beato R, Villalponda JM, Litvan I. "Applause sign" helps to discriminate PSP from FTD and PD. *Neurology* 2005; 64: 2132-2133.
17. Abdo WF, van Norden AG, de Laat KF, de Leeuw FE, Borm GF, Verbeek MM, et al. Diagnostic accuracy of the clapping test in Parkinsonian disorders. *J Neurol* 2007; 254: 1366-1369.
18. Carnero-Pardo C, Ortega Moreno A, Espejo Martínez B, Montiel Navarro L, Escamilla Sevilla F, Mínguez Castellano A. El "signo del lanzamiento": un nuevo signo patognomónico de parálisis supranuclear progresiva. *Rev Neurol* (en prensa).
19. Williams DR, de Silva R, Paviour DC, Pittman A, Watt HC, Kilford L, et al. Characteristics of two distinct clinical phenotypes in pathologically proven progressive supranuclear palsy: Richardson's syndrome and PSP-parkinsonism. *Brain* 2005; 128: 1247-1258.
20. Kaat LD, Boon AJ, Kamphorst W, Ravid R, Duivenvoorden HJ, van Swieten JC. Frontal presentation in progressive supranuclear palsy. *Neurology* 2007; 69: 723-729.
21. Williams DR, Holton JL, Strand K, Revesz T, Lees AJ. Pure akinesia with gait freezing: a third clinical phenotype of progressive supranuclear palsy. *Mov Disord* 2007; 22: 2235-2241.
22. Burn DJ, Lees AJ. Progressive supranuclear palsy. *Handb Clin Neurol* 2007; 84: 327-349.
23. Kato N, Arai K, Hattori T. Study of the rostral midbrain atrophy in progressive supranuclear palsy. *J Neurol Sci* 2003; 210: 57-60.
24. Nicoletti G, Tonon C, Lodi R, Condino F, Manners D, Malucelli E, et al. Apparent diffusion coefficient of the superior cerebellar peduncle differentiates progressive supranuclear palsy from Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008 Sep 24 (Epub ahead of print).
25. Quattrone A, Nicoletti G, Messina D, Fera F, Condino F, Pugliese P, et al. MR imaging index for differentiation of progressive supranuclear palsy from Parkinson disease and the Parkinson variant of multiple system atrophy. *Radiology* 2008; 246: 214-221.

26. Oba H, Yagishita A, Terada H, Barkovich AJ, Kutomi K, Yamauchi T, et al. New and reliable MRI diagnosis for progressive supranuclear palsy. *Neurology* 2005; 64: 2050-2055.
27. Paviour DC, Price SL, Stevens JM, Lees AJ, Fox NC. Quantitative MRI measurement of superior cerebellar peduncle in progressive supranuclear palsy. *Neurology* 2005; 64: 675-679.
28. Rizzo G, Martinelli P, Manners D, Scaglione C, Tonon C, Cortelli P, et al. Diffusion-weighted brain imaging study of patients with clinical diagnosis of corticobasal degeneration, progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease. *Brain* 2008; 131: 2690-2700.
29. Filippi L, Manni C, Pierantozzi M, Brusa L, Danieli R, Stanzione P, et al. 123I-FP-CIT in progressive supranuclear palsy and in Parkinson's disease: a SPECT semiquantitative study. *Nucl Med Commun* 2006; 27: 381-386.
30. Walter U, Dressler D, Probst T, Wolters A, Abu-Mugheisib M, Wittstock M, et al. Transcranial brain sonography findings in discriminating between parkinsonism and idiopathic Parkinson disease. *Arch Neurol* 2007; 64: 1635-1640.
31. Litvan I, Phipps M, Pharr VL, Hallett M, Grafman J, Salazar A. Randomized placebo-controlled trial of donepezil in patients with progressive supranuclear palsy. *Neurology* 2001; 57: 467-473.
32. Ghika J, Tennis M, Hoffman E, Schoenfeld D, Growdon J. Idazoxan treatment in progressive supranuclear palsy. *Neurology* 1991; 41: 986-991.
33. Daniele A, Moro E, Bentivoglio AR. Zolpidem in progressive supranuclear palsy. *N Engl J Med* 1999; 341: 543-544.
34. Stamelou M, Reuss A, Pilatus U, Magerkurth J, Niklowitz P, Eggert KM, et al. Short-term effects of coenzyme Q10 in progressive supranuclear palsy: a randomized, placebo-controlled trial. *Mov Disord* 2008; 23: 942-949.
35. Burn DJ, Warren NM. Toward future therapies in progressive supranuclear palsy. *Mov Disord* 2005; 20 Suppl 12: S92-98.
36. Warren NM, Burn DJ. Progressive supranuclear palsy. *Pract Neurol* 2007; 7: 16-23.
37. Osaki Y, Ben-Shlomo Y, Lees AJ, Daniel SE, Colosimo C, Wenning G, et al. Accuracy of clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy. *Mov Disord* 2004; 19: 181-189.
38. 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-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop. *Neurology* 1996; 47: 1-9.

## CAPÍTULO 12

### ATROFIA MULTISISTÉMICA

M.A. Ponce Villares y J.L. Dobato Ayuso

#### Concepto

La atrofia multisistémica es un proceso clinicopatológico neurodegenerativo que afecta a los sistemas autonómico, motor y cerebeloso, que se presenta de manera esporádica (aún no se conoce determinante genético) en torno a la sexta década de la vida, cuya prevalencia oscila entre 1,9 y 4,9 por 100.000 y que evoluciona durante 6 a 8 años. La anatomía patológica muestra, como dato más característico, inclusiones citoplasmáticas de sinucleína alfa en los oligodendrocitos.

El término **atrofia multisistémica** (AMS) fue acuñado en 1969 por Graham y Oppenheimer (1), haciendo confluír tres fuentes históricas –el concepto de “atrofia olivopontocerebelosa” que Dejerine y Thomas elaboraron en 1900 (2), el de ortostatismo descrito por Shy y Dragger en 1960 (3) y el de degeneración estrionígrica de Adams et al. en 1961 (4)–, donde se recogen las primeras descripciones de las tres formas o componentes principales: cerebelosa, autonómica y extrapiramidal. Posteriormente, en 1989, Quinn elaboró una síntesis clínica (5). Ese mismo año, se consolidó el concepto con el hallazgo por Papp et al. de las inclusiones citoplásmicas gliales (6). Por último, Spillantini et al. identificaron el contenido de sinucleína alfa (7).

#### Perfil clínico

##### Cuadro principal

Cuando se da un predominio de los síntomas parkinsonianos, hablamos de atrofia multisistémica-parkinsonismo (AMS-P). Esta variante representa el 8% de los parkinsonismos.

Si predomina la clínica cerebelosa, se la conoce como atrofia multisistémica-cerebelosa (AMS-C), la cual constituye entre el 29 y el 33% de las atrofas olivopontocerebelosas esporádicas en adultos.

El trastorno autonómico aparece en ambas presentaciones, con hipotensión ortostática en el 68% de los pacientes (15% con síncope recurrentes) y clínica urogenital (incontinencia y retención urinarias, y disfunción eréctil en los hombres).

# guía

En cada paciente se manifiesta una combinación distinta de los cuadros principales y de las manifestaciones a ellos asociadas. El cuadro se clasifica en una de las dos vertientes clínicas, AMS-P o AMS-C, cuando esa clínica antecede en más de un año a las otras manifestaciones. La forma inicial más frecuente en Occidente es la AMS-P (publicaciones anglosajonas) y en Oriente, la AMS-C (publicaciones japonesas).

La AMS-P se inicia con hipocinesia y rigidez, a las que más tarde se puede añadir temblor (postural o de acción). La estabilidad se ve afectada, pero las caídas no se presentan precozmente, al contrario que en la parálisis supranuclear progresiva. Alrededor del 30% de los pacientes mejora con la levodopa, pero esta respuesta es pasajera, y es frecuente que se presenten discinesias secundarias orofaciales y cervicales.

La AMS-C se presenta con ataxia en la marcha y en los movimientos de las extremidades, disartria escandida y alteraciones oculomotoras. El deterioro funcional suele ser más lento que en la forma parkinsoniana.

En algunos casos se suman otras alteraciones, como disfunción corticoespinal con hiperreflexia y signo de Babinski, anterocolis, nistagmo y descompensación sacádica en la mirada horizontal, estridor laríngeo y trastornos de la conducta en el sueño REM.

## Deterioro cognitivo

---

Paradójicamente, en la exploración se necesita que no haya criterio de demencia DSM-IV, aunque cada vez son más las descripciones de trastornos cognitivos y demencia asociados a la AMS (8-10). El deterioro cognitivo suele ser leve o moderado y se presenta en aproximadamente un tercio de los pacientes con un perfil frontal y subcortical durante la evolución del proceso.

Se evalúa con test que estudian sobre todo las funciones ejecutivas y las de lóbulo frontal (11, 12).

Para el estudio de un “perfil subcorticofrontal” se sugieren los siguientes test cognitivos:



- Memoria
  - California Verbal Learning Test (CVLT)
  - Test de Grober Buschke
- Funciones instrumentales
  - Lenguaje: Boston Diagnostic Aphasia Examination (BDAE)
  - Apraxia: exploración de la apraxia de Heilmann y González-Roth
- Funciones ejecutivas
  - Clasificación: Wisconsin Card Sorting Test (WCST)
  - Fluidez: test de asociación controlada de palabras COWAT
  - Series: series gráficas y motoras de Luria
  - Interferencia: Stroop Test
  - Shifting*: Trail Making Test (TMT)
  - Comportamientos de prensión, utilización e imitación: FAD Frontal Assessment Battery (12) y su aplicación en España (13)

## Neuroimagen

### *Resonancia magnética*

En la RM se observa atrofia del putamen, del cerebelo y del troncoencéfalo; hiperintensidad en T2 en el putamen, el puente y los pedúnculos cerebelosos medios, con el signo del borde hiperintenso en la zona posterolateral del putamen. En T2 gradiente eco se detecta hipodensidad en el putamen en relación con depósitos de hierro. La RM de difusión permite diferenciar la AMS de la enfermedad de Parkinson por los índices de atenuación precoces, que se observan en la primera y no en la segunda, y de la parálisis supranuclear progresiva, por las zonas afectadas.

### *Neuroimagen funcional*

En la tomografía por emisión de positrones (PET) y la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) se han encontrado alteraciones del metabolismo de la glucosa, la perfusión, los sistemas dopaminérgicos y colinérgicos, y la microglía (14, 15).

La SPECT IBZM, neuroimagen funcional con marcadores, detecta la alteración estriatal D2 en pacientes con parálisis supranuclear progresiva y AMS, lo que permite diferenciarlas de la enfermedad de Parkinson.

## Neuropatología

La AMS se caracteriza por pérdida neuronal, astrogliosis e inclusiones citoplásmicas oligodendrogiales en los sistemas afectados: estrionígrico, olivopontocebeloso y medular (columna intermediolateral y núcleo de Onuf). Las estructuras más afectadas son el putamen (encrucijada de vías del córtex frontal, el estriado y la sustancia negra), la pars compacta ventral de la sustancia negra, las olivas bulbares, las células de Purkinje, el núcleo basal de Meynert, la columna intermediolateral de la médula y el núcleo de Onuf, así como zonas de la corteza premotora y la circunvolución precentral (16).

Se observan inclusiones citoplásmicas en los oligodendrocitos (6) y, en menor proporción, en las neuronas, con contenido de sinucleína alfa, por lo que la AMS forma parte de las sinucleinopatías, junto con la enfermedad de Parkinson y la demencia con cuerpos de Lewy (7).

## Criterios diagnósticos

---

Los criterios para el diagnóstico de AMS fueron propuestos por Quinn en 1989 (5) y posteriormente concertados por las sociedades americanas relacionadas con la neurología y el sistema nervioso autónomo en una conferencia internacional de consenso (18).

La comparación entre los casos clínicos diagnosticados con los criterios del consenso y el estudio neuropatológico demuestra que la exactitud de estos criterios es alta, con falsos positivos de enfermedad de Parkinson (baja sensibilidad, pero buena especificidad) (19).

Los conocimientos actuales acerca del proceso se basan en series clínicas y de autopsias, y opiniones de expertos y consensos, por lo que el nivel de evidencia actual de los conocimientos y criterios diagnósticos sobre la AMS no supera el nivel III/IV y las recomendaciones el grado C.

## Criterios del segundo consenso en el diagnóstico de la atrofia multisistémica

Los nuevos criterios (20) tratan de hacer más claros y prácticos los anteriores, incorporan los conocimientos actuales y esperan mejorar el abordaje de la enfermedad.



Mantienen las categorías de clínica con síndrome parkinsoniano y cerebeloso. Asimismo se conserva la designación de diagnóstico definitivo, probable y posible. El diagnóstico definitivo de AMS requiere el examen neuropatológico con inclusiones citoplasmáticas de sinucleína alfa en el sistema nervioso central relacionadas con los cambios degenerativos en los sistemas nigroestriatal u olivopontocerebeloso. El diagnóstico de AMS probable requiere un proceso esporádico y progresivo en el adulto con fallo autonómico (rigurosamente definido) y un parkinsonismo con pobre respuesta a la levodopa o ataxia cerebelosa. Para el diagnóstico de AMS posible debe haber un dato cínico que sugiera fallo autonómico más otro dato clínico o de neuroimagen.

TABLA 1. Criterios para el diagnóstico de atrofia multisistémica probable.

Enfermedad esporádica, de inicio en el adulto (>30 años) y progresiva con:

- Trastorno autonómico con incontinencia urinaria (imposibilidad de controlar la salida de orina de la vejiga, con disfunción eréctil en los hombres) o una disminución en la presión arterial ortostática a los 3 minutos de la bipedestación de al menos 30 mm Hg en la sistólica o 15 mm Hg en la diastólica
- y
- Parkinsonismo (bradicinesia con rigidez, temblor o inestabilidad postural)
- o
- Síndrome cerebeloso (marcha atáxica con disartria cerebelosa, ataxia de miembros o disfunción oculomotora cerebelosa)

TABLA 2. Criterios para atrofia multisistémica posible.

Enfermedad esporádica, progresiva y de inicio en la edad adulta con:

- Parkinsonismo (bradicinesia con rigidez, temblor o inestabilidad postural)
- o
- Síndrome cerebeloso (marcha atáxica con disartria cerebelosa, ataxia de miembros, o disfunción oculomotora cerebelosa)
- y
- Al menos un dato de disfunción autonómica (urgencia urinaria sin otro motivo, polaquiuria o vaciamiento incompleto, disfunción eréctil en los hombres o hipotensión ortostática sin llegar a los criterios de la AMS probable)
- y
- Al menos un dato asociado de los expuestos en la tabla 3

TABLA 3. Datos clínicos asociados de atrofia multisistémica posible.

AMS-P o AMS-C posible:

- Signo de Babinski con hiperreflexia
- Estridor

AMS-P posible:

- Parkinsonismo de rápida progresión
- Escasa respuesta a la levodopa
- Inestabilidad postural en los 3 años siguientes al comienzo
- Ataxia en la marcha, disartria cerebelosa, ataxia de miembros o disfunción oculomotora cerebelosa
- Disfagia en los 5 años siguientes al comienzo
- Atrofia en la RM del putamen, del pedúnculo cerebeloso medio o del puente
- Hipometabolismo en FDG-PET en el putamen

AMS-C posible:

- Parkinsonismo (bradicinesia y rigidez)
- Atrofia en RM de putamen, pedúnculo cerebeloso medio y puente
- Hipometabolismo en FDG-PET en el putamen
- Deneración dopaminérgica presináptica nigroestriatal en SPECT y PET

TABLA 4. Datos que apoyan o contradicen el diagnóstico de atrofia multisistémica.

A favor	En contra
Distonía orofacial	Temblor de reposo clásico (contar monedas)
Anterocolis excesivo	Neuropatía con clínica significativa
Camptocornia (flexión anterior excesiva de la columna) y/o	Alucinaciones (sin drogas)
Síndrome de Pisa (flexión lateral)	Comienzo después de los 75 años
Contracturas de manos o pies	Historia familiar de ataxia o parkinsonismo
Suspiros inspiratorios	Demencia (criterio DSM-IV)
Disfonía intensa	Lesiones en la sustancia blanca que sugieran esclerosis múltiple
Disartria intensa	
Ronquido nuevo o excesivo	
Pies y manos fríos	
Risa y llanto inmotivados	
Temblor con sacudidas o mioclonías, postural o de acción	



## Bibliografía

1. Graham JG, Oppenheimer DR. Orthostatic hypertension and nicotine insensitivity in a case of multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg* 1969; 32: 28-34.
2. Dejerine J, Thomas AA. L'atrophie olivo-ponto-cérébelleuse. *Nouv Iconogr Salpêtr* 1900; 13: 330-370.
3. Shy GM, Drager GA. A neurological syndrome associated with ortostatic hypotension: a clinico-pathological study. *Arch Neurol* 1960; 2: 522-527.
4. Adams RD, van Bogaert L, van der Eecken H. Dégénérescences nigro-striées et cérébello-nigro-striées. *Psychiat Neurol Basel* 1961; 142: 219-259.
5. Quinn N. Multiple system atrophy: the nature of the beast. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52 (suppl): 78-89.
6. Papp MI, Kahn JE, Lantos PL. Glial cytoplasmic inclusions in CNS of patients with multiple system atrophy (striatonigral degeneration, olivopontocerebellar atrophy and Shy-Drager syndrome). *J Neurol Sci* 1989; 94: 79-100.
7. Spillantini MG, Crowther RA, Jakes R, Cairns NJ, Lantos PL, Goedert M. Filamentous alpha-synuclein inclusions link multiple system atrophy with Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Neurosci Lett* 1998; 251: 205-208.
8. Meco G, Gasparini M, Dorichi F. Attentional functions in multiple system atrophy and Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60: 393-399.
9. Schlossmacher MG, Hamann C, Cole AG, Gonzalez RG, Frosch AP. Case records 27-2004. *N Engl J Med* 2004; 351: 912-922.
10. Kawai Y, Suenaga M, Takeda A, Ito M, Watanabe H, Tanaka F, et al. Cognitive impairments in multiple system atrophy: MSA-C vs MSA-P. *Neurology* 2008; 70: 1390-1396.
11. Pillon B, Dubois B, Agid Y. Testing cognition may contribute to the diagnosis of movement disorders. *Neurology* 1996; 46: 329-334.
12. Dubois B, Slachetvsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a frontal assesement battery at bedside. *Neurology* 2000; 55: 1621-1626.
13. Rodríguez del Álamo A, Catalán Alonso MJ, Carrasco Marín L. FAB: aplicación preliminar española de la batería neuropsicológica de evaluación de funciones frontales a 11 grupos de pacientes. *Rev Neurol* 2003; 36: 605-608.

14. Seppi K, Shocke MF, Wenning GK, Poewe W. How to diagnose MSA early: the role of the magnetic resonance imaging. *J Neural Trasm* 2005; 112: 1625-1634.
15. Shinotoh H. Neuroimaging of PD, PSP, CBD and MSA –PET and SPECT studies. *J Neurol* 2006; 253 (suppl 3): 30-34.
16. Trojanowski JQ, Revesz T; Neuropathology Working Group on MSA. Proposed neuropathological criteria for the post mortem diagnosis of multiple system atrophy. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2007; 33: 615-620.
17. Wenning GK, Tison F, Seppi K, Sampaio C, Diem A, Yekhlef F, et al.; Multiple System Atrophy Study Group. Development and validation of the Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS). *Mov Disord* 2004; 19:1391-1402.
18. Gilman S, Low PA, Quinn N, Albanese A, Ben-Shlomo Y, Fowler CJ, et al. Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *J Neurol Sci* 1999; 163: 94-98.
19. Osaki Y, Wenning GK, Daniel SE, Hughes A, Lees AJ, Mathias CJ, et al. Do published criteria improve clinical diagnostic accuracy in multiple system atrophy? *Neurology* 2002; 59:1486-1491.
20. Gilman S, Wenning GK, Low PA, Brooks DJ, Mathias CJ, Trojanowski JQ, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology* 2008; 71: 670-676.



ANEXO. Escala unificada para la valoración de la atrofia multisistémica (Unified Multiple System Atrophy Rating Scale) (17).

### Parte I: Historia

Puntuar la situación funcional al menos en las dos últimas semanas de acuerdo con el paciente y el cuidador. Indicar la puntuación que más se adecue con la situación del paciente. Puntuar la función con independencia de la naturaleza de los signos.

1. Habla
  - 0 No afectada
  - 1 Ligeramente afectada, sin dificultades para hacerse entender
  - 2 Medianamente afectada; menos de la mitad de las veces le piden que repita
  - 3 Gravemente afectada; más de la mitad de las veces le piden que repita
  - 4 Ininteligible la mayoría de las veces
  
2. Deglución
  - 0 Normal
  - 1 Ligera dificultad; se atraganta menos de una vez a la semana
  - 2 Dificultad media; aspiración esporádica, con atragantamientos más de una vez por semana
  - 3 Fuerte dificultad; aspiraciones frecuentes
  - 4 Sonda nasogástrica o alimentación por gastrostomía
  
3. Escritura
  - 0 Normal
  - 1 Pequeñas dificultades, todas las letras legibles
  - 2 Es difícil leer la mitad de las letras escritas
  - 3 Dificultad notable, la mayoría es ilegible
  - 4 Incapaz de escribir
  
4. Cortar la comida y manejar utensilios
  - 0 Normal
  - 1 Alguna vez despacio o torpe, sin necesitar ayuda
  - 2 Puede cortar la mayoría de alimentos con lentitud, alguna vez precisa ayuda
  - 3 Necesita ayuda para cortar los alimentos, pero todavía puede comer, aunque con lentitud
  - 4 Necesita que alguien le dé de comer
  
5. Vestirse
  - 0 Normal
  - 1 Lento algunas veces, sin ayuda
  - 2 Ayuda esporádica para abotonarse y meterse las mangas
  - 3 Precisa bastante ayuda, pero hace algo solo
  - 4 Incapacitado para vestirse

(Continúa)

ANEXO. Escala unificada para la valoración de la atrofia multisistémica (Unified Multiple System Atrophy Rating Scale) (17). *(Continuación.)*

6. Higiene

- 0 Normal
- 1 Torpe o lento, pero sin ayuda
- 2 Ayuda en baño y ducha, muy lento en su higiene
- 3 Necesita ayuda para limpiarse los dientes, peinarse y hacer sus necesidades
- 4 Incapacitado para atender su higiene

7. Andar

- 0 Normal
- 1 Ligera dificultad, sin asistencia ni ayuda
- 2 Dificultad mediana, en alguna ocasión necesita ayuda o asistencia para andar
- 3 Dificultad notable, necesita ayuda con frecuencia
- 4 No anda ni siquiera con ayuda

8. Caídas (último mes)

- 0 Ninguna
- 1 Escasas, menos de una al mes
- 2 Esporádicas, menos de una a la semana
- 3 Más de una a la semana
- 4 Cada día (o no anda)

9. Síntomas de ortostatismo (se recupera del síncope, mareo, dificultad visual o dolor cervical cuando queda en decúbito en el suelo)

- 0 Ninguno
- 1 Síntomas aislados de ortostatismo
- 2 Síntomas de ortostatismo con relativa afectación de las actividades diarias al menos una vez a la semana
- 3 Frecuentes síntomas que limitan las actividades; capaz de mantenerse de pie más de un minuto
- 4 Menos de un minuto de pie, con síncope que desaparecen en decúbito

10. Función urinaria (no relacionada con otras causas)

- 0 Normal
- 1 Urgencia y/o frecuencia; no precisa medicación
- 2 Se requiere tratamiento farmacológico
- 3 Necesidad con incontinencia y/o vaciamiento incompleto que precisa catéter
- 4 Incontinencia, con sonda

11. Actividad sexual

- 0 Sin dificultades
- 1 Ligeros problemas
- 2 Dificultades considerables
- 3 Problemas serios
- 4 Sin actividad posible

*(Continúa)*



ANEXO. Escala unificada para la valoración de la atrofia multisistémica (Unified Multiple System Atrophy Rating Scale) (17). (Continuación.)

12. Ritmo intestinal

- 0 Habitual
- 1 Estreñimiento alguna vez; no precisa medicación
- 2 Estreñimiento frecuente; requiere laxantes
- 3 Estreñimiento continuado; necesita laxantes y enemas
- 4 Sin movimientos espontáneos

**Puntuación total de la parte I:**

**Parte II: Escala de la exploración del movimiento  
(puntuar la extremidad más afectada)**

- 1. Expresión facial
  - 0 Normal
  - 1 Mínima hipomimia (cara de póquer)
  - 2 Expresividad facial restringida
  - 3 Moderada dificultad, boca abierta a veces
  - 4 Facies en máscara, labio caído
- 2. Habla (se pide al paciente que repita varias veces una frase determinada)
  - 0 Normal
  - 1 Algo lenta, farfullante y/o disfónica; no precisa repetir
  - 2 Mayor dificultad; alguna vez se le pide que repita
  - 3 Importante incapacidad para la articulación; tiene que repetir varias veces
  - 4 Ininteligible
- 3. Disfunción oculomotora (se le pide que siga los movimientos horizontales lentos del explorador, que mire lateralmente los dedos en diferentes posiciones y que realice sacadas entre dos dedos colocados excéntricos a 30°; el explorador valora [1] dificultad para el seguimiento lento, [2] nistagmos a más de 45°, [3] nistagmos a menos de 45° y [4] hipermetría en las sacadas)
  - 0 Ninguno
  - 1 Un signo anormal
  - 2 Dos signos anormales
  - 3 Tres signos anormales
  - 4 Cuatro signos anormales
- 4. Temblor de reposo (en el miembro más afectado)
  - 0 Ausente
  - 1 Discreto e infrecuente
  - 2 Moderado en amplitud y persistente, o con más amplitud pero intermitente
  - 3 Amplitud intermedia y presente la mayoría del tiempo
  - 4 Notable amplitud y casi siempre aparece

(Continúa)

ANEXO. Escala unificada para la valoración de la atrofia multisistémica (Unified Multiple System Atrophy Rating Scale) (17). *(Continuación.)*

5. Temblor de acción (se valora el temblor postural [A] con los brazos extendidos y [B] temblor de acción en los movimientos de apuntar con el dedo en el miembro más afectado)
  - 0 Ausente
  - 1 Ligero temblor de pequeña amplitud (A); no interfiere con el apuntamiento (B)
  - 2 Moderada amplitud (A); alguna interferencia con el apuntamiento (B)
  - 3 Marcada amplitud (A) e interferencia con el apuntamiento (B)
  - 4 Gran amplitud (A) y apuntamiento imposible
  
6. Aumento del tono (movimiento pasivo de las articulaciones mayores con el paciente relajado sentado; ignorar rueda dentada)
  - 0 Ausente
  - 1 Discreto o activado por movimientos en espejo o con concomitantes
  - 2 Moderado
  - 3 Marcado, pero se logra todo el recorrido
  - 4 Fuerte aumento, dificultad para completar el recorrido
  
7. Movimientos alternantes rápidos de las manos (pronación y supinación de las manos vertical y horizontalmente, con la máxima amplitud y cada mano por separado; la disfunción puede estar causada por bradicinesia y/o descoordinación cerebelosa)
  - 0 Normal
  - 1 Ligera dificultad
  - 2 Dificultad moderada
  - 3 Dificultad importante
  - 4 Casi incapaz
  
8. Golpeteo de dedos (entre índice y pulgar en sucesión rápida y máxima amplitud; cada mano al menos 15-20 segundos)
  - 0 Normal
  - 1 Ligera dificultad
  - 2 Dificultad moderada
  - 3 Dificultad importante
  - 4 Casi incapaz
  
9. Agilidad en las piernas (el paciente sentado golpea con el talón en el suelo con amplitud de unos 10 cm)
  - 0 Normal
  - 1 Ligera dificultad
  - 2 Dificultad moderada
  - 3 Dificultad importante
  - 4 Casi incapaz

*(Continúa)*



ANEXO. Escala unificada para la valoración de la atrofia multisistémica (Unified Multiple System Atrophy Rating Scale) (17). (Continuación.)

10. Prueba de talón-rodilla (levantar el talón, colocarlo en la rodilla y deslizarlo por la espinilla hasta el tobillo; se levanta unos 40 cm y se empieza de nuevo; tres veces con cada pie)
- 0 Normal
  - 1 Ligera ataxia o asimetría
  - 2 Ataxia o asimetría moderada
  - 3 Ataxia o asimetría importante
  - 4 Incapaz de realizarla
11. Levantarse de la silla (silla de respaldo recto; con los brazos cruzados)
- 0 Normal
  - 1 Torpe o realiza más de un intento
  - 2 Utiliza las manos para impulsarse
  - 3 Tiende a caerse hacia atrás varias veces, pero lo consigue
  - 4 Incapaz de levantarse sin ayuda
12. Postura
- 0 Normal
  - 1 No erecta del todo, algo encorvada, como en las personas mayores
  - 2 Más encorvada, claramente alterada, incluso ladeado
  - 3 Llamativa curvatura, más ladeado
  - 4 Marcada flexión con postura muy alterada
13. Empujón del cuerpo (con el paciente advertido, de pie, con los pies algo separados y los ojos abiertos, se provoca el balanceo empujando ligeramente los hombros hacia atrás)
- 0 Normal
  - 1 Desplazamiento ligero del cuerpo y/o retroimpulsión con recuperación sin ayuda
  - 2 Más desplazamiento y menor respuesta, puede caerse si no se le ayuda
  - 3 Fuerte balanceo, muy inestable, tiende a caerse
  - 4 Incapaz de mantenerse de pie sin ayuda
14. Marcha
- 0 Normal
  - 1 Ligera alteración
  - 2 Mayor dificultad, precisa poca o ninguna ayuda
  - 3 Notable afectación, precisa ayuda
  - 4 No puede andar ni con ayuda

Puntuación total de la parte II:

(Continúa)

ANEXO. Escala unificada para la valoración de la atrofia multisistémica (Unified Multiple System Atrophy Rating Scale) (17). *(Continuación.)*

### Parte III: Exploración de la función autonómica

La presión arterial en decúbito supino y la frecuencia cardiaca se miden dos minutos después de estar en reposo y de estar de pie. Los síntomas de ortostatismo pueden ser: mareo, visión borrosa, sensación de que se le va la cabeza, debilidad, fatiga, dificultad mental, náuseas, palpitaciones, temblores, dolor de cabeza, de cuello o de hombros.

#### Presión sistólica

- En decúbito supino
- De pie (2 minutos)
- No registrable

#### Presión diastólica

- En decúbito supino
- De pie (2 minutos)
- No registrable

#### Ritmo cardiaco

- En decúbito supino
- De pie (2 minutos)
- No registrable

#### Síntomas de ortostatismo

- Sí
- No

### Parte IV: Escala general de incapacidad

1. Independiente. Capaz de hacer sus tareas con mínima dificultad y sin sentirse limitado
2. Discreta dependencia, con ayuda en algunas tareas
3. Más dependiente, necesita ayuda para más de la mitad de las tareas y emplea mucho tiempo para hacerlas
4. Muy dependiente. Hace pocas cosas sólo y precisa mucha ayuda
5. Dependiente para todo o encamado

### ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

G. García Ribas, J. López Sendón y J. García de Yébenes

#### Concepto y características patogénicas

La enfermedad de Huntington (EH) es un trastorno neurodegenerativo de base genética que cursa con manifestaciones motoras, cognitivas y conductuales. Se estima una prevalencia de 4-10/100.000 habitantes. Cumple, por tanto, con la definición de enfermedad rara dada por la Unión Europea (1). Afecta a ambos sexos y a todos los grupos étnicos, con predominio del caucásico. Su curso clínico es crónico y lentamente progresivo, con una duración media de 20 años. La moda de edad de diagnóstico se sitúa en la tercera década. El inicio en el 90% de los casos se produce de forma muy gradual, con manifestaciones motoras de tipo coreiforme y alteraciones conductuales. El 10% de los casos presenta un inicio en la juventud (variante Westphal) con manifestaciones motoras rigidoacinélicas y deterioro cognitivo. La enfermedad tiene un patrón hereditario mendeliano autosómico dominante (MIM +143100). La alteración genética se localiza en *HTT*, gen de la huntingtina, anteriormente denominado *IT15* (*important transcript 15*), localizado en el brazo corto del cromosoma 4 (locus 4p16.3) (2). Patológicamente, se produce una expansión variable de tripletes citosina-adenina-guanina (CAG), que codifican poliglutaminas en la porción N-terminal de una proteína cuya función es parcialmente desconocida y que se denomina huntingtina. La expansión es patogénica, con penetrancia completa a partir de 39 tripletes. En sujetos normales, la cadena de poliglutaminas es menor de 30. Los sujetos con expansiones >30 y <35 tripletes, en principio y salvo casos excepcionales, no tienen síntomas, pero pueden tener descendientes en los que la mutación se haya expandido y lleguen a ser sintomáticos. Entre 36 y 39 tripletes, la penetrancia de la enfermedad es variable.

El número de tripletes CAG condiciona la gravedad de la enfermedad, expresada tanto por la edad de inicio como por la rapidez de progresión, pero existe un cierto grado de variabilidad, que puede deberse a genes moduladores o a fenómenos ambientales (3).

La función normal de la huntingtina y el mecanismo a través del cual se produce la muerte celular cuando la huntingtina muta se desconocen. La huntingtina mutada se deposita en agregados insolubles de tipo amiloide y se traslada del

# guía

citoplasma al núcleo, donde interfiere con los mecanismos de transcripción. Además, interfiere con la función mitocondrial y activa algunas vías apoptóticas (4).

Las células más afectadas son las neuronas espinosas de mediano y pequeño tamaño del estriado. Son células de proyección que liberan GABA, encefalinas, sustancia P y dinorfinas y que son pobres en sustancias antioxidantes y en enzimas reguladoras del calcio. Reciben muchas aferencias excitadoras glutamatérgicas de la corteza cerebral. Tienen una altísima actividad metabólica, de modo que degeneran sobre todo las neuronas que reciben mucha excitación y que presentan un alto consumo energético.

## Características clínicas

---

### Problemas motores

Entre los problemas motores (5), el más conocido es el corea, que se define con un movimiento anormal de carácter fluctuante y errático, de predominio distal, que puede suprimirse parcialmente de forma voluntaria, que se exacerba con el movimiento y con la ansiedad y que suele asociarse a impersistencia motora. Otro trastorno motor frecuente es la distonía, que se caracteriza por posturas o movimientos anormales de carácter persistente, que pueden afectar a la musculatura axial o a las extremidades, que se exacerba con el movimiento voluntario de los músculos involucrados y que mejora con la relajación y los estímulos sensitivos en la zona, tales como los gestos antagonistas. Aunque está poco reconocida, la EH se asocia casi siempre a una acinesia similar a la de los parkinsonismos, que puede persistir con el corea, pero que puede ponerse de manifiesto cuando se observa que los pacientes realizan una serie de actos sencillos, la pinza con los dedos índice y pulgar (*tapping*) o cuando se explora la rigidez. En consonancia con esto, los pacientes con EH tienen una extremada sensibilidad a los neurolépticos, de modo que cuando estos fármacos se utilizan para tratar el corea, pueden desarrollar parkinsonismo y tener un empeoramiento sintomático. A lo largo de la evolución de los pacientes con EH, prácticamente todos desarrollan ataxia, uno de los síntomas más difíciles de tratar. También tienen lugar otros movimientos anormales: son frecuentes todos los elementos del complejo de Gilles de la Tourette, tics motores simples y complejos, tics vocales, eco y coprolalia, conductas obsesivas y compulsivas, y un problema poco reconocido, las mioclonías, que pueden ocurrir sobre todo en sujetos jóvenes.



Se ha desarrollado una escala unificada para la valoración motora de la EH (6) (UHDRS), que permite cuantificar las alteraciones motoras y valorar la progresión de la enfermedad (Tabla 1).

TABLA 1. Subescala motora de la escala unificada de valoración de la EH (UHDRS).

#### Escala de evaluación motora para la enfermedad de Huntington

##### Seguimiento ocular (horizontal y vertical)

0 = completo (normal); 1 = movimiento sacádico; 2 = interrupciones/rango de movimiento completo; 3 = rango incompleto; 4 = no realiza seguimiento

##### Iniciación de las sacadas (horizontal y vertical)

0 = normal; 1 = solamente latencia aumentada; 2 = parpadeo suprimible o movimientos cefálicos suprimibles al iniciar; 3 = movimientos cefálicos no controlables; 4 = no puede iniciar sacadas

##### Velocidad de los movimientos sacádicos (horizontal y vertical)

0 = normal; 1 = lentitud leve; 2 = lentitud moderada; 3 = lentitud importante, rango de seguimiento completo; 4 = rango de seguimiento incompleto

##### Disartria

0 = normal; 1 = articulación imperfecta, sin necesidad de repetir; 2 = debe repetir palabras o frases para ser inteligibles; 3 = la mayoría incomprensible; 4 = anartria

##### Protrusión lingual

0 = puede mantener una protrusión lingual completa por 10 s; 1 = no puede mantener una protrusión lingual completa por 10 s; 2 = no puede mantener una protrusión lingual completa por 5 s; 3 = no puede realizar una protrusión completa; 4 = no puede protruir la lengua más allá de los labios

##### Golpeteo (*tapping*) digital (derecha e izquierda)

0 = normal ( $\geq 15/5$  s); 1 = lentitud leve, amplitud del movimiento reducida (11-14/5 s); 2 = lentitud moderada (7-10/5 s); 3 = afectación importante (3-6/5 s); 4 = no puede o apenas puede realizar movimientos repetitivos con los dedos (0-2/5 s)

##### Pronación/supinación alternante (derecha e izquierda)

0 = normal; 1 = lentitud leve y/o irregular; 2 = lentitud moderada e irregular; 3 = lentitud importante e irregular; 4 = no puede realizarlo

##### Secuencia manual de Luria (mano dominante)

0 =  $\geq 4$  en 10 s, sin pistas; 1 =  $< 4$  en 10 s, sin pistas; 2 =  $\geq 4$  en 10 s con pistas; 3 =  $< 4$  en 10 s con pistas; 4 = no puede realizarlo

##### Rigidez MMSS (derecha e izquierda)

0 = ausente; 1 = mínima o presente solo con activación; 2 = leve a moderada; 3 = intensa, sin limitación de la amplitud de movimiento; 4 = intensa con limitación del movimiento

(Continúa)

TABLA 1. Subescala motora de la escala unificada de valoración de la EH (UHDRS). (Continuación.)

**Bradicinesia corporal**

0 = normal; 1 = lentitud mínima (casi normal); 2 = leve pero clara lentitud; 3 = lentitud moderada, algún titubeo; 4 = lentitud marcada, pausa en el inicio del movimiento

**Distonía máxima (tronco, MSD, MSI, MID, MII)**

0 = ausente; 1 = leve/intermitente; 2 = leve/frecuente o moderada/intermitente; 3 = moderada/frecuente; 4 = marcada/prolongada

**Corea máximo (facial, orolingual/cuello, tronco, MSD, MSI, MID, MII)**

0 = ausente; 1 = leve/intermitente; 2 = leve/frecuente o moderado/intermitente; 3 = moderado/frecuente; 4 = marcado/prolongado

**Marcha**

0 = marcha normal, base de sustentación pequeña; 1 = amplitud de base de sustentación y/o lentitud de la marcha; 2 = amplitud de base y camina con dificultad; 3 = solamente camina con ayuda; 4 = no puede intentar caminar

**Marcha en tándem**

0 = normal al menos 10 pasos; 1 = 1 a 3 desviaciones de la línea recta; 2 = >3 desviaciones; 3 = no puede completarlo; 4 = no se puede intentar

**Retropulsión por empujón**

0 = normal; 1 = recupera espontáneamente la posición; 2 = se caería si no se le ayuda; 3 = tiende a caerse espontáneamente; 4 = no puede ponerse en bipedestación

**Puntuación**

Suma aritmética de las puntuaciones obtenidas para cada ítem. Puntuación máxima: 116 puntos.

## Alteraciones cognitivas

Los trastornos cognitivos no son característicos de las fases iniciales de la enfermedad, salvo en las formas juveniles (7). Muchos pacientes, a lo largo del periodo de evolución, se quejan de pérdida de memoria. No son infrecuentes los trastornos del contenido simbólico del lenguaje, aunque éste puede ser difícil de estudiar por la disartria. También es difícil evaluar las praxis cuando el trastorno motor avanza. Las alteraciones más importantes son las que se han caracterizado como déficits disejecutivos y problemas visoperceptivos. Entre los primeros hay que contar las dificultades para la realización de actos motores complejos, como la maniobra de Luria, los test de inhibición frontal y las pruebas de flui-



dez verbal. Entre los segundos hay que contar los problemas como el seguimiento de itinerarios (Trail Making Test).

## Trastornos psiquiátricos

Los problemas psiquiátricos son muy frecuentes en la EH tanto al comienzo como a lo largo de la evolución de la enfermedad (8). Muchos pacientes presentan depresión. El suicidio consumado acontece con una frecuencia de 0,5 a 1% pacientes/año. La irritabilidad, las conductas violentas e incluso los trastornos de personalidad de tipo antisocial tampoco son infrecuentes. La adicción al tabaco, el alcohol y el abuso de drogas no es infrecuente. Pero el trastorno psiquiátrico más frecuente es la apatía, un aplanamiento pasional que se asocia a indiferencia ante lo que ocurre en el entorno.

## Otras alteraciones

La enfermedad se acompaña de otra sintomatología no clásica, como la pérdida de peso. Los trastornos del sueño son también muy frecuentes, con disrupción del ritmo circadiano (insomnio nocturno y somnolencia diurna). También son frecuentes las manifestaciones autonómicas de hiperactividad simpática (diaforesis, midriasis, palpitaciones, tenesmo vesical), que podrían tener un origen central, ya que el sistema nervioso periférico no se ve afectado por la EH (9).

## Diagnóstico

El diagnóstico de un paciente con EH puede plantear cuatro supuestos. El primero de ellos es el que ocurre en un paciente con clínica compatible y con antecedentes familiares de esta enfermedad. En este caso el diagnóstico es sencillo y se limita a realizar el análisis molecular de la expansión de tripletes CAG en *HTT* y a valorar las posibles comorbilidades. No hay ninguna otra exploración complementaria que pueda modular el diagnóstico. Se puede realizar una prueba de neuroimagen siempre que los movimientos coreicos no interfieran en la adquisición de las imágenes.

En pacientes con expansiones mayores de 40, la sensibilidad y la especificidad son cercanas al 100% (10). Aun así, la técnica molecular no está estandarizada y presenta ciertas dificultades, por lo que es preferible que la determinación se

# guía

lleve a cabo en laboratorios con experiencia en esta patología. Se puede consultar la página del Sistema de Información sobre Enfermedades Raras en Español (SIERE, [http://iier.isciii.es/er/prg/er\\_bus5.asp?cod\\_enf=1309](http://iier.isciii.es/er/prg/er_bus5.asp?cod_enf=1309)), que incluye un listado de centros de especial interés en esta enfermedad. En un porcentaje muy pequeño de casos (1 a 4%) con una clínica de trastornos de movimiento y un patrón hereditario, el análisis molecular de la expansión CAG de *HTT* es negativo. Una vez comprobada la negatividad, se trataría de una fenocopia de la EH (11). De estos cuadros raros, el 97% quedará sin diagnóstico molecular y el 3% restante lo forma otra serie de enfermedades con causa genética conocida (Tabla 2). El corea familiar benigno, debido a mutaciones en el gen *TTF* (MIM #118700), es un cuadro de inicio infantil, que no debería confundirse con la EH (12).

El segundo supuesto ocurre cuando el paciente tiene una fenomenología clínica compatible en ausencia de datos familiares. Nuestro criterio es que en éste, lo mejor es ir directo al análisis molecular, dejando para los casos negativos otras determinaciones. Pero entendemos que por problemas logísticos puede ser razonable realizar una determinación simultánea de mutaciones en *HTT*, hormonas tiroideas, estudio inmunológico, frotis de sangre periférica para valorar acantocitosis y neuroimagen (11).

El tercer supuesto ocurre en los sujetos sin historia familiar y en los que a las manifestaciones coreicas se suman síntomas atípicos (parkinsonismo juvenil, epilepsia mioclónica, etc.) que requerirán un estudio exhaustivo para determinar la etiología (12).

El último supuesto tiene lugar en los sujetos asintomáticos, miembros de una familia con EH, que desean conocer si son portadores de la mutación. Este caso se llama “diagnóstico presintomático”. Este diagnóstico tiene dos aspectos, uno ético y otro técnico. El primero está regulado por una serie de normas internacionales (13) que básicamente consisten en que el diagnóstico se realice solo en personas mayores de edad, clínicamente sanas, por parte de un equipo multidisciplinar integrado por genetistas, neurólogos y psicólogos clínicos, que deben informar a los solicitantes de todos los aspectos de la enfermedad, las técnicas de tratamiento y de intervención y las repercusiones del diagnóstico. Es responsabilidad del psicólogo clínico determinar si el paciente está en condicio-



TABLA 2. Fenocopias de la EH.

	<b>Acrónimo y código MIM</b>	<b>Alteración genética</b>	<b>Características</b>
Enfermedad similar a la de Huntington 1	HDL1 [MIM #603218]	Inserción de octapéptidos en la proteína priónica codificada por <i>PRNP</i>	Enfermedad priónica familiar
Enfermedad similar a la de Huntington 2	HDL2 [MIM #606438]	Expansión de tripletes GTC/CAG en <i>JPH3</i> , que codifica la junctofilina	Restringida a población africana
Enfermedad similar a la de Huntington 3	HDL3 [MIM #604802]	Ligamiento al locus 4p15.3. Gen desconocido	Autosómica recesiva
Ataxia espino-cerebelosa 17	SCA17 [MIM #697136]	Expansión de tripletes CAA/CAG en <i>TBP</i> , que codifica una proteína de unión a TATA-box	Clínicamente muy parecida a la EH La forma más frecuente de fenocopia con análisis molecular positivo Neuroimagen con atrofia cerebelosa
Atrofia dentatorrubropalidoluisiana	DRPLA [MIM #125370]	Expansión tripletes CAG en el gen que codifica la atrofina-1	Crisis mioclónicas Neuroimagen con alteraciones de sustancia blanca y cerebelo
Corea-acantocitosis	CHAC [MIM #200150]	Mutación en <i>VPS13A</i> , que codifica la coreína	Distonía orofacial prominente con lesiones periorales
Neurodegeneración con acúmulos de hierro, asociada a la pantotenato cinasa	NBIA1 [MIM #234200]	Mutación en <i>PANK2</i> , que codifica la pantotenato cinasa	Autosómica recesiva Anomalías en neuroimagen

nes adecuadas para recibir la información o si necesita algún tipo de tratamiento. El paciente debe estar acompañado por una persona de su confianza durante todo el proceso. La tasa de personas que desean iniciar un proceso de diagnóstico presintomático es relativamente baja, entre el 5 y el 20% del total de individuos con riesgo (14). Aun así, las reacciones catastróficas tras la revelación del

análisis molecular son raras. En seguimientos a largo plazo, los niveles de ansiedad y tensión son similares entre portadores y no portadores y descienden significativamente respecto a los previos al proceso de diagnóstico (15).

### Recomendaciones

El diagnóstico clínico debe confirmarse con un diagnóstico genético, dada la gravedad del proceso y la accesibilidad de que disponemos en nuestro medio al procedimiento (buena práctica clínica). La gran mayoría de pacientes presenta un número elevado de repeticiones, por lo que la fiabilidad diagnóstica del análisis molecular es muy elevada (nivel de evidencia I, grado de recomendación B). Aun así, la metodología para la obtención del número de repeticiones de tripletes no está estandarizada, lo que puede provocar errores diagnósticos debidos una técnica inadecuada. Es recomendable que se realice en centros con experiencia en esta enfermedad (grado de recomendación C).

El diagnóstico presintomático debe realizarse por equipos multidisciplinares con un protocolo adecuado, siguiendo las recomendaciones de las guías de la Federación Mundial de Neurología (grado de recomendación A). Se debe asegurar un seguimiento reglado tanto de los casos con diagnóstico positivo como de aquellos con diagnóstico negativo (grado de recomendación A).

## Tratamiento

### Terapias erradicadoras de la enfermedad

Las técnicas de intervención genética de diagnóstico presintomático, diagnóstico prenatal y preimplantación (16) son las únicas que pueden modificar de manera efectiva la incidencia de la EH.

### Recomendaciones

El diagnóstico preimplantación permite reducir las posibilidades de transmisión de la enfermedad, aunque existe el riesgo de un diagnóstico erróneo. Debe realizarse según las Guías sobre ética del diagnóstico preimplantación (16) y la Ley de reproducción humana asistida (Ley 14/2006, de 26 de mayo).

El diagnóstico prenatal se debe realizar solamente si existe la voluntad de interrumpir el embarazo dentro de los supuestos y plazos que marca la ley.

### Neuroprotección

La neuroprotección frente a una enfermedad neurodegenerativa puede conseguirse de dos maneras: por casualidad o sobre unas bases racionales. La pri-



mera exige la intervención venturosa de la fortuna, la segunda, el conocimiento profundo de los mecanismos patogénicos. En la EH, hasta la actualidad, no hemos tenido ni lo uno ni lo otro. Y en lo que se refiere a los mecanismos patogénicos, se conocen una serie de efectos moleculares y celulares de la huntingtina, pero no sabemos cuáles de ellos son primarios y cuáles secundarios, por lo que es difícil diseñar estudios que tengan altas probabilidades de modificar el curso de la enfermedad.

Los fármacos que más se han utilizado como posibles agentes neuroprotectores en la EH pueden dividirse en las siguientes categorías:

- Inhibidores de la transmisión excitadora: lamotrigina (17), remacemida (18), baclofeno (19), riluzol (20).
- Potenciadores de la función mitocondrial: coenzima Q10 (21, 22), creatina (23-27), L-acetilcarnitina (28).
- Antioxidantes y atrapadores de radicales libres: ácidos lipoico (29) y taurodeoxicólico, idebenona (30), tocoferol.
- Inhibidores de caspasas: minociclina (31, 32)
- Promotores del BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*): paroxetina (33).
- Promotores de la autofagia: rapamicina (34), trealosa (35), verapamilo (36).
- Inhibidores de la agregación de la proteína mutada: cistamina (inhibidor de transglutaminasa) (37-39), geldanamicina (activador de la HSP90) (40).
- Inhibidores de los cambios de transcripción de genes mediante modificación de la actividad de las histonaacetilasas: butirato, fenilbutirato, suberoilanolida (SAHA) (41-43).

Todos estos compuestos han demostrado alguna utilidad en los modelos experimentales de EH y, sin embargo, ninguno de ellos ha servido hasta la fecha para curar o detener el proceso evolutivo de la enfermedad en los humanos. Las razones de esta discrepancia deben buscarse, además de las expuestas, en la fragilidad de los datos experimentales, que la mayor parte de las veces no evalúan variables de relevancia clínica, como el alargamiento de la supervivencia, sino otras menos importantes, como los cambios bioquímicos o histológicos (44).

## Recomendaciones

No hay evidencias de un efecto neuroprotector en la enfermedad de Huntington de ningún compuesto farmacológico (grado de recomendación A). En caso de indicarse algún fármaco para comorbilidades en un paciente determinado, los estudios experimentales pueden ser de utilidad en la elección terapéutica (grado de recomendación C).

## Tratamiento sintomático

A pesar de las numerosas comunicaciones sobre intervenciones terapéuticas sintomáticas en la EH, no se puede realizar ninguna recomendación basada en la evidencia, como se describe en una evaluación reciente de al menos 20 ensayos clínicos controlados (45). Hasta la fecha, no existe ningún tratamiento con indicación específica en la EH. Se ha puesto de manifiesto, además, una gran variabilidad en las prescripciones realizadas en la práctica clínica habitual en diversos centros europeos con especialización en la EH (46). Por ello, la necesidad de iniciar cualquier tratamiento farmacológico se debe considerar cuidadosamente.

Un principio importante a tener en cuenta es que la neurodegeneración produce cambios en la respuesta a los tratamientos a lo largo de la enfermedad, por lo que es importante reevaluar periódicamente el tratamiento y ser flexibles a la hora de realizar cambios en la medicación. Además, lo que inicialmente puede ser un síntoma incapacitante y susceptible de tratamiento puede mejorar y no precisar medicación con la progresión de la enfermedad.

Existe un protocolo de la colaboración Cochrane abierto para evaluar el tratamiento sintomático de la EH (47).

## Tratamiento sintomático de los trastornos motores

Hay escasa evidencia científica para el tratamiento médico de los síntomas motores de la EH. Los estudios realizados hasta la fecha son insuficientes para dar una recomendación clínica relevante y el tratamiento debe basarse en el sentido común más que en la evidencia científica de los estudios realizados hasta la fecha. Todo ello supone que la realización de los ensayos terapéuticos empíricos individuales sea práctica habitual en estos pacientes. Además, se debe



tener siempre presente la alta susceptibilidad de padecer efectos secundarios que presentan los pacientes con EH.

El tratamiento farmacológico de los trastornos del movimiento en la EH está dirigido a restaurar el balance de los neurotransmisores en los ganglios de la base y debe ser individualizado y dirigido hacia los síntomas más invalidantes. Por ello, es importante prestar especial atención a los efectos que el tratamiento de un síntoma de la enfermedad pueda tener sobre otros síntomas cardinales (por ejemplo, el tratamiento del corea puede empeorar el parkinsonismo o la distonía). Además, es útil considerar que un único tratamiento puede tener varias indicaciones dentro de un mismo paciente (p. ej., tratamiento del corea y de trastornos conductuales con neurolépticos).

### **Corea**

Los movimientos hipercinéticos de tipo coreiforme son los que más atención han recibido. Es el trastorno del movimiento más llamativo en las fases iniciales de la enfermedad, aunque no por ello es necesariamente el más invalidante. Inicialmente se debe considerar la retirada de todos los fármacos que puedan empeorar los movimientos discinéticos (agonistas dopaminérgicos, levodopa, amantadina). Posteriormente se debe valorar la posibilidad de iniciar un tratamiento farmacológico bajo la premisa de que la mayoría de los pacientes no son conscientes de los movimientos o no les molestan, por lo que sólo se deben tratar cuando interfieren con la marcha o producen un deterioro funcional o social significativo y siempre teniendo en cuenta la repercusión que los fármacos anticoréicos puedan tener en otros aspectos de la enfermedad (tanto motores como cognitivos). La tendencia de tratamiento es con fármacos antidopaminérgicos, bien neurolépticos, bien tetrabenazina.

### **Neurolépticos clásicos**

Es ampliamente aceptado que tienen un efecto anticoréico, pero no hay estudios recientes que demuestren su eficacia. Su uso prolongado y las dosis altas producen complicaciones como parkinsonismo, trastornos de la marcha, disfagia, apatía y disforia, lo cual limita su uso. Pueden acelerar el deterioro funcional y producir distonía tardía y parecen empeorar la gravedad de los síntomas distónicos. Deben suspenderse cuando se sospeche que el balance beneficio/riesgo es negativo. No se han comunicado casos de síndrome neuroléptico maligno en

pacientes con EH en tratamiento con neurolépticos clásicos. El uso de dosis bajas de haloperidol (entre 2 y 10 mg/día) ha demostrado eficacia en ensayos clínicos aleatorizados doble ciego frente a placebo (nivel de evidencia II) y pueden ser una opción adecuada para controlar el corea (45).

### Neurolépticos atípicos

La clozapina ha sido el único neuroléptico atípico que se ha probado mediante un estudio aleatorizado doble ciego (nivel de evidencia II), en el que se demostró frente a placebo un efecto anticoreico pobre y una alta incidencia de efectos secundarios (48). Además, el riesgo de leucopenia y la necesidad de monitorización hematológica lo convierten en un fármaco poco práctico para los pacientes con EH.

Estudios abiertos (nivel de evidencia IV) no demostraron mejoría del corea con dosis bajas de olanzapina (5 mg/día), pero las dosis mayores (30 mg/día) demostraron mejoría del corea, la disfunción bucolingual y la marcha (49). No obstante, se han descrito efectos secundarios importantes tales como discinesias tardías y crisis epilépticas.

Otros neurolépticos, como risperidona, quetiapina y ziprasidona, se han valorado positivamente en series de casos (nivel de evidencia IV) (50). En concreto, aunque no existen estudios clínicos que avalen su uso, se ha descrito mejoría en casos aislados con la risperidona en dosis desde 2 mg al día, si bien se han llegado a precisar dosis de hasta 6 mg al día para obtener mejoría del corea en otros casos.

La tetrabenazina produce una depleción selectiva de las monoaminas centrales mediante la unión reversible con el transportador tipo 2 de las monoaminas de las vesículas presinápticas. Ha demostrado utilidad para disminuir el corea relacionado con la EH y otras etiologías en ensayos clínicos aleatorizados doble ciego frente a placebo (nivel de evidencia I) (51). El tratamiento debe iniciarse en pacientes en los que el corea produzca una disminución sensible de la calidad de vida o un aumento considerable del nivel de dependencia. Presenta una ventana terapéutica estrecha y una gran variabilidad interindividual, por lo que se debe realizar una escalada lenta, aumentando la dosis hasta conseguir el efecto anticoreico deseado o hasta que aparezcan efectos secundarios no tolerables. Se debe comenzar con una dosis de 12,5 mg y aumentar progresivamente hasta



12,5 ó 25 mg, tres veces al día (máximo 200 mg/día). Los efectos secundarios importantes incluyen sedación, insomnio, ansiedad, parkinsonismo, disfagia, acatisia y depresión. Además, parece producir un aumento del riesgo de suicidio y de aparición de síndrome neuroléptico maligno, por lo que su uso es todavía controvertido. Comercializada como Nitoman<sup>®</sup> en Canadá y Xenazine<sup>®</sup> en algunos países de la Unión Europea y Nueva Zelanda, también está disponible en los EE.UU. como “fármaco huérfano”. En la actualidad, no está comercializado en España y debe solicitarse por el procedimiento de medicamentos extranjeros (<http://www.agemed.es/aplicaciones/medExtranjeros.htm>).

Otros fármacos que han mostrado efectos beneficiosos sobre los síntomas motores, pero con estudios de nivel de evidencia III o IV, son apomorfina en infusión continua (52), amantadina (53), levetiracetam (54) y clonazepam (45).

La necesidad del tratamiento del corea debe evaluarse periódicamente considerando que su gravedad tiende a disminuir e incluso llega a desaparecer en algunos casos a medida que progresa la enfermedad.

### ***Distonía***

La distonía suele producir más discapacidad que el corea y, por lo general, su tratamiento resulta difícil y ha sido ignorado en los estudios sobre la terapéutica de la EH. No hay ningún estudio cuyo objetivo principal haya sido demostrar la utilidad de un tratamiento para los síntomas distónicos de la EH. En los estudios en los que se ha usado la UHDRS como escala de valoración principal, no se ha observado mejoría en las puntuaciones de distonía con ningún fármaco. Se debe iniciar tratamiento farmacológico cuando la distonía produzca incapacidad o dolor. Una buena opción sería iniciar el tratamiento con benzodiacepinas de vida media larga, como el clonazepam o el diazepam (nivel de evidencia IV), que tienen como principales efectos secundarios la sedación y la dependencia. También se pueden probar otros relajantes musculares, como el baclofeno, o fármacos anticolinérgicos, como el trihexifenidilo o el biperideno (nivel de evidencia IV). La tetrabenazina tiene también ciertas propiedades antidistónicas (nivel de evidencia IV) (55).

### ***Parkinsonismo***

Aunque la bradicinesia es un síntoma cardinal de esta enfermedad, nunca ha sido objeto de un estudio farmacológico en la EH del adulto. La rigidez y la aci-

nesia son especialmente invalidantes en la variante de Westphal. Hay series de casos que describen mejoría con levodopa en dosis de hasta 1.000 mg/día y pramipexol (50). Se ha observado mejoría con amantadina en un caso clínico (53). Es importante recordar que estos fármacos pueden empeorar el corea.

### **Ataxia**

No existe ningún tratamiento específico recomendable para el tratamiento de la ataxia en la EH. El trastorno de la marcha que se produce disminuye significativamente la calidad de vida y aumenta el nivel de dependencia en los pacientes con EH. No obstante, es posible que los trastornos de la marcha sean secundarios al corea o la distonía y se pueda obtener un alivio temporal con el tratamiento farmacológico de estos síntomas.

### **Mioclónías**

Las mioclónías pueden llegar a ser invalidantes. En una serie de dos pacientes, el valproato resultó útil para su tratamiento (56). Ensayos terapéuticos con benzodiazepinas de larga vida media, como el diazepam o el clonazepam, pueden resultar útiles (nivel de evidencia IV).

### **Tratamiento sintomático de los síntomas cognitivos**

Los inhibidores de la acetilcolinesterasa no han resultado eficaces en la sintomatología cognitiva. Un estudio con donepezilo (nivel de evidencia II) (57) no mostró efectos sobre los síntomas cognitivos o motores. Otro estudio con seguimiento abierto a dos años (nivel de evidencia III) de rivastigmina halló una tendencia a la mejoría de los síntomas cognitivos y la discapacidad sin empeoramiento motor (58). Un estudio piloto (nivel de evidencia III) con memantina no constató beneficios cognitivos ni motores (59). En un caso aislado se observó mejoría con la administración de galantamina (nivel de evidencia IV) (60).

### **Tratamiento sintomático de los trastornos psiquiátricos**

La mayoría de los pacientes requieren tratamiento psicofarmacológico para el control de la conducta (Tabla 3) (8). El tratamiento de la depresión se realiza con fármacos antidepresivos, aunque la experiencia en concreto en la EH se limita a estudios piloto generalmente abiertos o a series de casos. La irritabilidad y los



TABLA 3. Terapéutica farmacológica para los síntomas psiquiátricos en la EH.

Clase terapéutica	Indicación	Fármacos y dosis recomendable	Comentarios
Inhibidores de la recaptación de monoaminas (ISRS/IRSN)	Depresión Irritabilidad Agresividad Ansiedad, obsesión	Paroxetina 20-40 mg/día Escitalopram 10-20 mg/día Sertralina 50-200 mg/día Fluoxetina 20-40 mg/día Venlafaxina 150-300 mg/día Milzazapina 15-30 mg/día	Se puede incrementar la dosis en casos de ansiedad o agresividad
Antidepresivos tricíclicos	Depresión Trastorno obsesivo compulsivo Insomnio	Amitriptilina 25-100 mg/día Trazodona 50-200 mg/día	El efecto anticolinérgico central puede coadyuvar en trastornos motores El efecto sedante puede ser útil La trazodona tiene un efecto antidepresivo leve pero es sedante
Benzodiazepinas	Ansiedad, agitación Supresión de movimientos nocturnos	Clonazepam 0,5-2 mg/día	Puede causar desinhibición paradójica Puede empeorar la apatía
Eutimizantes	Irritabilidad	Lamotrigina 100-200 mg/día	Uso como terapia coadyuvante de antidepresivos o neurolépticos
Neurolépticos atípicos	Depresión impulsividad Irritabilidad, agresividad, psicosis	Carbamazepina 300-600 mg/día Olanzapina 5-20 mg/día Quetiapina 50-200 mg/día Risperidona 3-6 mg/día Ziprasidona 40-160 mg/día	Para la irritabilidad y agresividad, iniciar con antidepresivos y asociar neurolépticos si la respuesta no es satisfactoria El incremento de peso producido por la olanzapina puede ser útil en pacientes con EH
Neurolépticos típicos	Agitación importante que requiere acción rápida	Haloperidol 2-10 mg/d	Puede empeorar los problemas motores, causar distalgia y caídas Puede causar acalasia y discinesia tardía

# guía

fenómenos agresivos se manejan con fármacos antidepresivos o neurolépticos preferentemente atípicos. Los eutimizantes se pueden emplear como tratamiento coadyuvante de antipsicóticos o antidepresivos. La ansiedad y los problemas de sueño pueden responder a antidepresivos tricíclicos o clonazepam. El modafinilo no ha mostrado efectos sobre la fatiga ni la cognición (61). La apatía no se ha investigado como parámetro de evaluación en estudios clínicos de la EH.

## Otros tratamientos sintomáticos

La pérdida progresiva de peso puede suponer un problema a medida que avanza la enfermedad y puede paliarse con alimentos de alto contenido energético. Los suplementos dietéticos que aumenten el aporte calórico y mantengan el estado nutricional de estos pacientes, sobre todo en fases intermedias de la enfermedad, son recomendables (62). La disfagia, la malnutrición y el riesgo de aspiración son problemas frecuentes a medida que progresa la enfermedad. El uso de espesantes, la administración de porciones pequeñas o dietas semiblandas, así como evitar elementos de distracción durante las comidas, pueden ser de ayuda. Es importante informar a los cuidadores de los riesgos de broncoaspiración y de las medidas encaminadas a prevenirla. La gastrostomía puede ser una opción, teniendo en consideración los factores éticos implicados.

No hay ensayos clínicos adecuados que permitan sustentar con evidencias el efecto de la fisioterapia y la rehabilitación, aunque datos preliminares sugieren unos resultados beneficiosos (nivel de evidencia IV) (63). Se deben indicar ejercicios de movilidad, en la medida de lo posible, y motivar al paciente para realizar actividades físicas desde el inicio de los síntomas, e incentivar la deambulación mientras sea posible, siempre teniendo en cuenta que el traumatismo craneoencefálico es una causa común de morbimortalidad en este grupo de pacientes. Las ayudas mecánicas a domicilio, tales como las barras de sujeción, y la retirada de obstáculos en el hogar son recomendables. El uso de la silla de ruedas puede ser una opción ineludible en las fases avanzadas.

La incontinencia es un problema frecuente en las fases finales de la enfermedad y generalmente esta causada por una hiperreflexia del músculo detrusor. La carbamazepina resultó útil en una serie de tres pacientes con dosis de 200 mg al día (nivel de evidencia IV) (64).



Hay una base científica de estudios experimentales en animales que apoyan la idea intuitiva de que un ambiente estimulante puede tener efectos modificadores de la enfermedad (65, 66). Por ello, se debe recomendar que las familias y los pacientes reciban asistencia para este tipo de ayudas.

### Recomendaciones

El tratamiento farmacológico de la EH se sustenta en pocas evidencias de primer nivel. No existe ningún fármaco que tenga una indicación formal en la EH. El tratamiento sintomático se hace por analogía de síntomas comunes a otras patologías más estudiadas (grado de recomendación C).

El tratamiento debe abarcar todos los síntomas de la EH, por lo que la politerapia suele ser habitual en estos pacientes. Puede requerir la intervención de varios profesionales (neurólogos, psiquiatras, psicólogos, fisioterapeutas, nutricionistas, rehabilitadores), por lo que debe tenderse a equipos multidisciplinares o a que el neurólogo asuma un papel coordinador en el esquema terapéutico.

El tratamiento farmacológico de los síntomas motores debe valorar la respuesta que se produce sobre la funcionalidad y sobre otros aspectos de la enfermedad. Debe irse ajustando a medida que un síntoma motor es más prominente que otro (grado de recomendación C).

No se han demostrado efectos beneficiosos de los fármacos utilizados para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer sobre los síntomas cognitivos asociados a la EH (grado de recomendación C).

No existen evidencias suficientes para guiar adecuadamente el tratamiento psicofarmacológico de los trastornos de la conducta asociados a la EH. El tratamiento está dirigido a paliar los síntomas psicológicos y de conducta utilizando fármacos que se adecuen al síntoma cardinal que el paciente presente a lo largo del seguimiento (grado de recomendación C). La vigilancia de los efectos secundarios, sobre todo en los dominios motores y cognitivos, debe realizarse de forma adecuada.

Las evidencias actuales son insuficientes para poder valorar la utilidad de la fisioterapia, logopedia o terapia ocupacional en el manejo de pacientes con EH (grado de recomendación C).

Hay una clara necesidad de ensayos de buena calidad que permitan a los clínicos utilizar la práctica basada en la evidencia como ayuda para la toma de decisiones clínicas.

### Ayudas en la Red

Red Europea de la enfermedad de Huntington: [www.euro-hd.net](http://www.euro-hd.net)

Asociación Corea de Huntington Española (ACHE): [www.informacion.e-huntington.org/](http://www.informacion.e-huntington.org/)

Federación de Enfermedades Raras: [www.feder.org.es/asociaciones](http://www.feder.org.es/asociaciones) ver.php?id=38

## Bibliografía

1. Avellaneda A, Izquierdo M, Torrent-Farnell J, Ramón JR. Enfermedades raras: enfermedades crónicas que requieren un nuevo enfoque sociosanitario. *An Sist Sanit Navar* 2007; 30: 177-190.
2. The Huntington's Disease Collaborative Research Group. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell* 1993; 72: 971-983.
3. Andresen JM, Gayan J, Cherny SS, Brocklebank D, Alkorta-Aranburu G, Addis EA, et al. Replication of twelve association studies for Huntington's disease residual age of onset in large Venezuelan kindreds. *J Med Genet* 2007; 44: 44-50.
4. Martín Aparicio E, Lucas JJ. Bases moleculares de la enfermedad de Huntington y posibles mecanismos patogénicos. *Rev Neurol* 2002; 35: 212-220.
5. Walker FO. Huntington's disease. *Lancet* 2007; 369 (9557): 218-228.
6. Unified Huntington's Disease Rating Scale: reliability and consistency. Huntington Study Group. *Mov Disord* 1996; 11: 136-142.
7. Paulsen JS, Conybeare RA. Cognitive changes in Huntington's disease. *Adv Neurol* 2005; 96: 209-225.
8. Anderson KE, Marshall FJ. Behavioral symptoms associated with Huntington's disease. *Adv Neurol* 2005; 96: 197-208.
9. Aziz NA, Swaab DF, Pijl H, Roos RA. Hypothalamic dysfunction and neuroendocrine and metabolic alterations in Huntington's disease: clinical consequences and therapeutic implications. *Rev Neurosci* 2007; 18: 223-251.
10. Kremer B, Goldberg P, Andrew SE, Theilmann J, Telenius H, Zeisler J, et al. A worldwide study of the Huntington's disease mutation: the sensitivity and specificity of measuring CAG repeats. *New Eng J Med* 1994; 330: 1401-1406.
11. Wild EJ, Tabrizi SJ. Huntington's disease phenocopy syndromes. *Curr Opin Neurol* 2007; 20: 681-687.
12. Wild EJ, Tabrizi SJ. The differential diagnosis of chorea. *Pract Neurol* 2007; 7: 360-373.
13. World Federation of Neurology: Research Committee. Research Group on Huntington's chorea. Ethical issues policy statement on Huntington's disease molecular genetics predictive test. *J Neurol Sci* 1989; 94: 327-332.
14. Ferrero M, Guerrero P. Confidencialidad. El caso de la enfermedad de Huntington. *Neurología* 2005; 1 (supl. 4): 18-29.



15. Decruyenaere M, Evers-Kiebooms G, Cloostermans T, Boogaerts A, Demyttenaere K, Dom R et al. Psychological distress in the 5-year period after predictive testing for Huntington's disease. *Eur J Hum Genet* 2003; 11: 30-38.
16. Decruyenaere M, Evers-Kiebooms G, Boogaerts A, Philippe K, Demyttenaere K, Dom R, et al. The complexity of reproductive decision-making in asymptomatic carriers of the Huntington mutation. *Eur J Hum Genet* 2007; 15: 453-462.
17. Kremer B, Clark CM, Almqvist EW, Raymond LA, Graf P, Jacova C, et al. Influence of lamotrigine on progression of early Huntington disease: a randomized clinical trial. *Neurology* 1999; 53: 1000-1011.
18. Kieburtz K, Feigin A, McDermott M, Como P, Abwender D, Zimmerman C, et al. A controlled trial of remacemide hydrochloride in Huntington's disease. *Mov Disord.* 1996; 11: 273-237.
19. Shoulson I, Odoroff C, Oakes D, Behr J, goldblatt D, Caine E et al. A controlled clinical trial of baclofen as protective therapy in early Huntington's disease. *Ann Neurol* 1989; 25: 252-259.
20. Landwehrmeyer GB, Dubois B, de Yebenes JG, Kremer B, Gaus W, Kraus PH et al.. Riluzole in Huntington's disease: a 3-year, randomized controlled study. *Ann Neurol* 2007; 62: 262-272.
21. Huntington Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of coenzyme Q10 and remacemide in Huntington's disease. *Neurology* 2001; 57: 397-404.
22. Smith KM, Matson S, Matson WR, Cormier K, Del Signore SJ, Hagerty SW, et al. Dose ranging and efficacy study of high-dose coenzyme Q10 formulations in Huntington's disease mice. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1762: 616-626.
23. Tabrizi SJ, Blamire AM, Manners DN, Rajagopalan B, Styles P, Schapira AH, et al. Creatine therapy for Huntington's disease: clinical and MRS findings in a 1-year pilot study. *Neurology* 2003; 61: 141-142.
24. Tabrizi SJ, Blamire AM, Manners DN, Rajagopalan B, Styles P, Schapira AH, et al. High-dose creatine therapy for Huntington disease: a 2-year clinical and MRS study. *Neurology* 2005; 64: 1655-1656.
25. Verbessem P, Lemiere J, Eijnde BO, Swinnen S, Vanhees L, Van Leemputte M, et al. Creatine supplementation in Huntington's disease: a placebo-controlled pilot trial. *Neurology* 2003; 61: 925-930.
26. Bender A, Auer DP, Merl T, Reilmann R, Saemann P, Yassouridis A, et al. Creatine supplementation lowers brain glutamate levels in Huntington's disease. *J Neurol* 2005; 252: 36-41.

27. Hersch SM, Gevorkian S, Marder K, Moskowitz C, Feigin A, Cox M, et al. Creatine in Huntington disease is safe, tolerable, bioavailable in brain and reduces serum 8OH2'dG. *Neurology* 2006; 66: 250-252.
28. Goety CG, Tanner CM, Cohen JA, Thelen JA, Carroll VS, Klawans HL, et al. L-acetyl-carnitine in Huntington's disease: double-blind placebo controlled crossover study of drug effects on movement disorder and dementia. *Mov Disord* 1990; 5: 263-265.
29. Andreassen OA, Ferrante RJ, Dedeoglu A, Beal MF. Lipoic acid improves survival in transgenic mouse models of Huntington's disease. *Neuroreport* 2001; 12: 3371-3373.
30. Ranen NG, Peyser CE, Coyle JT, Bylsma FW, Sherr M, Day L, et al. A controlled trial of idebenone in Huntington's disease. *Mov Disord* 1996; 11: 549-554.
31. Bonelli RM, Hödl AK, Hofmann P, Kapfhammer HP. Neuroprotection in Huntington's disease: a 2-year study on minocycline. *Int Clin Psychopharmacol* 2004; 19: 337-342.
32. Reynolds N. Revisiting safety of minocycline as neuroprotection in Huntington's disease. *Mov Disord* 2007; 22: 292.
33. Duan W, Guo Z, Jiang H, Ladenheim B, Xu X, Cadet JL, et al. Paroxetine retards disease onset and progression in Huntington mutant mice. *Ann Neurol* 2004; 55: 590-594.
34. Sarkar S, Krishna G, Imarisio S, Saiki S, O'Kane CJ, Rubinsztein DC. A rational mechanism for combination treatment of Huntington's disease using lithium and rapamycin. *Hum Mol Genet* 2008; 17: 170-178.
35. Sarkar S, Davies JE, Huang Z, Tunnacliffe A, Rubinsztein DC. Trehalose, a novel mTOR-independent autophagy enhancer, accelerates the clearance of mutant huntingtin and alpha-synuclein. *J Biol Chem* 2007; 282: 5641-5652.
36. Bahro M, Pfeifer U. Short-term stimulation by propranolol and verapamil of cardiac cellular autophagy. *J Mol Cell Cardiol* 1987; 19: 1169-1178.
37. Borrell-Pagès M, Canals JM, Cordelières FP, Parker JA, Pineda JR, Grange G, et al. Cystamine and cysteamine increase brain levels of BDNF in Huntington disease via HSJ1b and transglutaminase. *J Clin Invest* 2006; 116: 1410-1424.
38. Mao Z, Choo YS, Lesort M. Cystamine and cysteamine prevent 3-NP-induced mitochondrial depolarization of Huntington's disease knock-in striatal cells. *Eur J Neurosci* 2006; 23: 1701-1710.
39. Dubinsky R, Gray C. CYTE-I-HD: Phase I dose finding and tolerability study of cysteamine (Cystagon) in Huntington's disease. *Mov Disord* 2006; 21: 530-533.



40. Sittler A, Lurz R, Lueder G, Priller J, Lehrach H, Hayer-Hartl MK, et al. Geldanamycin activates a heat shock response and inhibits huntingtin aggregation in a cell culture model of Huntington's disease. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 1307-1315.
41. Hay DG, Sathasivam K, Tobaben S, Stahl B, Marber M, Mestril R, et al. Progressive decrease in chaperone protein levels in a mouse model of Huntington's disease and induction of stress proteins as a therapeutic approach. *Hum Mol Genet* 2004; 13: 1389-1405.
42. Boutell JM, Thomas P, Neal JW, Weston VJ, Duce J, Harper PS, et al. Aberrant interactions of transcriptional repressor proteins with the Huntington's disease gene product, huntingtin. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 1647-1655.
43. Igarashi S, Morita H, Bennett KM, Tanaka Y, Engelender S, Peters MF, et al. Inducible PC12 cell model of Huntington's disease shows toxicity and decreased histone acetylation. *Neuroreport* 2003; 14: 565-568.
44. Bates GP, Hockly E. Experimental therapeutics in Huntington's disease: are models useful for therapeutic trials? *Curr Opin Neurol* 2003; 16: 465-470.
45. Bonelli R, Wenning G. Pharmacological management of Huntington's disease: an evidence-based review. *Curr Pharm Des* 2006; 12: 2701-2720.
46. Priller J, Ecker D, Landwehrmeyer B, EHDN Working Group 'Symptomatic Treatment'. A Review of the Use of Concomitant Medication for Huntington's Disease in Europe Between 2004 and 2007 Based on the European HD REGISTRY. *Neurotherapeutics* 2008; 5: 375.
47. Mestre T, Coelho MM, Costa J, Ferreira J, Rosa M, Sampaio C. Therapeutic interventions for disease progression in Huntington's disease. (Protocol) *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 2. Art. No.: CD006455. DOI: 10.1002/14651858.CD006455.
48. Van Vugt JP, Siesling S, Vergeer M, Van d Velde EA, Roos RA. Clozapine versus placebo in Huntington's disease: a double blind randomised comparative study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63: 35-39.
49. Paleacu D, Anca M, Giladi N. Olanzapine in Huntington's disease. *Acta Neurol Scand* 2002; 105: 441-444.
50. Phillips W, Shannon KM, Barker RA. The current clinical management of Huntington's disease. *Mov Disord* 2008; 23: 1491-1504.
51. Savani A, Login I, Marshall F, Fahn S, Clarence-Smith K. Tetrabenazine as antichorea therapy in Huntington disease: a randomized controlled trial. *Neurology* 2007; 68: 797.

52. Vitale C, Marconi S, Di Maio L, De Michele G, Longo K, Bonavita V, et al. Short-term continuous infusion of apomorphine hydrochloride for treatment of Huntington's chorea: A double blind, randomized cross-over trial. *Mov Disord* 2007; 22: 2359-2364.
53. Verhagen Metman L, Morris M, Farmer C, Gillespie M, Mosby K, Wu J, et al. Huntington's disease a randomized, controlled trial using the NMDA-antagonist amantadine. *Neurology* 2002; 59: 694-699.
54. De Tommaso M, Di Fruscolo O, Scirucchio V, Specchio N, Cormio C, De Caro MF, et al. Efficacy of levetiracetam in Huntington disease. *Clin Neuropharmacol.* 2005; 28: 280-284.
55. Paleacu D, Giladi N, Moore O, Stern A, Honigman S, Badarny S. Tetrabenazine treatment in movement disorders. *Clin Neuropharmacol* 2004; 27: 230-233.
56. Vogel CM, Drury I, Terry LC, Young AB. Myoclonus in adult Huntington's disease. *Ann Neurol* 1991; 29: 213-215.
57. Cubo E, Shannon KM, Tracy D, Jaglin JA, Bernard BA, Wu J, et al. Effect of donepezil on motor and cognitive function in Huntington disease. *Neurology* 2006; 67: 1268-1271.
58. De Tommaso M, Difruscolo O, Scirucchio V, Specchio N, Livrea P. Two years' follow-up of rivastigmine treatment in Huntington disease. *Clin Neuropharmacol* 2007; 30: 43-46.
59. Ondo WG, Mejia NI, Hunter CB. A pilot study of the clinical efficacy and safety of memantine for Huntington's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2007; 13: 453-454.
60. Petrikis P, Andreou C, Piachas A, Bozikas VP, Karavatos A. Treatment of Huntington's disease with galantamine. *Int Clin Psychopharmacol* 2004; 19: 49-50.
61. Blackwell AD, Paterson NS, Barker RA, Robbins TW, Sahakian BJ. The effects of modafinil on mood and cognition in Huntington's disease. *Psychopharmacology (Berl)* 2008; 199: 29-36.
62. Djousse L, Knowlton B, Cupples L, Marder K, Shoulson I, et al. Weight loss in early stage of Huntington's disease. *Neurology* 2002; 59: 1325-1330.
63. Bilney B, Morris M, Perry A. Effectiveness of physiotherapy, occupational therapy, and speech pathology for people with Huntington's disease: a systematic review. *Neurorehabil Neural Repair* 2003; 17: 12.
64. Cochen V, Degos J, Bachoud-Levi A. Efficiency of carbamazepine in the treatment of micturitional disturbances in Huntington disease. *Neurology* 2000; 55: 1934.



65. Van Dellen A, Blakemore C, Deacon R, York D, Hannan A. Delaying the onset of Huntington's in mice. *Nature* 2000; 404: 721-722.
66. Hockly E, Cordery P, Woodman B, Mahal A, Van Dellen A, Blakemore C, et al. Environmental enrichment slows disease progression in R6/2 Huntington's disease mice. *Ann Neurol* 2002; 51: 235-242.

# ENFERMEDADES PRIÓNICAS

A. Jiménez Huete, P. Guardado Santervás y M. Valentí Soler

## Introducción

Las enfermedades priónicas o encefalopatías espongiformes transmisibles (EET) son un conjunto de procesos neurodegenerativos que afectan a los seres humanos y los animales y se caracterizan por la acumulación de isoformas patológicas de la proteína priónica (PrP) (1-4). Sus manifestaciones clínicas incluyen una combinación variable de demencia, ataxia, mioclonías y signos piramidales y extrapiramidales. Los hallazgos anatomopatológicos consisten en una tríada clásica de pérdida neuronal, gliosis y espongiosis, acompañada en ocasiones de amiloidosis. En conjunto, se trata de procesos infrecuentes y para los cuales no existe un tratamiento eficaz. No obstante, por su gravedad y sus posibilidades de transmisión, representan un problema de salud pública.

## Etiopatogenia

La **proteína priónica normal** o celular (PrP<sup>C</sup>) es una glucoproteína de membrana de 35 kDa cuya función se ha relacionado, entre otros procesos, con la plasticidad sináptica, los sistemas de señalización celular, el metabolismo del cobre y el procesamiento de la proteína precursora del amiloide (APP) (5-8).

La **teoría etiopatogénica** dominante establece que el patógeno en las enfermedades priónicas está constituido de forma predominante, si no única, por una isoforma patológica de la proteína priónica, denominada PrP<sup>Sc</sup> (*Scrapie*) (9-12). PrP<sup>C</sup> y PrP<sup>Sc</sup> se diferencian fundamentalmente en su estructura secundaria, de modo que PrP<sup>Sc</sup> tiene mayor contenido en estructura de hoja plegada  $\beta$ . La extensión de la enfermedad se produciría por la progresiva conversión de la PrP<sup>C</sup> del huésped en PrP<sup>Sc</sup>. Las rutas de acceso al sistema nervioso central varían dependiendo de la cepa, el huésped y la vía de inoculación (13-15). En las formas exógenas, el acceso posiblemente se realiza a través del sistema nervioso periférico, con o sin la participación del sistema linfóide. El mecanismo final que produce la pérdida neuronal depende de una activación de apoptosis (9-12, 16).

Las enfermedades priónicas pueden presentarse de forma familiar, esporádica o adquirida (1-4).

Las **EET familiares** o genéticamente determinadas son el resultado de mutaciones en el gen de la proteína priónica (*PRNP*), que se localiza en el brazo corto del cromosoma 20. Las mutaciones de *PRNP* facilitarían el cambio conformacional de Pr<sup>Pc</sup> a Pr<sup>PSc</sup>. El gen *PRNP* también contiene una serie de polimorfismos que pueden influir en la expresión fenotípica o la susceptibilidad a estas enfermedades. El polimorfismo más importante en los humanos origina un cambio de metionina a valina en posición 129 (M129V).

El origen de las **EET esporádicas** es incierto. Las hipótesis propuestas incluyen mutaciones somáticas, exposiciones ambientales desconocidas o fenómenos aleatorios de conversión espontánea.

En las **EET adquiridas** el material exógeno actuaría como núcleo desencadenante del proceso de conversión. La eficiencia de la transmisión es mayor cuando el huésped y el donante pertenecen a la misma especie. No obstante, esta “barrera de especies” es relativa, tal y como se ha demostrado con la transmisión de la cepa causante de la encefalopatía espongiforme bovina a los seres humanos, que ha originado la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

Las isoformas de Pr<sup>PSc</sup> presentes en las diferentes EET se consideran **cepas** distintas (17). El método más sencillo para caracterizarlas consiste en el análisis por inmunoblot (Western blot) de los fragmentos de Pr<sup>PSc</sup> resistentes a proteinasa K.

## Descripción de los principales síndromes clinicopatológicos

La posibilidad de una enfermedad priónica debería tenerse en cuenta ante cualquier cuadro neurológico progresivo de diagnóstico incierto.

### Clasificación de las encefalopatías espongiformes transmisibles

Tradicionalmente, las enfermedades priónicas humanas se han clasificado utilizando una combinación de criterios etiológicos, clínicos y anatomopatológicos (18). Las **EET esporádicas** (85% de los casos) incluyen la ECJ esporádica y el insomnio letal esporádico. Las **EET familiares** (10-15% de los casos) comprenden la ECJ familiar, el insomnio letal familiar y la enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker. Las **EET adquiridas** (<5% de los casos) son el kuru, la ECJ iatrogénica y la ECJ variante.



En los últimos años se han producido importantes avances en las técnicas genéticas y bioquímicas, lo que ha permitido diagnosticar numerosos casos atípicos y refinar la clasificación de los síndromes clásicos en función de **criterios moleculares** (19-22).

## **Encefalopatías espongiiformes transmisibles esporádicas**

### ***Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica***

El término *enfermedad de Creutzfeldt-Jakob* se acuñó en 1922, haciendo referencia a una serie de casos descritos por los neurólogos alemanes H.G. Creutzfeldt y A.M. Jakob, varios de ellos discutibles según los criterios actuales (19). La ECJ es la enfermedad priónica más frecuente. Aparece en todo el mundo con una incidencia de 0,5 a 1,5 casos por millón de habitantes y año (19).

El **cuadro clínico clásico** o forma mioclónica consta de las siguientes fases:

La *fase prodrómica*, observada en el 25% de los pacientes, puede iniciarse semanas o meses antes del comienzo del deterioro cognitivo. En este periodo los sujetos refieren síntomas inespecíficos, como malestar general, insomnio, anorexia, bulimia o disminución de la libido.

La *fase de inicio* se caracteriza por una serie de alteraciones cognitivas (pérdida de memoria, falta de concentración, dificultad para resolver problemas), conductuales (apatía, paranoia, conductas inadecuadas) o afectivas (depresión, labilidad emocional). Algunos pacientes debutan con episodios de desorientación y alucinaciones. Aunque el comienzo suele ser gradual, el 15% de los casos se inicia de forma abrupta o pseudoictal. En esta fase también son frecuentes las manifestaciones visuales (agnosia visual, visión borrosa, diplopía, déficit campimétrico) y cerebelosas (ataxia de la marcha y las extremidades, disartria).

En la *fase de estado* los pacientes llegan a sufrir una demencia severa, los síntomas visuales pueden evolucionar a ceguera cortical y la ataxia cerebelosa suele asociarse a otras alteraciones motoras, tales como mioclonías, discinesias y signos piramidales y extrapiramidales. Las mioclonías aparecen en el 70% de los pacientes, sobre todo en las fases avanzadas de la enfermedad, y se desencadenan con facilidad ante estímulos inesperados (por ejemplo, ruidos). Algunos pacientes presentan crisis epilépticas o signos de motoneurona inferior.

La *fase final* se caracteriza por mutismo acinético. El fallecimiento suele producirse en un plazo inferior a un año a consecuencia de infecciones intercurrentes. En general, el curso clínico es progresivo. En ocasiones se aprecian periodos de deterioro acelerado que alternan con periodos de meseta.

En la actualidad pueden diferenciarse varios **subtipos de ECJe** (enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica) atendiendo a criterios moleculares. Se han descrito varios sistemas de clasificación que presentan ligeras diferencias entre sí (17,19-24). Las formas clásica y visual (variante de Heidenhain) de ECJe corresponden al subtipo 1 de Gambetti (MM1 y MV1: polimorfismo 129 MM o MV y PrP<sup>Sc</sup> tipo 1). La forma atáxica corresponde a los subtipos 2 (VV2) y 3 (MV2). El subtipo 4 (MM2) suele debutar con deterioro cognitivo y afasia. El subtipo 5 (VV1) se comporta al inicio como una degeneración frontotemporal.

### ***Insomnio letal esporádico***

El insomnio letal esporádico representa el 2% de las EET esporádicas. La edad media al inicio es de 50 años y la supervivencia media es de 24 meses. El cuadro clínico corresponde a la variante talámica de ECJe (MM2), caracterizada por insomnio, ataxia, deterioro cognitivo y alteraciones visuales. Con el avance de la enfermedad, los pacientes suelen presentar mioclonías, temblor y signos piramidales. La anatomía patológica evidencia gliosis y pérdida neuronal en los núcleos talámicos dorsomedial y ventral anterior y los núcleos olivares inferiores. Habitualmente no se detecta degeneración espongiiforme.

### ***Encefalopatías espongiiformes transmisibles emergentes***

Recientemente se han descrito varias EET esporádicas que no encajan dentro de los cuadros conocidos (25-27). Resulta especialmente interesante una enfermedad priónica sensible a las proteasas (26).

### ***Encefalopatías espongiiformes transmisibles familiares***

Las enfermedades priónicas familiares representan entre el 10 y el 15% de todas las EET (19, 28-31). Hasta la fecha se han hallado alrededor de 40 mutaciones patogénicas en *PRNP*, causantes todas ellas de cuadros con herencia autosómica dominante. Las mutaciones incluyen: 1) sustituciones aisladas que originan el cambio de un aminoácido por otro, 2) sustituciones aisladas que originan señales de *stop* prematuras (posiciones 145 y 160) y 3) inserciones de una a nueve repeticiones de 8 aminoácidos en el segmento 51 a 91.



### ***Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob familiar***

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob familiar (ECJf) representa el 15% de todos los casos de ECJ (19, 28, 29). La forma más frecuente es la asociada a la mutación E200K, causante de la elevada incidencia de ECJ en algunos grupos étnicos (por ejemplo, judíos sefardíes). El cuadro clínico es indistinguible de la ECJe, excepto por su inicio más temprano. Las mutaciones R208H y V210I, cursan con un cuadro clínico similar. Estas tres mutaciones tienen una penetrancia del 50%, lo que las distingue de las restantes mutaciones, que presentan una penetrancia muy elevada o completa (inserciones de 2 a 7 repeticiones, D178N-129V, V180I, T183A, E196K, V203I, E211Q, M232R).

### ***Enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker***

Los primeros casos de enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker se describieron en 1928 y 1936 (30, 31). La mutación más frecuente en estas familias es la P102L. Posteriormente se han descrito cuadros similares asociados a otras mutaciones (inserciones de 8 ó 9 repeticiones, P105L, A117V, G131V, Q160Stop, H187R, F198S, D202N, Q212P, Q217R).

La clínica suele comenzar en la tercera o cuarta década de la vida y se caracteriza por un síndrome atáxico cerebeloso crónico al que se asocian más tarde las alteraciones cognitivas y los signos piramidales y extrapiramidales. En algunas familias predominan los signos de parkinsonismo. Las mioclonías son relativamente poco frecuentes.

La anatomía patológica se caracteriza por la presencia de abundantes placas amiloides, incluyendo un tipo de placas multicéntricas propio de este trastorno.

### ***Insomnio letal familiar***

El insomnio letal familiar se incluyó entre las EET en el año 1992 y se debe a la mutación D178N-129M (19, 28, 29). En el insomnio letal familiar, la mutación D178N se localiza en un alelo que codifica metionina en el codón 129, mientras que si dicho alelo codifica valina, el cuadro resultante corresponde a una ECJf. Los síntomas suelen iniciarse entre los 40 y 50 años y la supervivencia media es de 12-16 meses. La clínica y la anatomía patológica son similares a la forma esporádica.

## **Encefalopatías espongiformes transmisibles adquiridas**

### ***Kuru***

El kuru se limita a la región de Okapa, en las tierras altas de Papúa Nueva Guinea (32). En la actualidad está prácticamente erradicado.

El periodo medio de incubación es de 12 años, con un rango que oscila entre 4,5 y 40 años. El cuadro clínico está dominado por un síndrome cerebeloso progresivo. Algunos sujetos asocian coreoatetosis u otras discinesias. La supervivencia oscila entre 6 y 36 meses. El hallazgo anatomopatológico característico es la placa tipo kuru o unicéntrica, que consiste en una acumulación compacta de PrP localizada en la capa granular del cerebelo.

### ***Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob iatrogénica***

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob iatrogénica (ECJi) (32, 33) representa menos del 5% de las EET y se ha descrito en relación con: 1) trasplantes de córnea, injertos de duramadre u otros implantes, 2) uso de la hormona de crecimiento o gonadotropinas derivadas de hipófisis humanas y 3) exposición a instrumental neuroquirúrgico o electrodos profundos.

La latencia entre la exposición y la presentación clínica depende en gran medida de la vía de inoculación. En los casos de inoculación cerebral directa (instrumental neuroquirúrgico, electrodos profundos), la latencia se estima en meses y el cuadro clínico es similar a una ECJe clásica. En los casos asociados a injertos de duramadre, la latencia oscila entre varios meses y más de 10 años, y el cuadro clínico puede ser similar a una ECJe o comenzar con síntomas cerebelosos o visuales. En los casos de inoculación periférica (hormona de crecimiento, gonadotropinas) la latencia varía desde menos de 5 años hasta más de 30. El primer caso asociado a hormona de crecimiento se describió en 1985. Desde entonces solo se emplea hormona de crecimiento recombinante. Hasta la fecha se han producido alrededor de 200 fallecimientos por esta causa. El 94% de estos pacientes comenzó con ataxia y el 82% sufrió mioclonías.

### ***Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob variante***

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob variante (ECJv) se describió en 1996 en el Reino Unido a partir de la identificación de una serie de casos de ECJ con características atípicas (34). Los estudios posteriores han confirmado que se trata de una



nueva EET (35, 36), atribuida al consumo de carne de ganado vacuno afectado por EEB (37). Recientemente se ha observado que también es posible la transmisión entre humanos por la sangre (ver apartado “Riesgo de transmisión”).

Hasta hoy se han diagnosticado alrededor de 200 casos de ECJv (38). La mayor parte se concentra en el Reino Unido, pero se han dado casos aislados en muchos países, incluyendo España (tres casos confirmados hasta agosto de 2008). La epidemia de ECJv alcanzó su pico de incidencia en 1999. Desde la entrada en vigor de una serie de medidas dirigidas a evitar el acceso del material contaminado a la cadena alimentaria se ha observado una drástica disminución de su incidencia.

Hasta el momento, todos los casos de ECJv se han producido en homocigotos 129 MM, pero no se descarta la aparición de casos tardíos o atípicos en los sujetos con genotipos 129 MV o VV. De hecho, se han encontrado depósitos de PrP<sup>Sc</sup> en el tejido linfoide de tres individuos asintomáticos con estos genotipos (39, 40).

La media de edad de inicio de la ECJv es de 29 años y la supervivencia media es de 13 meses (32, 34, 35). La latencia estimada desde la exposición al comienzo del cuadro clínico es de 10 a 15 años, excepto en los casos adquiridos por vía hemática, en los que se reduce a 5 a 7 años. El cuadro clínico suele comenzar con síntomas psiquiátricos (ansiedad, irritabilidad, disforia, apatía, retraimiento), aunque algunos pacientes consultan por dolor, síntomas sensitivos o pérdida de memoria. Con el avance de la enfermedad, los pacientes pueden tener ideas delirantes y alucinaciones visuales. Al los 6 meses, la exploración suele mostrar signos neurológicos definidos, como ataxia, deterioro cognitivo o movimientos involuntarios de tipo mioclónico, coreiforme o distónico.

La anatomía patológica muestra una encefalopatía espongiiforme con abundantes depósitos de PrP, incluyendo múltiples placas floridas, otras placas de PrP y depósitos amorfos pericelulares y perivasculares, especialmente prominentes en la capa molecular del cerebelo (36).

## Exploraciones complementarias

### Análisis de sangre

Los análisis de sangre no muestran cambios significativos, excepto una leve alteración de las enzimas hepáticas en un tercio de los casos de ECJe o ECJv (1-

4, 41). No obstante, resultan esenciales para realizar un diagnóstico diferencial apropiado. Una batería razonable podría ser la siguiente: hemograma, VSG, coagulación, bioquímica, amonio, lactato, piruvato, vitamina B<sub>12</sub>, ácido fólico, tóxicos, metales pesados, hormonas tiroideas, anticuerpos antitiroideos, anticuerpos antineuronales, marcadores tumorales, ANA, ENA, ANCA, factor reumatoide, proteína C reactiva, complemento, ECA y estudios microbiológicos (VIH, *Treponema pallidum*, *Borrelia burgdorferi*, *Brucella*).

### Análisis del líquido cefalorraquídeo

Los **análisis convencionales** del LCR no muestran alteraciones significativas, excepto una leve hiperproteorraquia (<100 mg/dl) en el 10% de los casos (1-4, 41). De forma excepcional se han descrito casos con bandas oligoclonales o pleocitosis leve (7-20/mm<sup>3</sup>). Las determinaciones habituales en este contexto incluyen: recuento celular, citología, glucosa, proteínas totales, índice de IgG, bandas oligoclonales y estudios microbiológicos (cultivos de bacterias, micobacterias y hongos, VDRL, serologías a *B. burgdorferi* y *Brucella* y PCR para virus del grupo herpes y *Tropheryma whipplei*).

La detección de **proteína 14-3-3** en LCR es una de las herramientas básicas para el diagnóstico de las EET (nivel de evidencia I) (42-59). Habitualmente se realiza por medio de una técnica cualitativa tipo inmunoblot. La prueba refleja un estado de destrucción neuronal rápida y, por tanto, puede resultar positiva en una variedad de procesos (ictus, encefalitis víricas, encefalitis de Hashimoto, síndromes paraneoplásicos, tumores cerebrales, meningitis carcinomatosas, encefalopatía hipóxica, intoxicación por barbitúricos, degeneración corticobasal). En estos casos los datos clínicos y paraclínicos convencionales suelen indicar el diagnóstico correcto.

Las cifras de sensibilidad y especificidad de la prueba para el diagnóstico de ECJe oscilan entre el 88 y el 97% y el 84 y el 100%, respectivamente (1). Los parámetros dependen en gran medida de la EET en particular: su rendimiento es máximo en las formas clásicas de ECJe (sensibilidad del 95% en el subtipo MM1), pero disminuye significativamente en las formas atípicas de ECJe (sensibilidad del 65% en el subtipo MV2), la ECJf (sensibilidad del 62%) y otras EET (1, 45, 49). La detección de 14-3-3 puede resultar negativa en las fases iniciales de la enfermedad y hacerse positiva en las fases posteriores (44). La prueba tiene su mayor utilidad cuando los resultados concuerdan con la sospecha clínica, con-



siguiendo en estos casos incrementar las razones de verosimilitud en comparación con los datos clínicos aislados (46).

El análisis de 14-3-3 está disponible de forma habitual en varios laboratorios de nuestro país, incluyendo el Centro Nacional de Microbiología del Instituto de Salud Carlos III. Las condiciones de envío se pueden consultar en [http://www.isciii.es/htdocs/centros/microbiologia/unidades/micro\\_unidad\\_encefalopatias.jsp](http://www.isciii.es/htdocs/centros/microbiologia/unidades/micro_unidad_encefalopatias.jsp). La contaminación hemática del LCR origina falsos positivos, lo que invalida la prueba.

Las determinaciones de **tau**, **S100b** y **enolasa neuronal específica** en LCR presentan unos parámetros de eficiencia ligeramente inferiores a los de la 14-3-3 (nivel de evidencia II) (45, 51, 56, 60-63) y su disponibilidad en nuestro medio es menor.

La **combinación de biomarcadores** puede mejorar los resultados de los análisis individuales (nivel de evidencia II) (45, 47). Aun así, la sensibilidad de estas técnicas para el diagnóstico de ECJv es baja (25 al 60%) (45).

### **Análisis de PRNP**

El análisis de *PRNP* permite identificar las mutaciones patogénicas y los polimorfismos (especialmente en el codón 129), lo que tiene una doble utilidad clínica y epidemiológica (28, 29). La secuenciación de este gen puede estar justificada en todos los casos de EET, incluso en ausencia de historia familiar (nivel de evidencia II) (29). En un estudio europeo reciente, el porcentaje de EET de origen genético con historia familiar negativa osciló entre el 12 y el 85%, dependiendo de la mutación (29). Siempre que se realice un estudio genético debe investigarse la situación familiar e iniciar los procedimientos de consejo genético adecuados (nivel de evidencia I) (64). El análisis de *PRNP* también está disponible en el Centro Nacional de Microbiología.

### **Estudios neurofisiológicos**

El **electroencefalograma** (EEG) ha sido una herramienta de diagnóstico esencial durante años y sigue resultando útil en el contexto apropiado (nivel de evidencia I) (1, 18, 47, 65-76).

El patrón característico de la ECJe consiste en complejos periódicos que aparecen sobre una actividad de fondo enlentecida de forma difusa (18). Los com-

# guía

plejos están formados por ondas agudas de morfología variable, habitualmente bifásica o trifásica, tienen una duración de 100 a 600 ms y recurren a una frecuencia de 0,5 a 2 Hz. Para aumentar la especificidad de la prueba se requiere que la variación de los intervalos entre complejos sea inferior a 500 ms y la actividad periódica se mantenga durante al menos 10 s. Aunque los complejos suelen distribuirse de forma generalizada, en las fases iniciales pueden limitarse a un hemisferio o incluso a una región (74). La actividad periódica puede faltar en las fases iniciales y tardías de la enfermedad, por lo que conviene realizar EEG seriados (nivel de evidencia I) (68-75). Los complejos periódicos suelen desaparecer durante el sueño y con la administración de benzodiazepinas.

La utilidad del EEG depende en gran medida de la EET en particular y de la fase de la enfermedad. Los valores de sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de ECJe oscilan entre el 58-67% y el 74-91%, respectivamente (1). En un estudio que analizó la sensibilidad del EEG para el diagnóstico de ECJe teniendo en cuenta el genotipo 129 se obtuvieron los siguientes resultados: MM 73%, MV 40% y VV 22% (47). La sensibilidad del EEG es inferior en los casos de ECJf y ECJi. Los pacientes con ECJv, enfermedad de Gerstmann-Straüssler-Scheinker e insomnio letal familiar suelen presentar un enlentecimiento difuso inespecífico. La presencia de complejos periódicos es un criterio de exclusión de ECJv (ver apartado “Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob variante”), pero se ha observado en al menos dos casos (66, 67).

El diagnóstico diferencial de un patrón EEG tipo ECJ incluye una variedad de procesos degenerativos (enfermedad de Alzheimer, demencia con cuerpos de Lewy), vasculares (enfermedad de Binswanger, anoxia), infecciosos (abscesos múltiples, demencia del sida, panencefalitis esclerosante subaguda), tóxicos (ketamina, fenciclidina, baclofeno, mianserina, metrizamida, litio) y metabólicos (encefalopatía anóxica, hipo e hipernatremia, hipoglucemia, hipercalcemia, encefalopatía hepática, hiperamonemia, MELAS). Este patrón debe diferenciarse asimismo de otras actividades periódicas como las descargas epileptiformes lateralizadas periódicas y el estatus epiléptico (76).

El **electromiograma** puede mostrar en ocasiones signos de motoneurona inferior. Algunas formas de EET familiar (por ejemplo, ECJf E200K-129M) presentan una polineuropatía motora y sensitiva (19).



## Estudios de imagen

La **resonancia magnética (RM)** cerebral representa uno de los mayores avances para el diagnóstico de las EET obtenidos en los últimos años (nivel de evidencia II) (77). El protocolo recomendado ante una sospecha de ECJ incluye: 1) imágenes potenciadas en T2 y densidad protónica con cortes axiales de 3 mm, 2) imágenes FLAIR con cortes axiales y sagitales de 3 mm, 3) imágenes potenciadas en T1 y 4) imágenes potenciadas en difusión (DWI) (89). La fuerza del campo magnético debería ser de 1,5 T o superior.

Los hallazgos característicos en la ECJe consisten en una hiperintensidad de señal localizada en el estriado, la corteza cerebral o ambos (77, 81, 89, 90, 92). Las lesiones pueden ser unilaterales o bilaterales (86) y parecen instaurarse de forma precoz, incluso a las tres semanas del inicio de los síntomas. Los valores de sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de ECJe utilizando secuencias FLAIR y DWI oscilan entre el 80 y el 100% y el 94 y el 100%, respectivamente (1). Las secuencias DWI son las más sensibles, especialmente si el estudio se realiza en fases precoces (4, 80, 82, 89). Los pacientes con la forma talámica de ECJe, correspondiente al subtipo MM2, pueden presentar una RM normal o con lesiones de sustancia blanca o atrofia cerebral de aparición tardía.

En la ECJv se encuentran dos hallazgos característicos (77, 78, 85, 91): 1) el signo del pulvinar, que se define como una hiperintensidad bilateral y simétrica de los pulvinares relativa a la señal de los restantes núcleos grises profundos y la corteza y 2) el signo del palo de hockey, en el que la hiperintensidad se limita a los pulvinares y los núcleos talámicos dorsomediales. Las cifras de sensibilidad y especificidad del signo del pulvinar para el diagnóstico de ECJv empleando secuencias FLAIR y DWI son próximas al 100% (85, 91). No obstante, se han descrito varios falsos positivos en pacientes con ECJe y ECJi (86, 89, 90) y al menos dos casos con signo del pulvinar inicialmente positivo que desapareció en estadios más avanzados (85).

La **tomografía computarizada (TC)** cerebral puede ser normal o mostrar una atrofia cerebral inespecífica (92).

La **tomografía por emisión de positrones (PET)** y la **tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT)** pueden resultar útiles en algunos casos (93-95), como en las formas talámicas, en las que muestran hipometabolismo e hipoperfusión de los tálamos.

Algunos autores recomiendan la realización de una **tomografía axial computarizada (TAC) de tórax, abdomen y pelvis** con y sin contraste, e incluso una **PET corporal**, para descartar neoplasias ocultas (96).

## Biopsia de amígdala

La biopsia de amígdala palatina permite detectar PrP<sup>Sc</sup> tipo 4t en la mayoría de los pacientes con ECJv (nivel de evidencia II) (97, 99). Dado que se trata de un procedimiento invasivo, no se recomienda llevarlo a cabo de manera habitual (100). No obstante, puede resultar útil en el paciente ocasional que presenta un cuadro clínico compatible con ECJv y no tiene el signo del pulvinar. El procedimiento no es útil en los pacientes con ECJe o ECJi (98).

### Recomendaciones

Ante la sospecha de una EET conviene realizar un estudio que incluya un EEG, una determinación de la proteína 14-3-3 en LCR y una RM cerebral (recomendaciones grados A, A y B, respectivamente), así como los análisis de sangre y LCR y los estudios de imagen (por ejemplo, TAC corporal) apropiados para descartar otros procesos (grado de recomendación C).

La RM cerebral debería incluir secuencias FLAIR y potenciadas en difusión (grado de recomendación B).

Conviene realizar registros EEG seriados, especialmente si el estudio inicial es normal y se realiza en fases precoces de la enfermedad (grado de recomendación A).

Si la determinación de 14-3-3 en LCR es negativa y persiste la sospecha clínica, conviene repetir el análisis en una fase posterior (grado de recomendación A).

La prueba de la 14-3-3 es útil cuando se aplica en el contexto clínico apropiado (EET posible o probable), pero no debería emplearse de forma indiscriminada como prueba de cribado (grado de recomendación B).

El análisis de *PRNP* puede estar indicado en todos los casos con sospecha de EET, incluso en ausencia de historia familiar (grado de recomendación B).

La biopsia cerebral solo debería realizarse cuando los datos sugieran un diagnóstico alternativo tratable (grado de recomendación C).

La biopsia de amígdala palatina debería limitarse a los pacientes con sospecha de ECJv y signo del pulvinar negativo (grado de recomendación C).

La autopsia debe proponerse en todos los casos con sospecha de EET (grado de recomendación C).



## Estudio del tejido cerebral

En la actualidad, el diagnóstico definitivo de las EET requiere un análisis del tejido cerebral (18). En la publicación *Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y otras encefalopatías transmisibles humanas. Guía de información y recomendaciones para el personal sanitario* (100, 101) figura una lista de hospitales que cuentan con experiencia para este análisis, clasificados como centros de la red y centros de referencia.

La **biopsia cerebral** es un procedimiento invasivo y resulta negativa en el 5% de los casos debido a la distribución heterogénea de las lesiones (18). Por ello solo debería realizarse en los casos en los que se plantee un diagnóstico alternativo tratable (nivel de evidencia IV) (18, 100).

La **autopsia** es el método habitual de confirmación diagnóstica y, a diferencia de la biopsia cerebral, conviene realizarla en todos los casos (nivel de evidencia IV) (18, 100). En nuestro país la tasa actual de autopsias en pacientes con sospecha de EET es del 50%. Cuando fallece un paciente con sospecha de EET conviene trasladar el cadáver lo antes posible a alguno de los centros de la red de autopsias de EET.

## Otros procedimientos diagnósticos

El desarrollo de métodos ultrasensibles posiblemente permita en un futuro próximo detectar PrP<sup>Sc</sup> en LCR e incluso en los tejidos y fluidos extraneurales (102-107). La técnica de amplificación cíclica (PMCA) es la más prometedora a este respecto (105, 107).

## Diagnóstico diferencial

---

El diagnóstico diferencial incluye una serie de **procesos tratables y neurodegenerativos** (18, 41, 96, 100, 108, 109):

*Cuadros tóxicos:* litio, bismuto, plomo, mercurio, arsénico, manganeso, monóxido de carbono, benceno, amitriptilina, mianserina, baclofeno, metrizamida, metotrexato.

*Cuadros carenciales:* encefalopatía de Wernicke, pelagra, déficit de vitamina B<sub>12</sub>, déficit de vitamina E.

# guía

*Cuadros metabólicos:* insuficiencia hepática, renal o respiratoria, MELAS, trastornos electrolíticos, porfirias.

*Cuadros vasculares:* infartos talámicos y en el cuerpo calloso, encefalopatía anóxica, angiopatía congófila.

*Cuadros infecciosos:* encefalitis por virus del herpes, demencia del sida, panencefalitis esclerosante subaguda, leucoencefalopatía multifocal progresiva, enfermedad de Whipple, infecciones por micobacterias, neurosífilis, enfermedad de Lyme, infecciones por hongos (*Aspergillus*, *Criptococo*).

*Cuadros autoinmunitarios:* encefalopatía de Hashimoto, síndrome atáxico anti GAD, enfermedad celíaca, neurosarcoidosis, esclerosis múltiple, encefalomielitis aguda diseminada, síndrome de Morvan, encefalitis letárgica, síndromes postestreptocócicos, vasculitis, síndromes paraneoplásicos.

*Cuadros neoplásicos:* neoplasias primarias y secundarias.

*Cuadros neurodegenerativos:* enfermedad de Alzheimer, demencia con cuerpos de Lewy, degeneración corticobasal, parálisis supranuclear progresiva, atrofia multisistémica, degeneraciones cerebelosas, demencia frontotemporal, gliosis subcortical progresiva, neuroacantocitosis.

*Cuadros psiquiátricos.*

La identificación de los procesos tratables permite estabilizar y en ocasiones revertir el deterioro neurológico. Dado el mal pronóstico de las EET, algunos expertos, como Mastrianni (42), proponen terminar el proceso diagnóstico en todos los casos con un ensayo con bolos de esteroides.

## **Definición de los casos de encefalopatía espongiiforme transmisible**

---

La OMS ha publicado una serie de recomendaciones sobre el manejo y la vigilancia de las EET, incluyendo una definición operativa de los diferentes síndromes clinicopatológicos (18). Los criterios vigentes datan del año 2003 y se formaron a partir de los criterios de Masters (110). Aunque siguen siendo válidos con fines clínicos y epidemiológicos (nivel de evidencia I) (111, 112), presentan algunas limitaciones (por ejemplo, no tienen en cuenta el uso de la RM cerebral para el diagnóstico de la ECJe).



## Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica

*ECJe posible:* demencia progresiva + duración <2 años + los estudios ordinarios no sugieren otro diagnóstico + dos o más de los cuatro criterios siguientes: 1) mioclonías, 2) signos o síntomas visuales o cerebelosos, 3) signos o síntomas piramidales o extrapiramidales, 4) mutismo acinético.

*ECJe probable:* ECJe posible + al menos uno de los dos criterios siguientes: 1) complejos periódicos EEG con cualquier duración de la enfermedad, 2) 14-3-3 en casos con supervivencia <2 años.

*ECJe definitiva:* confirmación patológica y/o presencia de PrP resistente a proteasas (inmunohistoquímica o Western blot) y/o presencia de fibras asociadas a *scrapie* (microscopia electrónica).

La confirmación patológica consiste en la detección de: 1) encefalopatía espongiiforme con afectación de corteza cerebral y/o cerebelosa y/o ganglios basales y/o 2) inmunorreactividad frente a PrP (patrones en placa y/o sináptico difuso y/o parchado perivacuolar).

## Encefalopatía espongiiforme transmisible genéticamente determinada

*EET genética probable:* 1) trastorno neuropsiquiátrico progresivo + mutación patogénica en *PRNP* y/o 2) EET probable + familiar de primer grado con EET probable o definitiva.

*EET genética definitiva:* EET definitiva + mutación patogénica en *PRNP* + familiar de primer grado con EET probable o definitiva.

## Kuru

Encefalopatía espongiiforme en la población Fore de Papúa Nueva Guinea.

## Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob iatrogénica

*ECJi probable:* 1) síndrome cerebeloso progresivo + exposición a hormona hipofisaria humana o 2) ECJ probable + factor de riesgo iatrogénico reconocido (hormona hipofisaria humana, injerto de duramadre, trasplante de córnea en el que el

donante haya sido diagnosticado de EET definitiva o probable, instrumental neuroquirúrgico usado previamente en un paciente con EET definitiva o probable).

*ECJi definitiva:* ECJ definitiva + factor de riesgo iatrogénico reconocido.

## Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob variante

*ECJv posible:* trastorno psiquiátrico progresivo + duración >6 meses + los estudios rutinarios no sugieren otro diagnóstico + no hay historia de exposición iatrogénica + no hay evidencias de EET familiar + EEG sin complejos periódicos típicos o no realizado + cuatro o más de los cinco criterios siguientes: 1) síntomas psiquiátricos precoces, 2) síntomas sensitivos dolorosos persistentes, 3) ataxia, 4) mioclonías, corea o distonía, 5) demencia.

*ECJv probable:* ECJv posible + hiperintensidad bilateral del pulvinar por RM (relativa a otros núcleos grises profundos) o biopsia de amígdala palatina positiva.

*ECJv definitiva:* trastorno neuropsiquiátrico progresivo + confirmación patológica.

La confirmación patológica consiste en la detección de una encefalopatía espongiiforme con abundantes depósitos de PrP, incluyendo múltiples placas floridas, otras placas de PrP y depósitos perivacuolares especialmente prominentes en la capa molecular del cerebelo.

### Recomendación

La definición de los casos de EET debe realizarse según los criterios de la OMS (recomendación grado A).

## Notificación de los casos

Las EET son **enfermedades de declaración obligatoria** (OM 4093 de 21 de febrero de 2001, publicada en el BOE número 52 de 1 de marzo de 2001). El médico que detecte un caso sospechoso debe completar un cuestionario predefinido y remitirlo a la unidad de vigilancia epidemiológica de su Comunidad Autónoma, la cual envía a su vez dicha información al Registro Nacional de EET ([http://www.isciii.es/htdocs/centros/epidemiologia/epidemiologia\\_listado\\_ecj.jsp](http://www.isciii.es/htdocs/centros/epidemiologia/epidemiologia_listado_ecj.jsp)). El Registro Nacional de EET forma parte de una red europea de vigilancia epidemiológica.



ca (EUROCJD). En cada Comunidad hay un coordinador clínico y un coordinador epidemiológico designados por la Consejería correspondiente. El coordinador clínico puede proporcionar al médico notificante el apoyo diagnóstico y el asesoramiento necesarios en todos los temas relacionados con la enfermedad.

## Profilaxis

### Riesgo de transmisión

La profilaxis de las EET gira alrededor de dos puntos (100): 1) la posible relación entre la EEB y la ECJv, lo que implica un riesgo de transmisión alimentaria y 2) las posibilidades de transmisión de las EET entre humanos, dependientes de tres factores: a) personas de riesgo, b) infectividad de los tejidos (máxima en sistema nervioso central y ojo; baja en LCR, pulmón, hígado, riñón, bazo, ganglios linfáticos y placenta; no detectable en otros) y c) vía de exposición (riesgo máximo en inoculación directa en sistema nervioso central y ojo; riesgo intermedio en exposición a piel y mucosas no intactas y salpicaduras oculares).

### Medidas generales

El contacto habitual con los pacientes con EET no representa un riesgo para la salud (18, 100, 113). No obstante, resulta razonable utilizar una serie de medidas preventivas:

**Medio habitual:** no se requiere una habitación individual ni precauciones especiales para el manejo de utensilios que solo hayan estado en contacto con la piel o mucosas no oculares. La ropa manchada con sangre, LCR o tejidos de alto riesgo debe quemarse. Las superficies deben protegerse con materiales impermeables y posteriormente lavarse con NaOH 1N.

**Protección personal:** los cortes y abrasiones deben cubrirse con apósitos impermeables. Cuando se manipulen residuos de un paciente o se realicen curas de heridas, deben emplearse guantes de látex.

**Instrumental:** siempre que sea posible, se utilizará material desechable.

**Transporte de materiales:** el material sin infectividad detectable no requiere medidas especiales. Los materiales potencialmente infecciosos deben transportarse en contenedores apropiados e identificados como "Biorriesgo".

**Desinfección:** la incineración es el procedimiento más seguro. El material no desechable puede desinfectarse por métodos químicos o térmicos. El método de elección consiste en la combinación de un tratamiento químico con autoclave (por ejemplo, inmersión en NaOH 1N combinada con autoclave a 121° C durante 30 minutos). El método convencional para las superficies e instrumentos sensibles al calor consiste en rociar el material con NaOH 2N o hipoclorito sódico, dejarlo reposar durante una hora, limpiarlo con un paño y enjuagarlo con agua.

### **Derivados hemáticos y otros productos de origen humano**

En la actualidad la única EET de la que se acepta su transmisión hemática es la ECJv (114-116). Las **medidas** adoptadas para evitar la transmisión sanguínea de la ECJv y otras EET son (18, 100, 117-119): 1) excluir como donantes a las personas de riesgo, 2) leucodepleción universal, 3) disminuir en lo posible las exposiciones por transfusión (120), 4) retirar del mercado cualquier lote de hemoderivados en los que se identifique un donante con ECJv.

A finales de marzo de 2008 se habían declarado 201 casos de ECJi en todo el mundo (115), la mayor parte debidos al uso de hormona de crecimiento. No obstante, aún siguen empleándose algunas hormonas de origen humano, como las gonadotrofinas derivadas de la orina, ya que las evidencias disponibles señalan que son seguras (116).

### **Intervenciones médicas**

Los **métodos no invasivos o invasivos sin riesgo de exposición a material infeccioso** no requieren el uso de unas medidas especiales (18, 100).

Los **métodos invasivos con riesgo de exposición a material infeccioso** requieren el empleo de unas medidas estrictas de protección del personal, incluyendo el uso de gafas, así como la posterior descontaminación del medio y del instrumental (18,100). Aunque el LCR es un material con baja infectividad conviene utilizar estas mismas medidas cuando se realice una punción lumbar a un paciente de alto riesgo. Las agujas de electromiografía deben incinerarse y debe evitarse el uso de electrodos EEG de aguja.

### **Intervenciones quirúrgicas**

En las **intervenciones quirúrgicas** se recomienda emplear protocolos escritos que consideren los riesgos específicos en el manejo del paciente, programar la inter-



vención al final del día, involucrar al menor número posible de personas y utilizar material de un solo uso (113).

### Autopsia

El **traslado** del cadáver debe realizarse en una bolsa de plástico cerrada (100).

La **autopsia** puede realizarse en cualquier sala que cumpla las condiciones mínimas reflejadas en la Ley 29/1980 de 21 de junio, desarrollada en el RD 2239/1982 de 18 de junio (100). Conviene que participen un patólogo, un técnico o auxiliar y una tercera persona encargada de etiquetar y manipular los contenedores. Los participantes deben usar ropa de protección desechable, incluyendo bata y gorro quirúrgicos, visor facial, delantal y guantes de malla o resistentes al corte. Para la apertura del cráneo se recomienda usar una sierra manual o una sierra eléctrica de tipo oscilatorio. La mesa de autopsia debe protegerse con plásticos y material absorbente. Tras la autopsia, el cadáver debe permanecer en la bolsa de plástico original cerrada y en el féretro sellado. Se recomendará a los familiares la incineración del cadáver.

El **procesamiento del tejido** solo debe realizarlo el personal entrenado para ello (100). El tratamiento con ácido fórmico reduce la infectividad a niveles despreciables. El tejido fresco o congelado debe manipularse en cabinas de bioseguridad.

### Profilaxis postexposición

En caso de **contaminación de piel sana**, la superficie expuesta debe lavarse con detergente y agua templada (evitando frotar), enjuagarse y secarse (18, 100). La exposición durante un minuto a NaOH 0,1N o lejía diluida 1:10 puede aumentar la eficacia de la descontaminación.

En caso de **punciones o laceraciones** debe forzarse el sangrado suavemente y lavar la lesión con agua jabonosa templada (evitando frotar), enjuagarla, secarla y cubrirla con un esparadrapo impermeable.

#### Recomendaciones

Ante cualquier procedimiento médico o quirúrgico, conviene: 1) estimar el riesgo de transmisión de EET teniendo en cuenta las características del sujeto, el tejido o fluido biológico implicado y el tipo de procedimiento, y 2) utilizar las medidas preventivas y los métodos de desinfección recomendados por la OMS o las autoridades sanitarias locales.

# guía

Las **salpicaduras** en el ojo o la boca se tratarán con irrigaciones de suero salino (ojo) o agua del grifo (boca).

## Tratamiento

En la actualidad el tratamiento de las EET es **sintomático** y no se dispone de ninguna medicación capaz de modificar el curso de la enfermedad (ausencia de resultados positivos en estudios con nivel de evidencia I) (120-130). Recientemente se publicó una revisión de todos los tratamientos empleados en humanos que pretende servir de referencia para los estudios futuros (120).

### Recomendaciones

El tratamiento actual de los pacientes con EET debe centrarse en medidas sintomáticas (grado de recomendación C).

Siempre que sea posible, el uso de medicamentos no aprobados para esta indicación debería realizarse en el contexto de un ensayo clínico aleatorizado (grado de recomendación C). No obstante, dado el mal pronóstico de las EET, puede plantearse el uso compasivo de medicamentos que hayan mostrado resultados prometedores en ensayos previos no aleatorizados (grado de recomendación C).

## Bibliografía

1. Brown P. Transmissible spongiform encephalopathy in the 21st century: neuroscience for the clinical neurologist. *Neurology* 2008; 70: 713-722.
2. Yokoyama T, Mohri S. Prion diseases and emerging prion diseases. *Curr Med Chem* 2008; 15: 912-916.
3. Eggenberger E. Prion disease. *Neurol Clin* 2007; 25: 833-842, viii.
4. Wadsworth JD, Collinge J. Update on human prion disease. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1772: 598-609.
5. Linden R, Martins VR, Prado MA, Cammarota M, Izquierdo I, Brentani RR. Physiology of the prion protein. *Physiol Rev* 2008; 88: 673-728.
6. Griffoni C, Toni M, Spisni E, Bianco M, Santi S, Riccio M, et al. The cellular prion protein: biochemistry, topology, and physiologic functions. *Cell Biochem Biophys* 2003; 38: 287-304.
7. Westergard L, Christensen HM, Harris DA. The cellular prion protein (PrP(C)): its physiological function and role in disease. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1772: 629-644.



8. Parkin ET, Watt NT, Hussain I, Eckman EA, Eckman CB, Manson JC, et al. Cellular prion protein regulates beta-secretase cleavage of the Alzheimer's amyloid precursor protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 11062-11067.
9. Aguzzi A, Sigurdson C, Heikenwaelder M. Molecular mechanisms of prion pathogenesis. *Annu Rev Pathol* 2008; 3: 11-40.
10. Crozet C, Beranger F, Lehmann S. Cellular pathogenesis in prion diseases. *Vet Res* 2008; 39: 44.
11. Unterberger U, Voigtländer T. The pathogenic mechanisms of prion diseases. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2007; 6: 424-455.
12. Telling GC. Transgenic mouse models of prion diseases. *Methods Mol Biol* 2008; 459: 249-263.
13. Beekes M, McBride PA. The spread of prions through the body in naturally acquired transmissible spongiform encephalopathies. *FEBS J* 2007; 274: 588-605.
14. Head MW, Ritchie D, Smith N, McLoughlin V, Nailon W, Samad S, et al. Peripheral tissue involvement in sporadic, iatrogenic, and variant Creutzfeldt-Jakob disease: an immunohistochemical, quantitative, and biochemical study. *Am J Pathol* 2004; 164: 143-153.
15. Glatzel M, Abela E, Maissen M, Aguzzi A. Extraneural pathologic prion protein in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *N Engl J Med* 2003; 349: 1812-1820.
16. Tatzelt J, Schätzl HM. Molecular basis of cerebral neurodegeneration in prion diseases. *FEBS J* 2007; 274: 606-611.
17. Collinge J, Sidle KC, Meads J, Ironside J, Hill AF. Molecular analysis of prion strain variation and the aetiology of 'new variant' CJD. *Nature* 1996; 383: 685-690.
18. WHO manual for surveillance for human spongiform transmissible encephalopathies including variant Creutzfeldt-Jakob disease. (<http://whqlibdoc.who.int/publications/2003/9241545887.pdf>)
19. Gambetti P, Kong Q, Zou W, Parchi P, Chen SG. Sporadic and familial CJD: classification and characterisation. *Br Med Bull* 2003; 66: 213-239.
20. Parchi P, Castellani R, Capellari S, Ghetti B, Young K, Chen SG, et al. Molecular basis of phenotypic variability in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 1996; 39: 767-778.
21. Cali I, Castellani R, Yuan J, Al-Shekhlee A, Cohen ML, Xiao X, et al. Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease revisited. *Brain* 2006; 129(Pt 9): 2266-2277.

22. Zanusso G, Righetti PG, Ferrari S, Terrin L, Farinazzo A, Cardone F, et al. Two-dimensional mapping of three phenotype-associated isoforms of the prion protein in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Electrophoresis* 2002; 23: 347-355.
23. Puoti G, Giaccone G, Rossi G, Canciani B, Bugiani O, Tagliavini F. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: co-occurrence of different types of PrP(Sc) in the same brain. *Neurology* 1999; 53: 2173-2176.
24. Notari S, Capellari S, Langeveld J, Giese A, Strammiello R, Gambetti P, et al. A refined method for molecular typing reveals that co-occurrence of PrP(Sc) types in Creutzfeldt-Jakob disease is not the rule. *Lab Invest* 2007; 87: 1103-1112.
25. 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: 1379-1382.
26. Gambetti P, Dong Z, Yuan J, Xiao X, Zheng M, Alsheklee A, et al. A novel human disease with abnormal prion protein sensitive to protease. *Ann Neurol* 2008; 63: 697-708.
27. Owen JP, Maddison BC, Whitlam GC, Gough KC. Use of thermolysin in the diagnosis of prion diseases. *Mol Biotechnol* 2007; 35: 161-170.
28. Mead S. Prion disease genetics. *Eur J Hum Genet* 2006; 14: 273-281.
29. Kovács GG, Puopolo M, Ladogana A, Pocchiari M, Budka H, van Duijn C, et al. Genetic prion disease: the EURO-CJD experience. *Hum Genet* 2005; 118: 166-174.
30. Liberski PP, Budka H. Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease. I. Human diseases. *Folia Neuropathol* 2004; 42 Suppl B: 120-140.
31. Liberski PP, Jaskólski M, Brown P. Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease. II. An effect of GSS mutation on PRP structure. *Folia Neuropathol* 2004; 42 Suppl B: 140-152.
32. Will RG. Acquired prion disease: iatrogenic CJD, variant CJD, kuru. *Br Med Bull* 2003; 66: 255-265.
33. Brown P, Preece M, Brandel JP, Sato T, McShane L, Zerr I, et al. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease at the millennium. *Neurology* 2000; 55:1075-1081.
34. Will RG, Ironside JW, Zeidler M, Cousens SN, Estibeiro K, Alperovitch A, et al. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* 1996; 347: 921-925.
35. Collinge J. Variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 1999; 354(9175): 317-323.



36. Ironside JW, Head MW, McCardle L, Knight R. Neuropathology of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 2002; 62: 175-182.
37. Smith PG, Bradley R. Bovine spongiform encephalopathy (BSE) and its epidemiology. *Br Med Bull* 2003; 66: 185-198.
38. <http://www.cjd.ed.ac.uk/vcjdworld.htm>
39. Peden AH, Head MW, Ritchie DL, Bell JE, Ironside JW. Preclinical vCJD after blood transfusion in a PRNP codon 129 heterozygous patient. *Lancet* 2004; 364: 527-529.
40. Frosh A, Smith LC, Jackson CJ, Linehan JM, Brandner S, Wadsworth JD, et al. Analysis of 2000 consecutive UK tonsillectomy specimens for disease-related prion protein. *Lancet* 2004; 364: 1260-1262.
41. Mastrianni JA. The prion diseases. En: *Current therapy in neurologic disease*, 7th ed. Johnson RT, Griffin JW, McArthur J (eds). Mosby Elsevier, Philadelphia 2006; 319-321.
42. Skinningsrud A, Stenset V, Gundersen AS, Fladby T. Cerebrospinal fluid markers in Creutzfeldt-Jakob disease. *Cerebrospinal Fluid Res* 2008; 5: 14.
43. Bahl JM, Heegaard NH, Falkenhorst G, Laursen H, Høgenhaven H, Mølbak K, et al. The diagnostic efficiency of biomarkers in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease compared to Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2008. [Epub]
44. Sánchez-Juan P, Sánchez-Valle R, Green A, Ladogana A, Cuadrado-Corrales N, Mitrová E, et al. Influence of timing on CSF tests value for Creutzfeldt-Jakob disease diagnosis. *J Neurol* 2007; 254: 901-906.
45. Sánchez-Juan P, Green A, Ladogana A, Cuadrado-Corrales N, Sánchez-Valle R, Mitrová E, et al. CSF tests in the differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2006; 67: 637-643.
46. Cuadrado-Corrales N, Jiménez-Huete A, Albo C, Hortigüela R, Vega L, Cerrato L, et al. Impact of the clinical context on the 14-3-3 test for the diagnosis of sporadic CJD. *BMC Neurol* 2006; 6: 25.
47. Collins SJ, Sánchez-Juan P, Masters CL, Klug GM, van Duijn C, Poggi A, et al. Determinants of diagnostic investigation sensitivities across the clinical spectrum of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain* 2006; 129(Pt 9): 2278-2287.
48. Van Everbroeck B, Dobbeleir I, De Waele M, De Deyn P, Martin JJ, Cras P. Differential diagnosis of 201 possible Creutzfeldt-Jakob disease patients. *J Neurol* 2004; 251: 298-304.

49. Castellani RJ, Colucci M, Xie Z, Zou W, Li C, Parchi P, et al. Sensitivity of 14-3-3 protein test varies in subtypes of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2004; 63: 436-442.
50. Huang N, Marie SK, Livramento JA, Chammas R, Nitrini R. 14-3-3 protein in the CSF of patients with rapidly progressive dementia. *Neurology* 2003; 61: 354-357.
51. Van Everbroeck B, Quoilin S, Boons J, Martin JJ, Cras P. A prospective study of CSF markers in 250 patients with possible Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 1210-1214.
52. Geschwind MD, Martindale J, Miller D, DeArmond SJ, Uyehara-Lock J, Gaskin D, et al. Challenging the clinical utility of the 14-3-3 protein for the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 2003; 60: 813-816.
53. Sánchez-Valle Díaz R, Graus Ribas F, Sáiz Hinarejos A. Utilización y validez de la prueba de la proteína 14-3-3 protein en el diagnóstico de enfermedades por priones: estudio prospectivo de 4 años. *Med Clin (Barc)* 2003; 120: 761-764.
54. Otto M, Wiltfang J, Ceppek L, Neumann M, Mollenhauer B, Steinacker P, et al. Tau protein and 14-3-3 protein in the differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2002; 58: 192-107.
55. Burkhard PR, Sánchez JC, Landis T, Hochstrasser DF. CSF detection of the 14-3-3 protein in unselected patients with dementia. *Neurology* 2002; 58: 509-510.
56. Aksamit AJ Jr, Preissner CM, Homburger HA. Quantitation of 14-3-3 and neuron-specific enolase proteins in CSF in Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2001; 57: 728-730.
57. Zerr I, Pocchiari M, Collins S, Brandel JP, de Pedro Cuesta J, Knight RS, et al. Analysis of EEG and CSF 14-3-3 proteins as aids to the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2000; 55: 811-815.
58. Zerr I, Bodemer M, Gefeller O, Otto M, Poser S, Wiltfang J, et al. Detection of 14-3-3 protein in the cerebrospinal fluid supports the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 1998; 43: 32-40.
59. Hsich G, Kenney K, Gibbs CJ, Lee KH, Harrington MG. The 14-3-3 brain protein in cerebrospinal fluid as a marker for transmissible spongiform encephalopathies. *N Engl J Med* 1996; 335: 924-930.



60. Otto M, Stein H, Szudra A, Zerr I, Bodemer M, Gefeller O, et al. S-100 protein concentration in the cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol* 1997; 244: 566-570.
61. Zerr I, Bodemer M, Räcker S, Grosche S, Poser S, Kretzschmar HA, et al. Cerebrospinal fluid concentration of neuron-specific enolase in diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 1995; 345: 1609-1610.
62. Beaudry P, Cohen P, Brandel JP, Delasnerie-Lauprêtre N, Richard S, Launay JM, et al. 14-3-3 protein, neuron-specific enolase, and S-100 protein in cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999; 10: 40-46.
63. Satoh K, Shirabe S, Tsujino A, Eguchi H, Motomura M, Honda H, et al. Total tau protein in cerebrospinal fluid and diffusion-weighted MRI as an early diagnostic marker for Creutzfeldt-Jakob disease. *Nat Clin Pract Neurol* 2008; 4: 70-71.
64. <http://www.eurogentest.org/web/files/public/unit3/summaryofguidelinesMay06.pdf>
65. Early detection of periodic sharp wave complexes on EEG by independent component analysis in patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *J Clin Neurophysiol.* 2008; 25: 25-31.
66. Binelli S, Agazzi P, Giaccone G, Will RG, Bugiani O, Franceschetti S, Tagliavini F. Periodic electroencephalogram complexes in a patient with variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 2006; 59: 423-427.
67. Yamada M, Variant CJD Working Group, Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Committee, Japan. The first Japanese case of variant Creutzfeldt-Jakob disease showing periodic electroencephalogram. *Lancet* 2006; 367: 874.
68. Wieser HG, Schwarz U, Blättler T, Bernoulli C, Sitzler M, Stoeck K, et al.. Serial EEG findings in sporadic and iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease. *Clin Neurophysiol* 2004; 115: 2467-2478.
69. Steinhoff BJ, Zerr I, Glätting M, Schulz-Schaeffer W, Poser S, Kretzschmar HA. Diagnostic value of periodic complexes in Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 2004; 56: 702-708.
70. Hansen HC, Zschocke S, Stürenburg HJ, Kunze K. Clinical changes and EEG patterns preceding the onset of periodic sharp wave complexes in Creutzfeldt-Jakob disease. *Acta Neurol Scand* 1998; 97: 99-106.
71. Aguglia U, Gambardella A, Le Piane E, Messina D, Farnarier G, Oliveri RL, et al. Disappearance of periodic sharp wave complexes in Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurophysiol Clin* 1997; 27: 277-282.

72. Steinhoff BJ, Racker S, Herrendorf G, Poser S, Grosche S, Zerr I, et al. Accuracy and reliability of periodic sharp wave complexes in Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 1996; 53: 162-166.
73. Bortone E, Bettoni L, Giorgi C, Terzano MG, Trabattoni GR, Mancina D. Reliability of EEG in the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994; 90: 323-330.
74. Heye N, Cervós-Navarro J. Focal involvement and lateralization in Creutzfeldt-Jakob disease: correlation of clinical, electroencephalographic and neuropathological findings. *Eur Neurol* 1992; 32: 289-292.
75. Erkulwater S. The EEG and clinical evolution in Creutzfeldt-Jacob disease. *Clin Electroencephalogr* 1987; 18: 211-217.
76. Au WJ, Gabor AJ, Vijayan N, Markand ON. Periodic lateralized epileptiform complexes (PLEDs) in Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 1980; 30: 611-617.
77. Tschampa HJ, Zerr I, Urbach H. Radiological assessment of Creutzfeldt-Jakob disease. *Eur Radiol* 2007; 17: 1200-1211.
78. Macfarlane RG, Wroe SJ, Collinge J, Yousry TA, Jäger HR. Neuroimaging findings in human prion disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 664-670.
79. Ukisu R, Kushihashi T, Tanaka E, Baba M, Usui N, Fujisawa H, et al. Diffusion-weighted MR imaging of early-stage Creutzfeldt-Jakob disease: typical and atypical manifestations. *Radiographics*. *Radiographics* 2006; 26 (Suppl. 1): S191-204.
80. Kallenberg K, Schulz-Schaeffer WJ, Jastrow U, Poser S, Meissner B, Tschampa HJ, et al. Creutzfeldt-Jakob disease: comparative analysis of MR imaging sequences. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27: 1459-1462.
81. Tschampa HJ, Kallenberg K, Urbach H, Meissner B, Nicolay C, Kretzschmar HA, et al. MRI in the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a study on inter-observer agreement. *Brain* 2005; 128(Pt 9): 2026-2033.
82. Young GS, Geschwind MD, Fischbein NJ, Martindale JL, Henry RG, Liu S, et al. Diffusion-weighted and fluid-attenuated inversion recovery imaging in Creutzfeldt-Jakob disease: high sensitivity and specificity for diagnosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26: 1551-1562.
83. Szabo K, Poepel A, Pohlmann-Eden B, Hirsch J, Back T, Sedlacek O, et al. Diffusion-weighted and perfusion MRI demonstrates parenchymal changes in complex partial status epilepticus. *Brain* 2005; 128(Pt 6): 1369-1376.
84. Mihara M, Sugase S, Konaka K, Sugai F, Sato T, Yamamoto Y, et al. The "pulvinar sign" in a case of paraneoplastic limbic encephalitis associated



- with non-Hodgkin's lymphoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 882-884.
85. Collie DA, Summers DM, Sellar RJ, Ironside JW, Cooper S, Zeidler M, et al. Diagnosing variant Creutzfeldt-Jakob disease with the pulvinar sign: MR imaging findings in 86 neuropathologically confirmed cases. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24: 1560-1569.
  86. Cambier DM, Kantarci K, Worrell GA, Westmoreland BF, Aksamit AJ. Lateralized and focal clinical, EEG, and FLAIR MRI abnormalities in Creutzfeldt-Jakob disease. *Clin Neurophysiol* 2003; 114: 1724-1728.
  87. Martindale J, Geschwind MD, De Armond S, Young G, Dillon WP, Henry R, et al. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease mimicking variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 2003; 60: 767-770.
  88. Haik S, Brandel JP, Oppenheim C, Sazdovitch V, Dormont D, Hauw JJ, et al. Sporadic CJD clinically mimicking variant CJD with bilateral increased signal in the pulvinar. *Neurology* 2002; 58: 148-149.
  89. Collie DA, Sellar RJ, Zeidler M, Colchester AC, Knight R, Will RG. MRI of Creutzfeldt-Jakob disease: imaging features and recommended MRI protocol. *Clin Radiol.* 2001; 56:726-39.
  90. Schröter A, Zerr I, Henkel K, Tschampa HJ, Finkenstaedt M, Poser S. Magnetic resonance imaging in the clinical diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 2000; 57: 1751-1757.
  91. Zeidler M, Sellar RJ, Collie DA, Knight R, Stewart G, Macleod MA, et al. The pulvinar sign on magnetic resonance imaging in variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 2000; 355: 1412-1418.
  92. Kovanen J, Erkinjuntti T, Iivanainen M, Ketonen L, Haltia M, Sulkava R, et al. Cerebral MR and CT imaging in Creutzfeldt-Jakob disease. *J Comput Assist Tomogr* 1985; 9: 125-128.
  93. Konno S, Murata M, Toda T, Yoshii Y, Nakazora H, Nomoto N, et al. Familial Creutzfeldt-Jakob Disease with a codon 200 mutation presenting as thalamic syndrome: diagnosis by single photon emission computed tomography using (99m)Tc-ethyl cysteinyl dimer. *Intern Med* 2008; 47: 65-67.
  94. Henkel K, Zerr I, Hertel A, Gratz KF, Schröter A, Tschampa HJ, et al. Positron emission tomography with [(18)F]FDG in the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease (CJD). *J Neurol* 2002; 249: 699-705.
  95. Matsuda M, Tabata K, Hattori T, Miki J, Ikeda S. Brain SPECT with 123I-IMP for the early diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Sci* 2001; 183: 5-12.

96. Geschwind MD. Assessment of rapidly progressive dementia: the differential diagnosis of Jakob-Creutzfeldt disease (CJD). American Academy of Neurology Syllabus 2008.
97. Zeidler M, Knight R, Stewart G, Ironside JW, Will RG, Green AJ, et al. Diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. Routine tonsil biopsy for diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease is not justified. *BMJ* 1999; 318: 538.
98. Hill AF, Butterworth RJ, Joiner S, Jackson G, Rossor MN, Thomas DJ, et al. Investigation of variant Creutzfeldt-Jakob disease and other human prion diseases with tonsil biopsy samples. *Lancet* 1999; 353: 183-189.
99. Hill AF, Zeidler M, Ironside J, Collinge J. Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease by tonsil biopsy. *Lancet* 1997; 349: 99-100.
100. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y otras encefalopatías transmisibles humanas. Guía de información y recomendaciones para el personal sanitario. Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid. 2003.
101. [http://www.sp.san.gva.es/DgspPortal/docs/etth\\_guia.pdf](http://www.sp.san.gva.es/DgspPortal/docs/etth_guia.pdf)
102. Grassi J, Maillet S, Simon S, Morel N. Progress and limits of TSE diagnostic tools. *Vet Res* 2008; 39: 33.
103. Wadsworth JD, Powell C, Beck JA, Joiner S, Linehan JM, Brandner S, et al. Molecular diagnosis of human prion disease. *Methods Mol Biol* 2008; 459: 197-227.
104. Lehto MT, Peery HE, Cashman NR. Current and future molecular diagnostics for prion diseases. *Expert Rev Mol Diagn* 2006; 6: 597-611.
105. Castilla J, Saá P, Soto C. Detection of prions in blood. *Nat Med* 2005; 11: 982-985.
106. Safar JG, Geschwind MD, Deering C, Didorenko S, Sattavat M, Sanchez H, et al. Diagnosis of human prion disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 3501-3506.
107. Saborio GP, Permanne B, Soto C. Sensitive detection of pathological prion protein by cyclic amplification of protein misfolding. *Nature* 2001; 411: 810-813.
108. Seipelt M, Zerr I, Nau R, Mollenhauer B, Kropp S, Steinhoff BJ, et al. Hashimoto's encephalitis as a differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 172-176.
109. Finelli PF. Drug-induced Creutzfeldt-Jakob like syndrome. *J Psychiatry Neurosci* 1992; 17: 103-105.



110. Masters CL, Harris JO, Gajdusek DC, Gibbs CJ Jr, Bernoulli C, Asher DM. Creutzfeldt-Jakob disease: patterns of worldwide occurrence and the significance of familial and sporadic clustering. *Ann Neurol* 1979; 5:177-188.
111. Kretzschmar HA, Ironside JW, DeArmond SJ, Tateishi J. Diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 1996; 53: 913-920.
112. Poser S, Mollenhauer B, Kraubeta A, Zerr I, Steinhoff BJ, Schroeter A, et al. How to improve the clinical diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain* 1999; 122(Pt 12): 2345-2351.
113. Patient safety and reduction of risk of transmission of Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) via interventional procedures. NICE 2006. (<http://www.nice.org.uk/IPG196>)
114. Carless PA, Henry DA, Moxey AJ, O'connell DL, Brown T, Fergusson DA. Cell salvage for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (4): CD001888.
115. <http://www.eurocjd.ed.ac.uk>
116. Balen AH, Lumholtz IB. Consensus statement on the bio-safety of urinary-derived gonadotrophins with respect to Creutzfeldt-Jakob disease. *Hum Reprod* 2005; 20: 2994-2999.
117. Trevitt CR, Singh PN. Variant Creutzfeldt-Jakob disease: pathology, epidemiology, and public health implications. *Am J Clin Nutr* 2003; 78 (Suppl. 3): 651S-656S.
118. Llewelyn CA, Hewitt PE, Knight RS, Amar K, Cousens S, Mackenzie J, et al. Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. *Lancet* 2004; 363: 417-421.
119. Zou S, Fang CT, Schonberger LB. Transfusion transmission of human prion diseases. *Transfus Med Rev* 2008; 22: 58-69.
120. Stewart LA, Ryzewska LH, Keogh GF, Knight RS. Systematic review of therapeutic interventions in human prion disease. *Neurology* 2008; 70: 1272-1281.
121. Trevitt CR, Collinge J. A systematic review of prion therapeutics in experimental models. *Brain* 2006; 129(Pt 9): 2241-2265.
122. Korh C, Peters PJ. Emerging pharmacotherapies for Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 2006; 63: 497-501.
123. Pfeifer A, Eigenbrod S, Al-Khadra S, Hofmann A, Mitteregger G, Moser M, et al. Lentivector-mediated RNAi efficiently suppresses prion protein and prolongs survival of scrapie-infected mice. *J Clin Invest* 2006; 116: 3204-3210.

124. Genoud N, Ott D, Braun N, Prinz M, Schwarz P, Suter U, et al. Antiprion prophylaxis by gene transfer of a soluble prion antagonist. *Am J Pathol* 2008; 172: 1287-1296.
125. Haviv Y, Avrahami D, Ovadia H, Ben-Hur T, Gabizon R, Sharon R. Induced neuroprotection independently from PrPsc accumulation in a mouse model for prion disease treated with simvastatin. *Arch Neurol* 2008; 65: 762-775.
126. Aguzzi A, Heikenwalder M, Miele G. Progress and problems in the biology, diagnostics, and therapeutics of prion diseases. *J Clin Invest* 2004; 114: 153-160.
127. Grégoire S, Bergot AS, Féraudet C, Carnaud C, Aucouturier P, Rosset MB. The murine B cell repertoire is severely selected against endogenous cellular prion protein. *J Immunol* 2005; 175: 6443-6449.
128. Khalili-Shirazi A, Quaratino S, Londei M, Summers L, Tayebi M, Clarke AR, et al. Protein conformation significantly influences immune responses to prion protein. *J Immunol* 2005; 174: 3256-3263.
129. Kaiser-Schulz G, Heit A, Quintanilla-Martínez L, Hammerschmidt F, Hess S, Jennen L, et al. Polylactide-coglycolide microspheres co-encapsulating recombinant tandem prion protein with CpG-oligonucleotide break self-tolerance to prion protein in wild-type mice and induce CD4 and CD8 T cell responses. *J Immunol* 2007; 179: 2797-2807.
130. Otto M, Cepek L, Ratzka P, Doehlinger S, Boekhoff I, Wiltfang J, et al. Efficacy of flupirtine on cognitive function in patients with CJD: A double-blind study. *Neurology* 2004; 62: 714-718.

### DEMENCIAS METABÓLICAS Y CARENCIALES

N. Rodríguez Espinosa y J. Rojo Aladro

## Deterioro cognitivo asociado a disfunción de tiroides y paratiroides

### Disfunción tiroidea

El hipotiroidismo se considera la principal causa de demencia secundaria a alteraciones metabólicas y endocrinas. Sin embargo, en los estudios de prevalencia, el hipotiroidismo como causa de demencia reversible es poco frecuente (1, 2). La depresión y la afectación cognitiva son frecuentes en el hipotiroidismo clínico, y los ancianos son los más vulnerables. Cuando aparece demencia, suele ser de tipo subcortical. Se han detectado también alteraciones cognitivas en pacientes con hipotiroidismo subclínico (6), aunque otros estudios no han hallado esta asociación (7).

Pese a que la mayoría de pacientes con hipertiroidismo no presenta alteraciones mentales, pueden aparecer diferentes síntomas psiquiátricos, entre los que destacan inquietud psicomotora, irritabilidad, manía, depresión y apatía, así como alteración de la memoria, la atención, la concentración y el cálculo, y demencia.

Más recientemente, tanto el hipotiroidismo (3) como el hipertiroidismo (4) han emergido como posibles factores de riesgo de demencias como la enfermedad de Alzheimer, aunque otros estudios no han encontrado una relación significativa (5).

**DIAGNÓSTICO:** se realiza mediante la determinación de hormonas tiroideas (TSH, T4I, T3). Dada la alta prevalencia de hipotiroidismo en la población adulta y el beneficio potencial del tratamiento, se recomienda el cribado de la disfunción tiroidea en todos los pacientes con deterioro cognitivo (nivel de evidencia II, grado de recomendación B).

**TRATAMIENTO:** el tratamiento consiste en una sustitución hormonal con levotiroxina en el hipotiroidismo, y fármacos antitiroideos y yodo en el hipertiroidismo. Las manifestaciones clínicas han sido reversibles en diversos casos publicados, aunque el grado de mejoría del déficit cognitivo en el hipotiroidismo subclínico es

controvertido (8). Por su beneficio sobre la sintomatología tanto cognitiva como sistémica, se recomienda el tratamiento de la disfunción tiroidea en el contexto del deterioro cognitivo (nivel de evidencia II, grado de recomendación B).

## Disfunción paratiroidea

En el hipoparatiroidismo puede aparecer dificultad de concentración, pérdida de memoria y desorientación, así como agitación, alucinaciones y psicosis (9). La hipocalcemia aguda también puede provocar síndrome confusional. La neuroimagen muestra calcificaciones bilaterales, predominantemente en los ganglios basales y el cerebelo hasta en un 50% de los casos (10), que se relacionan con la duración del cuadro. La demencia suele ser de tipo subcortical, puede presentar fluctuaciones y rara vez es la primera manifestación de la enfermedad. Aunque suele asociarse con hipocalcemia y se cree que ésta desempeña un papel fundamental en su etiopatogenia, se han descrito casos con normocalcemia (9).

El hiperparatiroidismo puede ocasionar trastorno de memoria y concentración, así como paranoia, alucinaciones y coma. Las calcificaciones son menos frecuentes que en el hipoparatiroidismo. Un 12% puede presentar demencia crónica aislada, que suele asociarse a hipercalcemia (aunque hay casos en normocalcemia). El cuadro puede simular una enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) con demencia subaguda, alteración de la marcha e incluso complejos periódicos trifásicos en el EEG, que pueden revertir con el tratamiento (11). También pueden coexistir ECJ e hiperparatiroidismo, haciendo más complejo el diagnóstico.

**DIAGNÓSTICO:** el diagnóstico se basa en la determinación de iones en sangre y orina (calcio, fósforo, magnesio), PTH y AMPc urinario.

**TRATAMIENTO:** en el hipoparatiroidismo, el tratamiento con calcio y derivados de la vitamina D ha mostrado reversibilidad total o parcial del deterioro cognitivo en casos publicados (9). Cuando ya existen calcificaciones cerebrales no suele haber respuesta, aunque se logre normalizar la calcemia (12), por lo que es fundamental el tratamiento precoz. La paratiroidectomía con autotrasplante puede mejorar la cognición en el hiperparatiroidismo, con mejoría del Mini Mental State Examination (MMSE) y el Clinical Dementia Rating (CDR) (14), y se han publicado casos de recuperación total o parcial del deterioro cognitivo (13).



## Deterioro cognitivo asociado a la disfunción adrenal y la hipoglucemia

### Disfunción adrenal

El síndrome de Cushing se asocia a un exceso de cortisol, ya sea de origen endógeno o exógeno, al que se atribuyen las alteraciones cognitivas. Aparecen trastornos mentales en el 40% de los casos: irritabilidad, nerviosismo, insomnio, depresión y, ocasionalmente, cuadro psicótico y alucinaciones. Cognitivamente se asocia con alteración de la concentración, la atención, el aprendizaje y la memoria, y puede ocasionar demencia (15). El hipercortisolismo también se asocia con una disminución del volumen cerebral e hipocampal, que puede revertir con tratamiento (16).

En la enfermedad de Addison se presentan síntomas depresivos y psicóticos (del 20 al 40%), pudiendo desarrollar confusión, delirio y estupor. Cognitivamente pueden aparecer trastornos de memoria, embotamiento mental, desorientación y demencia. En la fisiopatología pueden influir los trastornos electrolíticos, la hipoglucemia y las concentraciones bajas de glucocorticoides. La supresión adrenocortical, secundaria a la interrupción de un tratamiento prolongado con corticosteroides, puede producir un estado similar a la demencia que se puede revertir con tratamiento (17).

**DIAGNÓSTICO:** determinación de ACTH y cortisol en sangre y en orina, iones (Na y K), y test de supresión para el síndrome de Cushing y de estimulación para la enfermedad de Addison.

**TRATAMIENTO:** el tratamiento se basa en cirugía o radioterapia para el síndrome de Cushing y tratamiento sustitutivo en la enfermedad de Addison. Algunos pacientes pueden mejorar en cognición y memoria tras el tratamiento (18).

### Hipoglucemia

Al margen de los casos aislados de demencia secundaria a hipoglucemias agudas graves, la mayoría de casos descritos se relacionan con concentraciones de glucemia persistentemente bajas durante un periodo de tiempo prolongado (tratamientos hipoglucemiantes, insulinomas, tirotoxicosis, insuficiencia hepática, etc.).

Los pacientes suelen presentar cefalea, confusión, inquietud, irritabilidad y otros trastornos de conducta. Los síntomas cognitivos predominantes son pérdida de memoria, dificultad para tareas motoras y disminución de la actividad espontánea; también puede aparecer demencia. Además, pueden asociarse déficits focales, neuropatía periférica, ataxia y movimientos anormales. En muchos casos de hipoglucemia crónica los síntomas vegetativos no suelen aparecer o son poco intensos, y suelen relacionarse con amnesia de los episodios. Esto dificulta el diagnóstico y puede retrasar el tratamiento, que hará que los déficits sean más irreversibles.

**DIAGNÓSTICO:** el diagnóstico se basa en la determinación de las concentraciones de glucemia, pero también puede ser de ayuda la HbA1c.

**TRATAMIENTO:** se han publicado casos de resolución total o parcial de los déficits cognitivos tras lograr el control glucémico (19).

## Deterioro cognitivo asociado a enfermedades del hígado

### **Encefalopatía hepática**

La encefalopatía hepática es un síndrome neuropsiquiátrico que se caracteriza por cambios en el estado mental e incluye la alteración del comportamiento, de la cognición y la afectividad, y puede presentar signos focales. Se trata de una situación potencialmente reversible y fluctuante en el tiempo. Para la clasificación del grado de afectación clínica pueden emplearse los criterios de West-Haven o la escala de coma de Glasgow, aunque carecen de validación (20).

**DIAGNÓSTICO:** el diagnóstico es clínico. Entre las pruebas que pueden ser útiles se encuentran la determinación de amonio, el EEG, la neuropsicología o la neuroimagen.

El amonio en sangre normalmente está elevado, pero su valor absoluto no se correlaciona bien con el grado de encefalopatía.

El EEG es sensible y se correlaciona con el grado de afectación del SNC, pero no es específico. Predominan los ritmos alfa posteriores con aparición progresiva de brotes zeta o delta.



Una batería de cinco test se ha propuesto como sensible para el diagnóstico de la encefalopatía hepática mediante exploración neuropsicológica: el test del trazo A y B, el test de la línea quebrada, el test de dígitos y símbolos y el test del marcado seriado.

En la resonancia magnética (RM) es común la hiperintensidad de los ganglios basales en T1, pero este hallazgo no se correlaciona con el grado clínico de encefalopatía. Otras técnicas, como la espectroscopia o la difusión, pueden ser de utilidad.

**TRATAMIENTO:** actuar sobre la causa desencadenante. Administrar disacáridos no absorbibles como la lactulosa; como alternativa pueden utilizarse antibióticos no absorbibles (21) (nivel de evidencia III, grado de recomendación C).

El flumazenilo puede ser útil administrado en la fase aguda en pacientes con criterios de buen pronóstico. Se necesitan ensayos más amplios (22) (nivel de evidencia II, grado de recomendación C).

## Degeneración hepatocerebral adquirida

La degeneración hepatocerebral adquirida es un síndrome clinicopatológico crónico caracterizado por una demencia en la que predomina la lentitud del procesamiento, el trastorno ejecutivo y los movimientos anormales, como temblor o coreoatetosis. Se ha relacionado con el número de episodios de encefalopatía, las concentraciones de amonio y el grado del cortocircuito portosistémico (23). El diagnóstico es clínico. La resonancia magnética ponderada en T1 suele mostrar una señal hiperintensa en el pálido. Aunque se ha informado de mejoría con el trasplante hepático en algunos casos aislados, no hay estudios que avalen su eficacia (24).

## Enfermedad de Wilson

La enfermedad de Wilson es un trastorno hereditario autosómico recesivo del metabolismo del cobre debido a mutaciones en *ATP7B*, que implica un depósito sistémico anormal del metal, principalmente en el cerebro y el hígado.

Se puede presentar con diversidad de síntomas neuropsiquiátricos y trastornos del movimiento. Son muy frecuentes las alteraciones del comportamiento y del

# guía

estado mental como la impulsividad, la ansiedad y el trastorno del estado de ánimo; alteraciones que hasta en un 20% de los pacientes pueden ser la presentación inicial. Aunque no se conoce con precisión la prevalencia de estos trastornos, se sitúan entre el 30 y el 50% de los pacientes, según las series.

**DIAGNÓSTICO:** se basa en la combinación de datos clínicos y analíticos. Se ha propuesto un sistema de gradación de la probabilidad que clasifica la enfermedad en probable, posible o poco probable (25).

Los anillos de Kaiser-Flecher están presentes en el 95% de los pacientes con enfermedad neurológica o psiquiátrica.

La ceruloplasmina sérica, la excreción urinaria de cobre en 24 horas y las concentraciones de cobre sérico suelen estar alteradas en los pacientes con manifestaciones neurológicas (Tabla 1).

La biopsia hepática y los estudios con cobre radiactivo suelen reservarse para los casos limitados al hígado.

La RM puede mostrar un aumento de la señal en T2 en los ganglios basales o el signo de la "cara del oso panda" en el mesencéfalo.

TABLA 1. Valores normales y patológicos en estudios de laboratorio.

	Rango normal	Enfermedad de Wilson
Ceruloplasmina sérica	De 200 a 400 mg/l	<200 mg/l en 95% de pacientes
Excreción urinaria de cobre	De 20 a 50 µg/día	>100 µg/día
Cobre sérico	De 8 a 12 µg/dl	>25 µg/dl
Cobre en tejido (biopsia)	<250 µg/g	>250 µg/gr en 80% de pacientes

**DIAGNÓSTICO:** el tratamiento se realiza con penicilamina. Suele iniciarse con dosis entre 1.000 y 1.500 mg al día. Entre los efectos adversos hay que vigilar la aparición de reacciones de hipersensibilidad o las discrasias sanguíneas. Otros efectos secundarios con el uso crónico son la neuropatía –síndrome seudolúpico– y la supresión de médula ósea (26) (nivel de evidencia I, grado de recomendación A).



La trientina se considera la alternativa al tratamiento con penicilamina, dada su mejor tolerabilidad. Puede usarse como tratamiento de inicio (27) (nivel de evidencia I, grado de recomendación A).

Otras alternativas son el uso de zinc como limitante de la absorción, indicado en combinación con trientina en pacientes sintomáticos o solo en los oligosintomáticos (28) (nivel de evidencia II, grado de recomendación B).

## **Deterioro cognitivo asociado a enfermedades renales**

### **Encefalopatía urémica**

La encefalopatía urémica es un síndrome relacionado con la insuficiencia renal aguda o terminal con síntomas precoces, como la astenia o la dificultad de concentración, y tardíos como la agitación, el delirio, la asterixis, el temblor o las crisis epilépticas (29). Es una situación clínica reversible con el tratamiento sustitutivo.

### **Deterioro cognitivo asociado a la insuficiencia renal y la hemodiálisis**

El deterioro cognitivo es una causa de alteración funcional frecuente en enfermos renales. Predomina el déficit ejecutivo, de la velocidad de procesamiento y de la memoria de recuperación (30). Puede estar relacionado con otras vasculopatías coexistentes o con la propia hemodiálisis. Además del control adecuado de los factores de riesgo vascular, puede ser útil el tratamiento de la anemia con eritropoyetina (31) o diálisis peritoneal (32).

### **Demencia dialítica**

Se ha relacionado con la intoxicación por aluminio. Inicialmente suele afectar al habla y al lenguaje y posteriormente los síntomas se van haciendo crónicos y aparecen muecas faciales, asterixis y mioclonías hasta llegar a las fases finales con crisis epilépticas, demencia y muerte. El EEG puede revelar un patrón característico con descargas multifocales de actividad delta de gran amplitud. El tratamiento recomendado es la infusión de deferoxamina, aunque puede tener lugar un empeoramiento inicial de los síntomas (33) (nivel de evidencia II, grado de recomendación B).

## Deterioro cognitivo asociado a déficit de perfusión o hipoxia

---

### Encefalopatía hipóxica-isquémica

La encefalopatía hipóxica-isquémica engloba el conjunto de secuelas neurológicas que sufren los pacientes que sobreviven a una parada cardiorrespiratoria. Incluye en su espectro el síndrome amnésico, el trastorno conductual, los déficits visuoespaciales y las alteraciones del lenguaje (34).

**ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS:** tanto el EEG, como el somatosensorial, o la neuroimagen pueden ser de utilidad en la fase aguda posreanimación, fundamentalmente como indicadores de mal pronóstico.

**TRATAMIENTO:** el tratamiento en la fase aguda persigue la estabilización hemodinámica, el mantenimiento de una oxigenación adecuada y la prevención del daño cerebral secundario. Dos ensayos recientes han comunicado respuestas favorables con la hipotermia inducida (35). No hay evidencias que avalen ninguna terapia en la fase crónica, salvo la sintomática.

### Encefalopatía hipercápnica-hipóxica

Los déficits cognitivos pueden afectar hasta el 40% de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Los aspectos más afectados son la atención y el cálculo, la capacidad ejecutiva y la memoria verbal (36). Las escalas funcionales de la vida diaria son las más sensibles para el diagnóstico. Otros síntomas más relacionados con la narcosis inducida por la hipercapnia son la irritabilidad, la somnolencia y el delirio.

**DIAGNÓSTICO:** el diagnóstico es clínico, con el apoyo de los gases arteriales. Puede haber alteraciones electroencefalográficas, pero son inespecíficas.

**TRATAMIENTO:** mantenimiento del soporte ventilatorio adecuado (37). Se recomienda evitar los sedantes y las dosis excesivas de oxígeno (nivel de evidencia III, grado de recomendación C).

### Síndrome de apnea del sueño

El síndrome de apnea del sueño se ha relacionado con déficits cognitivos que afectan a la atención, la función ejecutiva, la memoria episódica y la memoria de trabajo.



**TRATAMIENTO:** consiste en tratar la enfermedad de base (38), aunque los estudios disponibles son dispares respecto a la reversibilidad del déficit cognitivo (nivel de evidencia III, grado de recomendación C).

## Demencia asociada a enfermedades de depósito y errores del metabolismo innatos

### Porfirias

Las porfirias son secundarias al déficit en la síntesis del grupo hemo. Las hepáticas, en concreto el déficit de ácido aminolevulínico deshidratasa, la porfiria aguda intermitente, la coproporfiria y la porfiria variegata, son las que pueden presentar episodios agudos con manifestaciones neurológicas. El cuadro clínico incluye los síntomas gastrointestinales, fundamentalmente el dolor abdominal con vómitos, la neuropatía sensitiva, los síntomas neuropsiquiátricos y los síntomas cardiovasculares con taquicardia e hipertensión (39).

**DIAGNÓSTICO:** el diagnóstico sigue basándose en un grado elevado de sospecha clínica y la determinación de porfobilinógeno y de porfirinas en sangre, orina y heces y de la porfobilinógeno desaminasa eritrocitaria (Tabla 2).

**TRATAMIENTO:** precisa el ingreso y la monitorización del paciente, la retirada de fármacos u otros factores desencadenantes, el apoyo nutricional e hidroelectrolítico y el empleo de opiáceos para el control del dolor. Debe administrarse hemina (de 3 a 4 mg al día, durante al menos 4 días) (grado de recomendación A). La infusión

TABLA 2. Diagnóstico de laboratorio en las porfirias.

	Concentraciones porfobilinógeno desaminasa eritrocitaria	Porfirinas en orina	Porfirinas en heces	Porfirinas en plasma
Porfiria aguda intermitente	Disminuidas	Aumentadas	Normales o levemente aumentadas	Normales o levemente aumentadas
Coproporfiria hereditaria	Normales	Aumentadas	Aumentadas	Normales
Porfiria variegata	Normales	Aumentadas	Aumentadas	Aumentadas

# guía

de glucosa al 10% puede ser útil para ataques leves. Una vez el paciente esté estable, es esencial evitar los fármacos (ver [www.porphyrifoundation.com](http://www.porphyrifoundation.com)) y las situaciones desencadenantes (nivel de evidencia I, grado de recomendación A).

## Enfermedades por depósito

Las enfermedades por depósito son secundarias a errores congénitos del metabolismo que cursan con depósito lisosómico anormal. Habitualmente son hereditarias y su inicio se sitúa en la infancia, aunque de manera excepcional pueden pasar inadvertidas hasta la edad adulta y constituir causas infrecuentes de demencia. La tabla 3 resume las que con mayor frecuencia pueden presentar una manifestación tardía.

## Enfermedades mitocondriales

Constituyen un grupo de enfermedades secundarias a alteraciones en la cadena respiratoria. Tanto las formas sindrómicas como el MELAS, el síndrome de Leigh o el de Kearns-Sayre como las formas de encefalomiopatía no sindrómicas pueden asociarse a síntomas cognitivos. Se incluyen entre estos la disminución del nivel de conciencia, los trastornos del estado de ánimo, el síndrome confusional, las alucinaciones y los cambios de personalidad. Los dominios cognitivos más afectados son la memoria verbal y visual, el lenguaje, la capacidad ejecutiva, la atención y el cálculo (50).

**DIAGNÓSTICO:** pueden ser útiles el análisis del LCR, el EEG, los potenciales evocados visuales y la resonancia magnética. La resonancia con espectroscopia también puede ser de utilidad.

**TRATAMIENTO:** se recomiendan medidas generales como evitar las situaciones de estrés, abstenerse del consumo de alcohol y tabaco y mantener una higiene del sueño adecuada. Se ha sugerido un beneficio con la administración de coenzima Q o carnitina, pero no hay evidencias que lo avalen (51).

## Demencias carenciales

---

### Encefalopatía de Wernicke

Es un síndrome neuropsiquiátrico de inicio agudo, secundario al déficit de tiamina caracterizado por cambios del nivel de conciencia y del estado mental, sín-



TABLA 3. Principales enfermedades de depósito que pueden cursar con demencia.

Enfermedad	Déficit metabólico	Manifestaciones clínicas	Diagnóstico	Tratamiento
<b>Enfermedad de Gaucher</b>	Déficit de beta-glucosidasa ácida	Apraxia oculomotora, afectación bulbar, piramidismo, ataxia y demencia	Determinación actividad enzimática en leucocitos	Reposición enzimática con imiglucerasa o limitación sustrato con miglustat (40)
<b>Enfermedad de Niemann-Pick (41)</b>	Mutaciones en <i>NPCT</i> o <i>NP2C</i>	Limitación supranuclear de la mirada vertical, ataxia, disartria o distonía o síntomas psiquiátricos	Déficit de esterificación del colesterol y función lipina positiva en fibroblastos	Sin tratamiento específico
<b>Xantomatosis cerebrotendinosa (42)</b>	Mutaciones en <i>CYP27A1</i>	Diarrea en la infancia, cataratas juveniles, xantomas al inicio de la edad adulta y demencia	Elevación del colesterol y descenso del ácido querodesoxicolico y del colesterol en sangre	Ácido querodesoxicolico, o inhibidores HMG-CoA reductasa (43)
<b>Mucopolisacaridosis (44)</b>	Déficit de acetil-CoA alfa-glucosidasa	Puede presentarse con síntomas psiquiátricos	Determinación de heparan-sulfatos en orina	Sin tratamiento específico
<b>Leucodistrofia metacromática (45)</b>	Enfermedad de depósito lisosomal ARSA (arilsulfatasa A)	Variante "psicocognitiva": similar a esquizofrenia y evoluciona a demencia frontosubcortical	Disminución de actividad de ARSA. Estudio genético. Biopsia de nervio periférico	Sin tratamiento curativo. Trasplante de médula ósea en algunas formas juveniles
<b>Adrenoleucodistrofia (X-ALD) (46)</b>	ABCD1 (Cr. X). Acúmulo de ácidos grasos de cadena muy larga (AGCML)	Fenotipos del adulto (afectación cerebral con o sin adrenomieloneuropatía). Síntomas psiquiátricos y demencia frontosubcortical	Estudio de los AGCML, función adrenal y RM (desmielinización bilateral de predominio occipitoparietal)	Sin tratamiento curativo. Tratar insuficiencia adrenal. Trasplante de progenitores hematopoyéticos en enfermedad cerebral precoz
<b>Ceroidlipofuscinosis neuronal del adulto (enfermedad de Kufs) (47)</b>	Herencia AR y AD. Acúmulo de lipofuscina	Demencia con afectación motora, signos cerebelosos y/o extrapiramidales. Quistes óseos.	Inclusiones mixtas lisosomales en leucocitos o piel. Clínico.	Sin tratamiento específico
<b>Osteodisplasia poliquística lipomembranosa con leucoencefalopatía esclerosante (enfermedad de Nasu-Hakola) (48,49)</b>	TYROBP (DAP12) y TREM2	Trastornos de personalidad y conducta. Demencia frontal	Biopsia ósea y estudio genético. Calcificaciones ganglios basales	Sin tratamiento específico

# guía

tomas oculomotores, como el nistagmo y la parálisis del recto externo y ataxia (52). Puede acompañarse de alteraciones hemodinámicas como hipotensión o taquicardia. Entre los factores desencadenantes hay que considerar la dieta a base de arroz descascarillado, el alcoholismo y la malnutrición, la cirugía gastrointestinal, los vómitos y diarreas crónicas, el cáncer y la quimioterapia, las enfermedades sistémicas, el déficit de magnesio y la hemodiálisis. Puede haber un componente de susceptibilidad genético.

**DIAGNÓSTICO:** el diagnóstico es clínico. Entre los estudios complementarios es útil la resonancia magnética que posee una especificidad del 90%, aunque la sensibilidad es baja. Los hallazgos habituales son las áreas de hiperseñal en las zonas paraventriculares del tálamo, el hipotálamo o los cuerpos mamilares.

**TRATAMIENTO:** debe evitarse la administración de soluciones glucosadas antes de la administración parenteral de tiamina en los casos de sospecha clínica o a pacientes alcohólicos (53). Se recomienda la infusión de 500 mg en 30 minutos, cada 8 horas y durante 3 días (grado de recomendación A). Debe hacerse profilaxis con 250 mg de tiamina intramuscular una vez al día, en todos los pacientes con antecedentes de alcoholismo (nivel de evidencia I, grado de recomendación A). Pueden presentarse reacciones anafilácticas graves, aunque son poco frecuentes.

## Demencia de Korsakoff

La demencia de Korsakoff es secundaria al déficit de tiamina y se caracteriza por el déficit amnésico tanto anterógrado como retrógrado. Puede haber paramnesia en las fases iniciales y son habituales los trastornos del estado de ánimo como la apatía o, por el contrario, la euforia (54). El diagnóstico es clínico con el apoyo de la neuroimagen, que puede mostrar lesiones en el tálamo o los cuerpos mamilares y atrofia del lóbulo frontal. No hay estudios que avalen la eficacia de ningún tratamiento.

## Pelagra

La pelagra es un síndrome carencial asociado al déficit de niacina y de triptófano. Es muy poco frecuente en los países desarrollados, aunque se ha descrito asociada a la anorexia nerviosa (55). El cuadro clínico clásico está definido por la diarrea, la dermatitis y la demencia, que incluye alteraciones conductuales y psicosis. Habitualmente responde al tratamiento de reposición con niacina o triptófano.



## Déficit de cobalamina

El déficit de cobalamina es, junto con el de ácido fólico, la causa de demencia reversible de origen carencial más aceptada.

Puede provocar depresión, apatía, psicosis, bradipsiquia, fallos de memoria, delirio y demencia. La afectación cognitiva puede presentarse hasta en un 25% de los pacientes (56). Sin embargo, se estima que supone solo el 1% de las demencias reversibles (57) y es cada vez más infrecuente en las series clínicas. Existe también una alta proporción de pacientes con déficit de cobalamina entre los que presentan demencia (entre un 15 y un 25%), lo que sugiere que, sin ser su causa, podría contribuir al cuadro o ser un factor de riesgo (58). Asimismo, este déficit provoca aumento de homocisteína, que se ha relacionado igualmente con el deterioro cognitivo y la demencia. En otros casos, el déficit podría ser secundario a la demencia y no su causa, o tratarse solo de un epifenómeno, dada su alta prevalencia en los mayores de 60 años (entre el 10 y el 15%) (57).

**DIAGNÓSTICO:** se basa en la determinación de las concentraciones de cobalamina en sangre. La anemia megaloblástica no siempre está presente. En casos dudosos, la determinación de homocisteína y ácido metilmalónico puede ser de utilidad. Dada su alta prevalencia y el beneficio potencial del tratamiento, se recomienda la determinación de cobalamina en los pacientes con deterioro cognitivo (nivel de evidencia II, grado de recomendación B).

**TRATAMIENTO:** consiste en la administración de altas dosis de cianocobalamina intramuscular al inicio (1.000 µg diarios los primeros días y, posteriormente, semanales las primeras semanas), con dosis mensuales de mantenimiento. Aunque es potencialmente reversible, son pocos los casos publicados que muestran recuperación cognitiva, que es más probable en los pacientes con síntomas de menos de un año de evolución (59).

En cuanto a las demencias en general asociadas a déficit vitamínico, incluida la enfermedad de Alzheimer, dos revisiones sistemáticas concluyen que la evidencia es insuficiente para demostrar que el tratamiento con cianocobalamina sola (57, 60) o junto con vitamina B6 y/o ácido fólico (61) mejora la función cognitiva de las personas con demencia.

# guía

Dado el potencial beneficio del tratamiento sobre el estado cognitivo y el posible desarrollo de otras complicaciones neurológicas y sistémicas, se recomienda el tratamiento del déficit de cobalamina en los pacientes con deterioro cognitivo (nivel de evidencia IV, grado de recomendación C).

## Déficit de ácido fólico

Los síntomas son, en general, superponibles a los del déficit de cobalamina, pero la depresión es más frecuente. Los trastornos neuropsiquiátricos afectan a dos tercios de los pacientes y en un 25% de ellos aparecen sin anemia ni macrocitosis. La afectación cognitiva puede presentarse hasta en un 25% de los pacientes (56). Predominan las alteraciones de la atención, el razonamiento abstracto, y la memoria episódica y visuoespacial (61), aunque puede llegar a producirse demencia. En las personas mayores sin demencia, las concentraciones bajas de folato se relacionan también con menores puntuaciones en el MMSE (62). Este déficit es más frecuente en los pacientes con Alzheimer y otras demencias que en la población general (63), por lo que se ha sugerido que podría ser un factor de riesgo o agravante. Aunque puede contribuir en la fisiopatología, el efecto del folato en la cognición se produce también independientemente de las concentraciones de homocisteína (64).

**DIAGNÓSTICO:** se basa en la determinación de ácido fólico en sangre. La anemia y la macrocitosis no siempre están presentes (56). La determinación de homocisteína puede ser útil. Dada la alta prevalencia de este déficit en la población adulta y el beneficio potencial del tratamiento, se recomienda su determinación en todos los pacientes con deterioro cognitivo (nivel de evidencia II, grado de recomendación B).

**TRATAMIENTO:** el tratamiento consiste en la administración de ácido fólico por vía oral. El tratamiento crónico puede disminuir las concentraciones de cobalamina, por lo que en ocasiones tiene que administrarse conjuntamente. Las manifestaciones neurológicas pueden ser reversibles y se han publicado casos de demencia con recuperación completa tras la instauración del tratamiento (62).

En cuanto a la demencia en general, dos revisiones sistemáticas concluyen que la evidencia actual es insuficiente para demostrar que el ácido fólico, solo o con cianocobalamina mejora la función cognitiva de las personas con o sin demencia



(60, 63). Un estudio aleatorizado posterior muestra que la suplementación con ácido fólico durante 3 años mejora los resultados de diferentes tests cognitivos, en sujetos sin demencia con concentraciones elevadas de homocisteína (65).

Dado el potencial beneficio del tratamiento sobre el estado cognitivo y sobre otras posibles alteraciones neurológicas y sistémicas, se recomienda el tratamiento del déficit de ácido fólico en los pacientes con deterioro cognitivo (nivel de evidencia IV, grado de recomendación C).

## Bibliografía

1. Clarfield AM. The decreasing prevalence of reversible dementias: an updated meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2219-2229.
2. Knopman DS, Petersen RC, Cha RH, Edland SD, Rocca WA. Incidence and causes of nondegenerative nonvascular dementia: a population-based study. *Arch Neurol* 2006; 63: 218-21.
3. Van Osch LADM, Hogervorst E, Combrinck M, Smith AD. Low thyroidstimulating hormone as a risk factor for Alzheimer's disease. *Neurology* 2004; 62: 1967-1971.
4. Kalmijn S, Mehta KM, Pols HA, Hofman A, Drexhage HA, Breteler MM. Subclinical hyperthyroidism and the risk of dementia: the Rotterdam study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 53: 733-737.
5. Van der Cammen TJ, Mattace-Raso F, van Harskamp F, de Jager MC. Lack of association between thyroid disorders and Alzheimer's disease in older persons: a cross-sectional observational study in a geriatric outpatient population. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51: 884.
6. Del Ser Quijano T, Delgado, C, Martínez Espinosa S, Vázquez C. Cognitive deficiency in mild hypothyroidism. *Neurología* 2000; 15: 193-198.
7. Roberts LM, Pattison H, Roalfe A, Franklyn J, Wilson S, Hobbs FD, et al. Is subclinical thyroid dysfunction in the elderly associated with depression or cognitive dysfunction? *Ann Intern Med* 2006; 145: 573-581.
8. Davis JD, Tremont G. Neuropsychiatric aspects of hypothyroidism and treatment reversibility. *Minerva Endocrinol* 2007; 32: 49-65.
9. Stuerenburg HJ, Hansen HC, Thie A, Kunze K. Reversible dementia in idiopathic hypoparathyroidism associated with normocalcemia. *Neurology* 1996; 47: 474-476.

10. Kowdley KV, Coull BM, Orwoll ES. Cognitive impairment and intracranial calcification in chronic hypoparathyroidism. *Am J Med Sci* 1999; 317: 273-277.
11. Bertolucci PH, Malheiros SF. Hyperparathyroidism simulating Creutzfeldt-Jakob disease. *Arq Neuropsiquiatr* 1990; 48: 245-249.
12. García JL, Delgado Fernández M, Laynez Bretones F, Díez García F. Dementia as the first manifestation of idiopathic hypoparathyroidism. *Med clin (Bar)* 1998; 110: 478.
13. Molaschi M, Ponzetto M, Romin R, Cerrato P, Gangemi D. Neuropsychologic symptoms of primary hyperparathyroidism in the elderly. Report of a clinical case. *Minerva Endocrinol* 1994; 19: 169-174.
14. Chou FF, Chen JB, Hsieh KC, Liou CW. Cognitive changes after parathyroidectomy in patients with secondary hyperparathyroidism. *Surgery* 2008; 143: 526-532.
15. Forget H, Lacroix A, Somma M, Cohen H. Cognitive decline in patients with Cushing's syndrome. *J Int Neuropsychol Soc* 2000; 6: 20.
16. Bourdeau I, Bard C, Noël B, Leclerc I, Cordeau MP, Bélair M, et al. Loss of brain volume in endogenous Cushing's syndrome and its reversibility after correction of hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1949.
17. Johnstone PA, Rundell JR, Esposito M. Mental status changes of Addison's disease. *Psychosomatics* 1990; 31: 103-107.
18. Starkman MN, Giordani B, Gebarski SS, Scheingart DE. Improvement in learning associated with increase in hippocampal formation volume. *Biol Psychiatry* 2003; 53: 233.
19. Hattori H, Matsumoto M, Tsuchiya H, Iwai K, Miyauchi E, Takasaki M, et al. An elderly patient with an insulinoma who had prolonged dementia-like symptoms. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi* 1998; 35: 566-570.
20. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy—definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002; 35: 716-721.
21. Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Disacáridos no absorbibles para la encefalopatía hepática (Revisión Cochrane traducida). *The Cochrane Library*, 2008 Issue 2.
22. Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Antagonistas de receptores benzodiazepínicos para la encefalopatía hepática (Revisión Cochrane traducida) *The Cochrane Library*, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).



23. Victor M, Adams RD, Cole M. The acquired (non-Wilsonian) type of chronic hepatocerebral degeneration. *Medicine (Baltimore)* 1965; 44: 345-396.
24. Wiesner RH. Acquired (non-Wilsonian) hepatocerebral degeneration: complex management decisions. 2003; 9: 993-994.
25. Ferenci P, Caca K, Loudianos G, Mieli-Vergani G, Tanner S, Sternlieb I, et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease: final report of the proceedings of the working party at the International Meeting on Wilson disease and Menkes disease, Leipzig/Germany, 2001. *Liver Int* 2003; 23: 139-142.
26. Czlonkowska A, Gajda J, Rodo M. Effects of long-term treatment in Wilson's disease with D-penicillamine and zinc sulphate. *J Neurol* 1996; 243: 269-273.
27. Walshe JM. The management of Wilson's disease with triethylene tetramine 2HC1 (Trien 2HC1). *Prog Clin Biol Res* 1979; 34: 271-280.
28. Hoogenraad TU, Koevoet R, de Ruyter Korver EG. Oral zinc sulphate as long-term treatment in Wilson's disease (hepatolenticular degeneration). *Eur Neurol* 1979; 18: 205-211.
29. Sprague SM, Moe SM. Neurologic accompaniments of renal failure. *Handbook of clinical neurology*. Elsevier science publisher 1993; 19(part 1): Systemic diseases.
30. Murray AM, Tupper DE, Knopman DS, Gilbertson DT, Pederson SL, Li S, et al. Cognitive impairment in hemodialysis patients is common. *Neurology* 2007; 67: 216-223.
31. Singh NP, Sahni V, Wadhwa A, Garg S, Bajaj SK, Kohli R, et al. Effect of improvement in anemia on electroneurophysiological markers (P300) of cognitive dysfunction in chronic kidney disease. *Hemodial Int* 2006; 10: 267-273.
32. Effects of haemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis on P300 cognitive potentials in uraemic patients. *Ups J Med Sci* 2004; 109:43-48.
33. Sprague SM, Corwin HL, Wilson RS, Mayor GH, Tanner CM, et al. Encephalopathy in chronic renal failure responsive to deferoxamine therapy. *Arch Intern Med* 1986; 146: 2063-2064.
34. Caine D, Watson J.D. Neuropsychological and neuropathological sequelae of cerebral anoxia: A critical review. *J. Int. Neuropsychol* 2000; 6: 86-99.
35. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002; 346: 549-556.

36. Antonelli-Incalzi R, Corsonello A, Trojano L, Pedone C, Acanfora D, Spada A, et al. Screening of cognitive impairment in chronic obstructive pulmonary disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; 23: 264-270.
37. Heaton RK, Grant I, McSweeney AJ, Adams KM, Petty TL. Psychologic effects of continuous and nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 1983; 143: 1941-1947.
38. Lim W, Bardwell WA, Loredó JS, Kim EJ, Ancoli-Israel S, Morgan EE, et al. Neuropsychological effects of 2-week continuous positive airway pressure treatment and supplemental oxygen in patients with obstructive sleep apnea: a randomized placebo-controlled study. *J Clin Sleep Med* 2007; 3: 380-386
39. Anderson KE, Bloomer JR, Bonkovsky HL, Kushner JP, Pierach CA, Pimstone NR, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of the acute porphyrias. *Ann Intern Med* 2005; 142: 439-450.
40. Vellodi A, Bembi B, De Villemeur TB, Collin-Histed T, Erikson A, Mengel E, et al. Management of neuronopathic Gaucher disease: a European consensus. *J Inherit Metab Dis* 2001; 24: 319-327.
41. Walterfang M, Fietz M, Fahey M, Sullivan D, Leane P, Lubman DI, et al. The neuropsychiatry of Niemann-Pick type C disease in adulthood. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2006; 18: 158-170.
42. Cruysberg JR. Cerebrotendinous xanthomatosis: juvenile cataract and chronic diarrhea before the onset of neurologic disease. *Arch Neurol* 2002; 59: 1975.
43. Berginer VM, Salen G, Shefer S. Long-term treatment of cerebrotendinous xanthomatosis with chenodeoxycholic acid. *N Engl J Med* 1984; 311: 1649-1652.
44. Van de Kamp JJP. The Sanfilippo syndrome: a clinical and genetic study of 75 patients in the Netherlands (medical thesis). La Haya: JHH Pasmans; 1987.
45. Sanjurjo Crespo P (ed). *Protocolos de diagnóstico y tratamiento de los errores congénitos del metabolismo*. 2007. p. 131-152.
46. Kumperscak HG, Plesnicar BK, Zalar B, Gradisnik P, Seruga T, Paschke E. Adult metachromatic leukodystrophy: a new mutation in the schizophrenia-like phenotype with early neurological signs. *Psychiatr Genet* 2007; 17: 85-91.
47. Girós M, Gutiérrez-Solana LG, Pedrón C, et al. Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X. En: Sanjurjo P, Couce ML, Pintos G, Ribes A, Merinero B (eds.). *Protocolos de diagnóstico y tratamiento de los errores congénitos del*



- metabolismo. Madrid: Mead-Johnson, a Bristol Myers Squibb S.A. Company; 2007. p. 131-152.
48. Pierret C, Morrison JA, Kirk MD. Treatment of lysosomal storage disorders: Focus on the neuronal ceroid-lipofuscinoses. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 2008; 68: 429-442.
  49. Paloneva J, Autti T, Hakola P, Haltia M. Gene Reviews: polycystic lipomembranous osteodysplasia with sclerosing leukoencephalopathy (PLOS). [www.genetests.org](http://www.genetests.org), 2006
  50. Finsterer J. Central nervous system manifestations of mitochondrial disorders. *Acta Neurol Scand* 2006; 114: 217-238.
  51. Treatment for mitochondrial disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 1.
  52. Harper CG, Giles M, Finlay-Jones R. Clinical signs in the Wernicke- Korsakoff complex: a retrospective analysis of 131 cases diagnosed at necropsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49: 341-345.
  53. Day E, Benthon P, Callaghan R, Kuruvilla T, George S. Thiamine for Wernicke-Korsakoff syndrome in people at risk from alcohol abuse. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 1.
  54. Kopelmd MD. Rates of forgetting in Alzheimer-type dementia and Korsakoff's syndrome. *Neuropsychologia* 1985; 23: 623-638.
  55. Pellagra may be a rare secondary complication of anorexia nervosa: a systematic review of the literature. *Altern Med Rev* 2003; 8: 180-185.
  56. Reynolds E. Vitamin B12, folic acid, and the nervous system. *Lancet Neurol* 2006; 5: 949-960.
  57. Malouf R, Areosa Sastre A. Vitamin B12 for cognition. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 3. Art. No.: CD004394.
  58. Cunha UG, Rocha FL, Peixoto JM, Motta MF, Barbosa MT. Vitamin B12 deficiency and dementia. *Int Psychogeriatr* 1995; 7: 85-88.
  59. Martin DC, Francis J, Protech J, Huff FJ. Time dependency of cognitive recovery with cobalamin replacement: report a pilot study. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40: 168-172.
  60. Balk EM, Raman G, Tatsioni A, Chung M, Lau J, Rosenberg IH. Vitamin B6, B12, and folic acid supplementation and cognitive function: a systematic review of randomized trials. *Arch Intern Med* 2007; 167: 21-30.
  61. Reynolds EH. Folic acid, ageing, depression, and dementia. *BMJ* 2002; 324: 1512-1515.

# guía

62. Ortega RM, Mañas LR, Andrés P, Gaspar MJ, Agudo FR, Jiménez A, et al. Functional and psychic deterioration in elderly people may be aggravated by folate deficiency. *J Nutr* 1996; 126: 1992-1999.
63. Malouf M, Grimley EJ, Areosa SA. Folic acid with or without vitamin B12 for cognition and dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; (4): CD004514.
64. De Lau LM, Refsum H, Smith AD, Johnston C, Breteler MM. Plasma folate concentration and cognitive performance: Rotterdam Scan Study. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 728-734.
65. Durga J, van Boxtel MP, Schouten EG, Kok FJ, Jolles J, Katan MB, et al. Effect of 3-year folic acid supplementation on cognitive function in older adults in the FACIT trial: a randomised, double blind, controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 208-216.

### DEMENCIA VASCULAR

P. Martínez-Lage, A. Frank y M. Valentí Soler

## Concepto y terminología

Bajo la denominación de *demencia vascular* (DV) se incluye un grupo de entidades clinicopatológicas en las que un daño cerebral vascular isquémico o hemorrágico produce un deterioro de diversas funciones cognitivas que, acompañado o no de trastornos psicológicos y conductuales, interfiere con la capacidad sociolaboral del individuo. El concepto de DV es amplio y heterogéneo e incluye diferentes tipos de enfermedades que, aun compartiendo la naturaleza vascular, responden a causas distintas y mecanismos etiopatogénicos diversos, y tienen manifestaciones clínicas y correlatos radiológicos dispares. Es por ello que suele hablarse más bien de *demencias vasculares*.

### Definiciones

#### *Demencia*

Según los criterios diagnósticos vigentes de DV (criterios NINDS-AIREN), la demencia se define como un “deterioro cognitivo desde un nivel de funcionamiento previo superior que se manifiesta por alteración de la memoria y otras dos o más áreas cognitivas (orientación, atención, lenguaje, función visuoespacial, función ejecutiva, control motor y praxias) establecido, preferiblemente, en un examen clínico y corroborado mediante evaluación neuropsicológica; el déficit debe ser lo suficientemente grave como para interferir en las actividades de la vida diaria independientemente de las secuelas físicas del ictus”

#### *Demencia vascular*

Es la demencia secundaria a una o varias lesiones vasculares. Incluye todas las formas de DV (Tabla 1) y, en general, se refiere sólo a las lesiones isquémicas. Algunos autores incluyen dentro de las DV las demencias ocasionadas por hemorragias reiteradas.

#### *Deterioro cognitivo vascular*

Es un trastorno cognitivo *de cualquier tipo y de cualquier grado* ocasionado por patología vascular cerebral isquémica. El concepto de deterioro cognitivo vascu-

TABLA 1. Clasificación de la demencia vascular. (Modificada de: O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B, et al. Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurol* 2003; 2: 89-98).

Demencia postictus

Demencia vascular

Multiinfarto (múltiples infartos de vaso grande)

DV subcortical isquémica (síndrome de Binswanger)

Patología de vaso pequeño

Arteriosclerosis hipertensiva, diabética

CADASIL

Angiopatía amiloide esporádica/familiar

Demencia por infarto estratégico

Vaso grande (giro angular, prosencéfalo basal, arteria cerebral posterior o anterior)

Vaso pequeño (lagunas talámicas o en ganglios basales, rodilla de la cápsula interna)

Demencia por hipoperfusión

Encefalopatía anóxica-isquémica difusa

Vulnerabilidad selectiva (necrosis laminar, ¿esclerosis hipocámpica?)

Infartos fronterizos

Demencia hemorrágica

Hipertensiva

Angiopatía amiloide

Demencia mixta

Deterioro cognitivo ligero vascular

lar entraña una idea de riesgo de empeoramiento del déficit intelectual. El estado de demencia (DV) sería un grado más grave de deterioro cognitivo vascular.

### ***Demencia multiinfarto***

Inicialmente este término se acuñó para denominar todos los tipos de demencias vasculares (1). Con él se pretendía destacar que la DV se produce cuando hay infartos cerebrales y se rechazaba la hipótesis de la "isquemia crónica". En la actualidad el término demencia multiinfarto (DMI) se ha restringido para denominar sólo a la demencia vascular secundaria a la repetición de infartos corticales en el territorio de arterias de calibre mediano o grande.



### *Demencia por infarto estratégico*

La demencia se produce como consecuencia de un único infarto cortical o subcortical, aterotrombótico, lacunar o hemodinámico de localización caprichosa. Son ejemplos los infartos talámicos paramedianos, el infarto del giro angular, los infartos lacunares en la rodilla de la cápsula interna o los infartos profundos en el territorio de la arteria cerebral anterior.

### *Enfermedad de Binswanger (encefalitis subcortical crónica progresiva; encefalopatía subaguda arteriosclerótica; demencia senil tipo Binswanger)*

Es un cuadro clínico que se inicia sobre los 50-60 años y cursa con deterioro mental progresivo y episodios de déficit neurológico focal que se asocia a una importante "atrofia" de la sustancia blanca con infartos lacunares e importante aterosclerosis de los largos vasos que penetran en la sustancia blanca (2). El epónimo no es acertado y ha dejado de utilizarse, ya que Binswanger no hizo una descripción microscópica (fue Alzheimer quien la hizo en los casos de Binswanger) y algunos de sus enfermos tenían posiblemente una neurosífilis. El *síndrome Binswanger* (demencia, trastorno de la marcha, lagunas y lesiones vasculares de vasos pequeños en la sustancia blanca) responde en la mayoría de los casos a etiologías concretas y no cabe otorgarle un rango como enfermedad individual.

### *Demencia vascular subcortical*

Es la DV que se produce por lesiones isquémicas de localización profunda (subcortical) por patología de vasos pequeños (infartos lacunares y patología vascular de la sustancia blanca). Esta denominación engloba y destierra a otras en desuso, como enfermedad de Binswanger y "estado lacunar".

### *Leucoaraiosis*

Etimológicamente, este término procede del griego *leuco* (blanco) y *araios* (raro), es decir, sustancia blanca "rara, desestructurada". Vladimir Hachinski (3) lo acuñó para designar los cambios de la sustancia blanca que la tomografía axial y la resonancia magnética ponían de manifiesto en un buen número de personas mayores con o sin demencia, con o sin trastornos motores y con o sin factores de riesgo vascular. El término tuvo una aceptación generalizada, pero no unáni-

me, y hoy en día se habla también de *lesiones vasculares de la sustancia blanca*, *hiperintensidades de la sustancia blanca* o *cambios de la sustancia blanca relacionados con la edad*. Otros sinónimos han caído en desuso: hipodensidad de la sustancia blanca, lucencias de la sustancia blanca, enfermedad vascular isquémica subcortical, leucoencefalopatía isquémica, leucoencefalopatía subcortical isquémica o *unidentified bright objects (UBOs)*.

### ***Demencia postictus***

Es cualquier tipo de demencia (vascular, degenerativa o mixta) que se desarrolla después de un ictus. No hay un límite de tiempo establecido para hablar de demencia postictus. La mayoría de los trabajos se refieren a intervalos de tres meses a un año después del accidente vascular agudo (4).

## **Epidemiología y factores de riesgo**

La **prevalencia** de DV en Europa es de 1,6% entre las personas mayores de 65 años y aumenta con la edad (5). En España las cifras de prevalencia cambian de unos lugares a otros desde el 1-2% de Pamplona o Toledo al 6% en Gerona (6). La DV es más frecuente en varones y a partir de los 85 años en mujeres. La DV supone un 15,8% de todas las demencias. Un 5% de los mayores de 65 años tienen deterioro cognitivo de cualquier grado achacable a causa vascular (7).

La **incidencia** de DV por encima de los 65 años es de 3,4 casos por 1.000 personas-año, aumenta con la edad y es mayor en varones (8). En el estudio de Rochester (9), un 18% de casos nuevos de demencia durante cinco años podían atribuirse a una causa vascular (26% si se tenían en cuenta las lesiones extensas de la sustancia blanca). Sólo el 10% de los enfermos había tenido un ictus relacionado con el inicio o empeoramiento de la demencia. Aproximadamente un tercio de los pacientes que sufren un ictus presentan demencia en los tres meses siguientes (4).

La mayor parte de los **factores de riesgo vascular** tradicionales se asocian significativamente a DV (10). Si la comparación se establece entre pacientes con ictus con y sin demencia, los resultados son poco orientativos. Los estados de hipercoagulabilidad se asocian a la DV subcortical (11, 12). La acumulación en el cerebro de productos de glicación puede contribuir al desarrollo de DV (13). La



hipoperfusión cerebral o la hipoxemia aumentan el riesgo de demencia tras un ictus (14). No existe un marcador genético de riesgo de DV.

## Aspectos clínicos y etiopatogénicos

### Demencia vascular multiinfarto

Se produce por la acumulación de infartos múltiples corticales en arterias cerebrales de calibre mediano-grande (infartos aterotrombóticos, embolia arterioarterial, cardioembolia o infartos en territorios fronterizos). Es la forma de DV que más se ajusta al patrón clásico de demencia de inicio agudo y evolución escalonada con empeoramientos relacionados con nuevos eventos vasculares y períodos de mejoría o estabilización.

El cuadro cognitivo incluye combinaciones de trastornos en el área del lenguaje, la praxis, las funciones visuoespaciales o visuoespaciales, las funciones perceptivas y el cálculo, y también déficit de memoria (DV cortical). Hay síntomas conductuales y psicológicos. Las lesiones frontales izquierdas pueden dar lugar a síndromes depresivos, y las lesiones parietooccipitales y temporales, a alucinaciones e ideas delirantes (15). El cuadro clínico puede acompañarse también de signos focales de tipo corticoespinal, síndromes sensitivos, hemianopsia u otros, en función de la distribución de los infartos corticales (16).

### Demencia vascular subcortical

El sustrato de la DV subcortical es la acumulación de infartos lacunares o lesiones vasculares de la sustancia blanca periventricular y profunda por enfermedad de los vasos pequeños cerebrales (17). La etiología más frecuente es la angiopatía (arteriolosclerosis) hipertensiva o diabética junto con la angiopatía amiloide, angiopatías hereditarias (angiopatía autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía, CADASIL) o estados de hipercoagulabilidad. La hipoperfusión o hipoxemia pueden ser causa de daño de la sustancia blanca y DV subcortical.

La instauración del cuadro puede ser insidiosa y su curso lento y progresivo. Puede haber episodios agudos de déficit neurológico focal, pero muchos pacientes con DV subcortical nunca tienen ictus clínicos (18).

# guía

El perfil de deterioro cognitivo se caracteriza por disfunción ejecutiva, trastorno de la atención y la capacidad de concentración, pérdida de iniciativa, falta de motivación e importantes cambios de carácter y personalidad. Se asocian trastornos afectivos, apatía o abulia (19, 20). El trastorno de memoria puede ser prominente, pero los rendimientos pueden mejorar si se administran pistas, se realizan tareas de aprendizaje asistido o se corrigen los déficits atencionales. Es frecuente el trastorno del control motor. La marcha es lenta y a pequeños pasos, hay rigidez paratónica, lentitud de movimientos, temblor y síndrome pseudobulbar (21). Los hallazgos exploratorios focales o la liberación de reflejos primitivos son habituales. La urgencia miccional y la incontinencia aparecen de forma temprana (22).

## **Demencia por infarto estratégico**

Un único infarto (o dos) de localización caprichosa producen un cuadro de demencia (23). La nomenclatura dice poco de la etiología o las manifestaciones clínicas, que pueden ser muy heterogéneas. El inicio agudo/subagudo del cuadro es la norma. Algunas formas podrían catalogarse dentro de las DV corticales, como la demencia por infarto del giro angular o los infartos en el territorio de la cerebral anterior o la cerebral posterior. Otras serían formas subcorticales por infartos lacunares, como los infartos talámicos paramedianos que cursan con semiología amnésica, frontosubcortical, afásica o de heminegligencia. Los infartos en la rodilla de la cápsula interna, tálamo anterior, núcleo caudado bilateral o territorio profundo de las perforantes de la cerebral anterior pueden originar cuadros de demencia eminentemente frontal.

## **Demencia por hipoperfusión/hipoxia**

La etiología incluye cualquier proceso hemodinámico que induzca reducción del flujo cerebral o hipoxemia (24). Las manifestaciones clínicas no están bien establecidas. Se ha descrito asociación entre insuficiencia cardiaca y deterioro cognitivo o depresión (25, 26). El síndrome de apneas obstructivas durante el sueño produce deterioro cognitivo, especialmente disejecutivo (27). La estenosis carotídea crítica puede ser causa de deterioro cognitivo/demencia por diversos mecanismos, incluidos los infartos aterotrombóticos o los infartos hemodinámicos en territorios fronterizos. No se ha demostrado el papel preventivo ni terapéutico de la endarterectomía sobre los síntomas cognitivos (28-30).



## Diagnóstico de la demencia vascular

Los **criterios DSM-IV** (31) basan el diagnóstico de DV en la presencia de demencia junto con signos y síntomas neurológicos focales o con datos de laboratorio indicativos de enfermedad vascular cerebral a los que se atribuye una relación etiológica con la alteración. Los **criterios CIE-10** (32) exigen que haya demencia con distribución desigual de los déficits de las funciones cognitivas superiores y signos de daño cerebral focal (presencia de signos corticoespinales). Debe haber además evidencia de enfermedad vascular cerebral significativa por la historia, los exámenes o los test. Los criterios CIE-10 distinguen entre DV multiinfarto, DV subcortical y DV mixta cortical y subcortical.

Los criterios del National Institute of Neurological Disorders and Stroke – Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences (**NINDS-AIREN**) (33) establecen que para diagnosticar **DV probable** debe haber demencia y evidencia de enfermedad vascular cerebral (signos focales y enfermedad vascular cerebral “relevante” en neuroimagen) y debe poderse establecer relación entre ambas, bien porque la demencia se inicia en los tres meses siguientes a un ictus registrado, bien porque el deterioro es brusco o de curso fluctuante o escalonado. Puede hacerse un diagnóstico de **DV posible** cuando hay signos focales pero no se dispone de neuroimagen, cuando no hay una clara relación temporal entre demencia e ictus o cuando, en presencia de enfermedad vascular cerebral relevante, el inicio de la demencia es insidioso y su curso variable. Los criterios establecidos por los Alzheimer's Disease Diagnostic and Therapeutic Centres (**ADDTC**) del estado de California (34) se distinguen de los NINDS-AIREN en la definición de demencia. Ha de haber más de un área cognitiva afectada pero no se exige déficit de memoria. La presencia de enfermedad vascular cerebral se establece por datos de historia/exploración o datos de neuroimagen (no se requieren los dos simultáneamente). Los criterios ADDTC solo exigen la relación temporal ictus-demencia si la historia de accidentes vasculares se reduce a un solo episodio. Los criterios ADDTC permiten el diagnóstico de **DV posible** en los pacientes con síndrome de Binswanger (incontinencia urinaria, trastorno de la marcha, leucoaraiosis extensa, factores de riesgo vascular) que no hayan tenido un ictus.

Los criterios NINDS-AIREN tienen una fiabilidad interobservador baja, con un índice kappa entre 0,46 y 0,76 (35), al igual que los criterios ADDTC y DSM-IV, en los que el índice kappa se ha cifrado en 0,44 y 0,69, respectivamente (36).

En estudios de validación anatomopatológica, todos los criterios tienen índices altos de especificidad pero inaceptablemente bajos de sensibilidad, tanto para la DV pura como para la combinación de DV y demencia mixta (37-41) (Tabla 2). Las bajas cifras de sensibilidad se explican por la ausencia de déficit neurológico focal en muchos pacientes y la ausencia de relación temporal clara entre demencia y accidente vascular cerebral agudo. Hasta un 42% de las personas con demencia vascular pura nunca tuvieron un ictus (42). El porcentaje de pacientes con diagnóstico anatomopatológico de enfermedad de Alzheimer (EA) que cumplen criterios de DV puede oscilar entre un 0% para los criterios CIE-10, un 2,2% para los criterios NINDS-AIREN y un 10,9% para los criterios DSM-IV. Si se aplican criterios de DV posible, el porcentaje de pacientes con EA que los cumplen es del 8,7% para los criterios NINDS-AIREN y el 13% para los ADDTC (38).

### Recomendación

Los criterios NINDS-AIREN y ADDTC permiten seleccionar muestras suficientemente homogéneas de pacientes con DV para investigación con un buen grado de especificidad (grado de recomendación B).

Puede diagnosticarse DV en pacientes con enfermedad vascular demostrada aun cuando no haya historia de ictus ni signos focales. Se recomienda el diagnóstico de DV posible (grado de recomendación B).

**Nivel de evidencia:** Un estudio prospectivo de clase I (39) ha señalado que los criterios NINDS-AIREN tienen una especificidad del 95% y una sensibilidad del 45% para el diagnóstico de DV. Cuatro estudios retrospectivos de clase II (37, 38, 41, 42) corroboran estos datos. Un estudio de clase II (38) ha demostrado niveles altos de sensibilidad para el diagnóstico de DV posible según criterios ADDTC y uno de clase III (40) ha señalado niveles altos de sensibilidad para los criterios NINDS-AIREN de DV probable/posible.

### Escala de isquemia de Hachinski

La escala de isquemia de Hachinski (43) se diseñó para predecir la presencia de infartos cerebrales en pacientes con demencia y apoyar el diagnóstico diferencial entre demencia degenerativa por EA y demencia multiinfarto. En un metaanálisis sobre 312 autopsias de pacientes con demencia, la escala permitió identificar correctamente al 75,9% de los pacientes con diagnóstico anatomopatológico de EA (puntuación  $\leq 4$ ) y a un 83,8% de los pacientes con demencia multiinfarto (puntuación  $\geq 7$ ) (44). La sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de EA frente a DV fueron del 89%. Un tercio (29,3%) de los pacientes con demencia mixta (Alzheimer y vascular) obtuvo puntuaciones  $\leq 4$  y un 58,5% tenía puntua-



ciones  $\geq 7$ . La escala mostró buenos rendimientos para el diagnóstico de los casos puros, pero resultó poco fiable para el de los casos mixtos. Otros estudios han mostrado índices de sensibilidad y especificidad inferiores (Tabla 2).

TABLA 2. Estudios de validación anatomopatológica de los criterios diagnósticos de DV (S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; pos: posible; prob: probable; EI: escala de isquemia de Hachinski).

		CIE-10	DSM-IV	NINDS-AIREN pos	NINDS-AIREN prob	ADDC pos	ADDC prob	EI
Gold et al. (37)	S			0,58		0,63		
	E			0,80		0,64		
Holmes et al. (39)	S				0,43			
	E				0,95			
	VPP				0,43			
	VPN				0,95			
Gold et al. (38)	S	0,20	0,50	0,55	0,20	0,70	0,25	
	E	0,94	0,84	0,84	0,93	0,78	0,91	
	VPP			0,50	0,44			
	VPN			0,90	0,80			
Zekry et al. (40)	S			0,78				
	E			0,86				
Knopman et al (41)	S	0,75	0,75		0,25	0,67		
	E	0,74	0,64		0,96	0,79		
Bacchetta et al.(42)	S			0,56		0,58		0,56
	E			0,73		0,74		0,66

### Recomendación

Cuando no se dispone de neuroimagen, la escala de isquemia de Hachinski permite predecir la ausencia de un componente vascular cerebral en pacientes con demencia cuando la puntuación es menor o igual a 4 con un alto grado de sensibilidad y especificidad. Las puntuaciones superiores a 7 identifican a los pacientes con DV pura. Los pacientes que combinan EA y enfermedad vascular pueden tener cualquier puntuación (recomendación grado B)

**Nivel de evidencia:** Un estudio de clase II (44) ha mostrado un alto grado de sensibilidad y especificidad de la escala de Hachinski para la discriminación entre EA y DV puras, con rendimientos bajos en los casos mixtos.

# guía

## **Criterios diagnósticos para la DV subcortical**

La DV subcortical es la forma más frecuente de DV (45). Por su perfil evolutivo insidioso y lento, no siempre en relación con accidentes vasculares (42), plantea un reto para el diagnóstico diferencial con la EA (46). Se han formulado criterios específicos para DV subcortical (47).

La alteración de las funciones ejecutivas es el rasgo distintivo de la DV subcortical. En la revisión de Looi y Sachdev (48), nueve de los diez estudios en los que se investigaron funciones ejecutivas mostraron un rendimiento significativamente peor de los pacientes con DV. Las pruebas de función ejecutiva combinadas con las de memoria de reconocimiento permiten discriminar DV subcortical de EA (49), incluso en fases iniciales (deterioro cognitivo ligero) (50). En sujetos sin demencia o en pacientes con ictus, las lesiones subcorticales se asocian a rendimientos más bajos en la función ejecutiva (51-54).

La DV subcortical puede cursar con pérdida de memoria. Se han revisado (48) 27 estudios comparativos entre DV y EA, 18 de los cuales aportaban datos sobre aprendizaje verbal y memoria. Los pacientes con DV mostraron un rendimiento significativamente mejor en 12 de estos 18 trabajos. En la DV subcortical estas diferencias son más acusadas (49). El diagnóstico de DV subcortical o EA puede predecirse a partir de los rendimientos en fluencia verbal y pruebas de memoria que incluyan el reconocimiento (test de aprendizaje auditivo verbal de Rey o lista de palabras CERAD) (49, 55). Un estudio basado en casos con diagnóstico neuropatológico ha cuestionado la idea globalmente aceptada de que los pacientes con DV subcortical tienen preservada la memoria (56).

Los síntomas conductuales y psicológicos característicos de la DV subcortical son enlentecimiento psicomotor, apatía, falta de iniciativa y motivación, y depresión (57, 58). Más de la mitad de los pacientes con DV tienen apatía relevante (59). Otros síntomas frecuentes son depresión (43,5%), irritabilidad (33,6%), ansiedad (30,5%) y agitación/agresividad (29,0%) (59-61). Se ha demostrado una prevalencia mayor de ansiedad y depresión en la DV que en la EA (62, 63), pero no se ha constatado un patrón conductual significativamente distinto entre ambas (64).

La asociación entre depresión y enfermedad vascular cerebral subcortical es controvertida. En la población general, se ha observado una asociación entre los



síntomas depresivos y los cambios vasculares de la sustancia blanca (65, 66), pero no en todos los estudios (67, 68). En series hospitalarias hay más síntomas depresivos cuanto mayor es el grado de afectación de la sustancia blanca (69). Las personas con depresión de inicio en la edad adulta tienen más cambios en la sustancia blanca (70) y, en estudios anatomopatológicos, los ancianos con depresión tienen más lesiones isquémicas en la sustancia blanca frontal (71). El concepto de “depresión vascular” sigue siendo objeto de debate. No se ha contrastado una clara relación causa-efecto.

La asociación entre enfermedad vascular cerebral subcortical, trastorno de la marcha y otras alteraciones del control motor está bien establecida (72, 73). La prevalencia de signos neurológicos focales y su valor diagnóstico es difícil de analizar, puesto que se trata de un criterio diagnóstico ineludible. En el metaanálisis de validación neuropatológica de la escala de Hachinski había signos focales en el 66,3% de los pacientes con DV, el 26,7% de los pacientes con Alzheimer y el 56,1% de los pacientes con ambas patologías (44). Entre los 706 participantes en el estudio clínico Vantage sobre rivastigmina en DV sólo 19 estaban libres de signos focales. El signo más prevalente fue la asimetría de reflejos. Los pacientes con DV subcortical presentaban disfagia, disartria, marcha parkinsoniana o bradicinesia en mayor proporción (74). En una serie de pacientes con diagnóstico neuropatológico de DV subcortical no se observaron diferencias significativas en la prevalencia de caídas, inestabilidad o incontinencia urinaria entre los casos puros y los casos con componente degenerativo por EA (75).

Los criterios clínicos para la DV subcortical no se han sometido a validación neuropatológica.

La **arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL)** ha de sospecharse en pacientes con patrón clínico y neuropsicológico de DV subcortical cuando coexisten edad joven de inicio, historia personal o familiar de migraña, historia personal o familiar de ictus en edad joven (<55 años), historia familiar de DV subcortical y leucoaraiosis en los polos temporales o en la cápsula externa (76, 77). La afectación del polo temporal tiene una sensibilidad del 89% y una especificidad del 86%. La biopsia cutánea tiene una sensibilidad baja, del 45%, con una especificidad del 100% (78). El

# guía

estudio genético molecular de los exones 2-6 del gen NOTCH confirmará el diagnóstico (79). No está justificado el cribado genético de pacientes con ictus lacunares si no concurren las circunstancias mencionadas (80)

La **angiopatía amiloide** es causa de DV subcortical. No se han formulado criterios para esta circunstancia, pero sí para la hemorragia cerebral asociada a angiopatía amiloide (81). Si se sospecha angiopatía amiloide (en un paciente con evidencia de leucoaraiosis y/o infartos lacunares en ausencia de factores de riesgo vascular, y más si hay hemorragia lobar) se ha de investigar la presencia de microhemorragias en secuencias de resonancia magnética de eco de gradiente. La prevalencia de microhemorragias no supera el 5% en la población general (82) y en pacientes con angiopatía amiloide puede alcanzar el 40% en las formas esporádicas y el 60% en las hereditarias (83). En la angiopatía amiloide aparecen microhemorragias en áreas corticales o inmediatamente subcorticales (igual que en la EA, en la que la frecuencia de microhemorragias puede alcanzar el 30%), a diferencia de lo que se observa en la angiopatía hipertensiva o CADASIL (se localizan en ganglios basales y regiones profundas) (84).

## Recomendación

Puede establecerse el diagnóstico de DV subcortical en pacientes con enfermedad vascular cerebral de pequeño vaso (infartos lacunares y leucoaraiosis) con deterioro cognitivo disejecutivo, apatía, depresión, signos focales o trastorno de la marcha. La afectación de la memoria no excluye el diagnóstico (grado de recomendación C).

En pacientes con demencia y enfermedad vascular de pequeño vaso, el predominio de los rasgos disejecutivos sobre el déficit de memoria apoya el diagnóstico de DV subcortical sobre el de EA, pero la afectación de la memoria no excluye el diagnóstico de DV (grado de recomendación C)

En pacientes con depresión de inicio tardío ha de buscarse enfermedad vascular subcortical especialmente si se observa un deterioro cognitivo con rasgos disejecutivos (grado de recomendación C).

**Nivel de evidencia:** No hay evidencia acumulada suficiente sobre la validación anatomopatológica de los criterios diagnósticos propuestos para la DV subcortical. El valor de las pruebas de función ejecutiva para el diagnóstico de DV subcortical ha sido puesto de manifiesto por numerosos estudios retrospectivos que serían catalogables como de clase II por el tamaño de la muestra y la evaluación ciega, pero que no se basan en el diagnóstico anatomopatológico como criterio estándar. Un estudio de clase III que utiliza este criterio ha mostrado que los pacientes con DV pueden tener déficit de memoria.



## Criterios diagnósticos para la demencia mixta

EL término *demencia mixta* se aplica a la combinación de EA y enfermedad vascular. Algunos autores (34) incluyen la combinación de cualquier tipo de patología (amiloidopatía, sinucleinopatía, taupatía, enfermedad vascular). La combinación de distintas alteraciones es el hallazgo anatomopatológico más frecuente en los estudios poblacionales sobre la demencia. No existen criterios clínicos ni neuropatológicos para el diagnóstico de demencia mixta.

### Recomendación

El término demencia mixta puede resultar confuso si no se especifican cuáles son las patologías que se combinan. Es preferible hablar de EA posible con componente vascular, o viceversa, en función de que los rasgos clínicos y neurorradiológicos otorguen mayor peso a un componente u otro en la etiología de la demencia (grado de recomendación C; nivel de evidencia: recomendación de expertos).

## Neuroimagen

La exploración neurorradiológica es un imperativo para el diagnóstico de DV (85). No hay datos que permitan establecer una correlación directa causa-efecto entre el deterioro cognitivo y la enfermedad vascular cerebral sobre la sola base de la localización o el volumen de las lesiones isquémicas. En la TAC, la demencia se asocia con un mayor número de infartos, afectación del hemisferio izquierdo, presencia de leucoaraiosis y, de manera más constante, con atrofia cerebral (volumen ventricular, dilatación del III ventrículo o de los ventrículos laterales, dilatación de los surcos corticales) (86). En la resonancia, la atrofia y las lesiones hiperintensas parcheadas y confluentes de la sustancia blanca son predictores significativos de demencia (87).

Los criterios NINDS-AIREN incluyen especificaciones para la valoración de las lesiones vasculares en neuroimagen y se han esbozado otras recomendaciones para su aplicación en ensayos clínicos (88). Son guías orientativas que adolecen de una importante variación interobservador (89). Las recomendaciones NINDS-AIREN no distinguen los pacientes con lesiones vasculares que tienen demencia de los que no tienen afectación cognitiva (90). Establecer un diagnóstico de DV sobre la base de la neuroimagen exige valorar grados de afectación que han de interpretarse a la luz de los datos clínicos y neuropsicológicos (91).

# guía

Se ha propuesto una escala de valoración que se basa en la existencia de infartos, volumen ventricular, índice ventricular y grado de leucoaraiosis en la que se establecen cuatro grados de probabilidad desde DV ausente a DV probable (25). Hay una asociación lineal significativa entre grado en la neuroimagen y probabilidad de demencia, pero la complejidad de las medidas hacen que la escala sea poco útil en la práctica clínica.

La patología de pequeños vasos intracerebrales que produce DV subcortical incluye infartos lacunares o lesiones de la sustancia blanca (17, 18). La patología vascular de la sustancia blanca puede observarse en la TAC como una hipodensidad de localización periventricular, sobre las astas frontales occipitales o en los centros semiovais. En la RM son lesiones hiperintensas localizadas en la región periventricular o en la sustancia blanca subcortical (93). No han de considerarse los halos finos o los “casquetes” de los ventrículos ni las lesiones pequeñas y puntiformes (menores de  $2 \times 2$  mm). Las lesiones de leucoaraiosis que contribuyen al deterioro cognitivo son las periventriculares que se extienden sobre la sustancia blanca subcortical o las subcorticales (separadas del ventrículo) mayores de 5 mm, de aspecto parcheado, parcheado-confluyente o de carácter difuso (94, 95). La RM no distingue lesiones de mínimo edema o espongirosis de otras con desmielinización más intensa y daño axonal. Esto explica que personas completamente asintomáticas tengan una importante carga de “lesión” de la sustancia blanca (96). Es posible que las técnicas de difusión-tensión aporten mayor especificidad en este sentido. Los coeficientes de difusividad guardan una relación más estrecha con las escalas cognitivas que el volumen de sustancia blanca hiperintensa en pacientes con leucoaraiosis (97) o CADASIL (98).

La prevalencia de cualquier grado de lesión de la sustancia blanca entre las personas de 60 a 90 años llega al 95%, pero la de lesiones moderadas-graves es del 19,5% (99, 100). También entre los pacientes con EA la prevalencia es alta (101, 102). Aunque hay una estrecha asociación entre leucoaraiosis, síntomas cognitivos, depresión, rendimientos bajos en pruebas cognitivas y riesgo de demencia (102-105), la aplicación de estos datos a cada paciente individual es impracticable.

Las lesiones hiperintensas de la sustancia sólo tendrían expresión clínica en forma de déficit cognitivo o trastorno de la marcha en el 20% de los pacientes cuyas



lesiones son graves y extensas (106). Los criterios NINDS-AIREN ponen el umbral en la afectación de un 25% de la sustancia blanca. En la escala utilizada en el estudio de salud cardiovascular americano se ha sugerido un umbral para la demencia de 7 (lesiones periventriculares que se extienden hacia la sustancia blanca profunda junto con lesiones parcheadas-confluentes en centros semioviales) (18, 106). En la escala diseñada por el grupo de trabajo europeo (107) se ha propuesto como umbral una puntuación de al menos 3 (lesiones difusas) en dos áreas y al menos otras dos áreas con puntuación de 2 (lesiones parcheadas-confluentes) (108) No hay estudios de validación de estos datos. Se ha propuesto una escala que tiene en cuenta el grado de afectación de las vías colinérgicas, cuyo grado de correlación con rendimientos cognitivos es mayor (109).

Los criterios para el diagnóstico de DV subcortical (110) valoran sólo las lesiones periventriculares de más de 10 mm de espesor y las lesiones subcorticales confluentes o difusas de tamaño superior a 25 mm. Para las formas lacunares se exigen más de cinco infartos lacunares. Estos criterios no han sido validados.

El reto de la neuroimagen en el estudio de la DV es la detección de patologías vasculares que pasan desapercibidas en las técnicas convencionales actuales pero que pueden tener gran relevancia etiopatogénica, como son la necrosis isquémica selectiva, la necrosis laminar en áreas fronterizas, los microinfartos corticales o la esclerosis hipocámpica.

### Recomendación

No se ha acumulado evidencia suficiente para concretar un umbral de carga vascular o para especificar una localización necesaria de las lesiones corticales o subcorticales que definen la DV en neuroimagen. El diagnóstico de DV ha de basarse en la correlación entre el grado de carga vascular y los datos clínicos y neuropsicológicos (grado de recomendación C; nivel de evidencia: recomendaciones de expertos).

Las hiperintensidades de la sustancia blanca que han de tenerse en cuenta como de origen vascular isquémico o como causantes de deterioro cognitivo o motor son las periventriculares extensas y las subcorticales parcheadas-confluentes o difusas (grado de recomendación C; nivel de evidencia: numerosos estudios de clase III [estudios retrospectivos en series amplias pero con diagnóstico clínico como estándar o estudios retrospectivos en series reducidas con diagnóstico anatomopatológico como estándar]).

## Tratamiento de la demencia vascular

### Tratamiento sintomático

#### *Inhibidores de la acetilcolinesterasa*

La hipótesis colinérgica en la DV argumenta que los sistemas colinérgicos intervienen sobre la regulación del flujo cerebral y que las lesiones vasculares de la sustancia blanca interrumpen con frecuencia las vías colinérgicas.

Dos estudios clínicos aleatorizados, ciegos y controlados con placebo sobre 1.219 pacientes han demostrado la eficacia del **donepezilo** en pacientes con DV leve a moderada (criterios NINDS-AIREN) (111, 112). Los pacientes que recibieron donepezilo (5 a 10 mg/día) mostraron una mejoría significativa en escalas cognitivas (ADAS-Cog, MMSE), impresión clínica global (CDR-suma de puntuaciones, CIBIC-plus) y capacidad funcional (IADL, ADFACS). El donepezilo fue bien tolerado y los efectos secundarios gastrointestinales fueron transitorios. Un tercer estudio clínico amplio, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo sobre 974 pacientes con DV publicado en forma de resumen mostró la eficacia del donepezilo en escalas cognitivas (V-ADAS-Cog), pero no en el resto de variables (113). En un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en 168 pacientes con CADASIL se observó un efecto beneficioso del donepezilo en variables secundarias (test de rastreo, funciones ejecutivas), pero no sobre la variable principal (V-ADAS-Cog) (114).

El tratamiento durante seis meses con **galantamina** ha demostrado una eficacia significativa en cognición (ADAS-Cog), impresión clínica global (CIBIC-plus), actividades de la vida diaria (DAD) y síntomas conductuales (NPI) en un estudio controlado, doble ciego, frente a placebo en un grupo de 592 pacientes con demencia y enfermedad vascular cerebral. El ensayo incluyó pacientes con EA posible con patología vascular y pacientes con DV (criterios NINDS-AIREN) (115). El efecto beneficioso se observó en la muestra total pero no en el subanálisis de los pacientes con DV, en los que sólo hubo beneficio en pruebas cognitivas (ADAS-Cog). El efecto de la galantamina se mantuvo al cabo de 12 meses en el estudio de extensión abierto (116). En otro ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo sobre 788 individuos con DV (criterios NINDS-AIREN) (117), la galantamina aportó beneficio en escalas cognitivas globales



(ADAS-Cog) y en función ejecutiva. No se observó efecto en actividades de la vida diaria (ADCS-ADL) ni en escalas conductuales (NPI). La galantamina fue bien tolerada.

Se ha investigado el papel de la **rivastigmina** en el tratamiento de la DV. La rivastigmina aporta un mayor efecto beneficioso en los pacientes con EA que tienen sospecha de enfermedad vascular cerebral (puntuaciones mayores de 0 en la escala modificada de Hachinski) (118). En un estudio aleatorizado, abierto y controlado con ácido acetilsalicílico sobre 208 enfermos, la rivastigmina redujo significativamente al cabo de doce meses la magnitud del deterioro cognitivo (MMSE, test del reloj) y conductual (BEHAVE-AD, escala de depresión geriátrica) (119). En un único ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en 710 pacientes con DV (criterios NINDS-AIREN) la rivastigmina mostró efectos beneficiosos significativos en escalas cognitivas (ADAS-Cog, VADAS, MMSE), pero no en el resto de variables (120).

### **Memantina**

La eficacia de la **memantina** en la DV moderada se ha evaluado en dos estudios clínicos aleatorizados, a doble ciego y controlados con placebo. El tratamiento durante 28 semanas produjo una mejoría significativa en ADAS-Cog y en la impresión clínica global (CIBIC-plus) en un grupo de 321 pacientes con DV moderada (MMSE al inicio entre 10 y 20) (121). En otro estudio se incluyeron 579 pacientes con DV y puntuación inicial en MMSE entre 10 y 22. Tras 28 semanas de tratamiento, la memantina produjo un beneficio significativo en la cognición (ADAS-Cog), pero no en la impresión clínica global (CGIC-C) ni en variables de capacidad funcional (GBS, NOSGER) (122). En estos dos estudios la memantina se toleró bien.

Un metaanálisis sobre los ensayos publicados con inhibidores de la acetilcolinesterasa y memantina en pacientes con DV (3.093 pacientes con principio activo y 2.090 con placebo) avala la buena tolerabilidad y la eficacia de estos fármacos sobre la función cognitiva, aunque cuestiona su significación clínica. Los inhibidores de la colinesterasa provocaron un mayor número de abandonos que el placebo en relación con efectos adversos gastrointestinales. No hubo problemas de tolerabilidad relacionados con factores cardiovasculares (123).

## Recomendación

Hay evidencia acumulada razonable como para recomendar el uso de inhibidores de la acetilcolinesterasa para el tratamiento de los síntomas cognitivos (donepezilo, rivastigmina y galantamina) y déficits funcionales/medidas globales (donepezilo) en pacientes con DV leve a moderada diagnosticados según criterios NINDS-AREN (grado de recomendación A, nivel de evidencia I, cinco ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo (111-113, 117, 120) y un metaanálisis (123).

Hay evidencia razonable sobre el beneficio de pequeño tamaño que aporta la galantamina sobre los síntomas cognitivos, déficits funcionales y síntomas conductuales en pacientes con demencia leve a moderada y lesiones vasculares cerebrales, incluidos los pacientes con EA y enfermedad vascular cerebral. La galantamina debe considerarse como opción terapéutica en estos enfermos (grado de recomendación A, nivel de evidencia I, un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo) (116).

La memantina aporta un efecto beneficioso de pequeño tamaño y puede considerarse en el tratamiento de los síntomas cognitivos en pacientes con DV moderada o avanzada (grado de recomendación A, nivel de evidencia I, dos ensayos clínicos randomizados, doble ciego, controlados con placebo).

## Tratamiento preventivo/etiopatogénico

### *Antiagregantes*

No hay datos suficientes que demuestren que el **ácido acetilsalicílico** (124) mejore la cognición o el pronóstico de la DV. Más allá de un antiguo estudio piloto (125), no hay ensayos clínicos controlados sobre el ácido acetilsalicílico. En un estudio abierto controlado, el tratamiento con **triflusal** mejoró la cognición en un grupo de pacientes con DV (126). Corregir la hiperagregabilidad plaquetaria puede inhibir la progresión de la leucoaraiosis (127). En un estudio en pacientes con EA, el ácido acetilsalicílico a dosis bajas no aportó beneficio y aumentó el riesgo de hemorragias mortales, incluidas las cerebrales (128), pero no hay datos contundentes como para imponer un cambio en la práctica clínica habitual respecto al uso de tratamiento antitrombótico en relación con la presencia de microhemorragias u otros marcadores de daño microvascular cerebral (129).

## Recomendación

No hay evidencia suficiente para apoyar el uso de ácido acetilsalicílico u otros antiagregantes en el tratamiento de la demencia asociada a enfermedad vascular cerebral (grado de recomendación C; nivel de evidencia IV).



### *Nimodipino*

La revisión Cochrane dirigida por Javier López-Arrieta (130) sobre los nueve estudios clínicos en los que se ha evaluado el papel del **nimodipino** en el tratamiento de la DV ha señalado que el fármaco aporta beneficio en escalas clínicas globales (SCAG), impresión clínica global y escalas cognitivas, pero no en escalas de capacidad funcional. El nimodipino se tolera bien y ejerce una acción protectora frente a acontecimientos adversos vasculares cardíacos y cerebrales (131, 132).

#### **Recomendación**

Hay evidencia suficiente para considerar el beneficio del nimodipino sobre escalas clínicas globales en el tratamiento de la DV y la EA con componente vascular (grado de recomendación A; nivel de evidencia I).

### *Citicolina*

El tratamiento con **citicolina** (CDP-colina) tiene, a corto y medio plazo, un efecto positivo modesto en la memoria y el comportamiento en personas mayores con deterioro cognitivo asociado a “alteraciones cerebrales crónicas”, entre las que se incluye el deterioro cognitivo/demencia de origen vascular (133).

#### **Recomendación**

No hay evidencia a favor ni en contra del uso de citicolina en el tratamiento de la DV (grado de recomendación B; nivel de evidencia II [ensayos clínicos controlados sin criterios diagnósticos de inclusión/exclusión claramente establecidos]).

### *Piracetam*

No hay datos que avalen la eficacia del **piracetam** en el tratamiento de la DV (134).

### *Nicardipino*

La administración de **nicardipino** ha mostrado algunos efectos beneficiosos sobre cognición (SPMSQ) y capacidad funcional (test de Montorio) en un estudio abierto con 6.375 pacientes diagnosticados de demencia de tipo vascular (escala de Hachinski >6) en el ámbito de la atención primaria (135). En otro estu-

# guía

dio controlado sobre 156 pacientes con DV (criterios DSM-III-R, Hachinski >6), el nicardipino no redujo el deterioro observado a un año en comparación con placebo, salvo en algunos subanálisis (136).

## Recomendación

No hay evidencia a favor del uso de nicardipino en el tratamiento de la DV (grado de recomendación C; nivel de evidencia IV).

## Tratamiento de la hipertensión arterial

Los fármacos antihipertensivos se asocian a una disminución del riesgo de deterioro cognitivo (137). El estudio de Rotterdam ha demostrado una reducción del riesgo de demencia (global) y de DV, pero no de EA, en relación con los antihipertensivos (138). Otros trabajos sí han mostrado reducción del riesgo de EA con calcioantagonistas (139) y diuréticos (140, 141). No todos los estudios poblacionales han encontrado esta asociación (142-143). Tres ensayos clínicos de gran tamaño, aleatorizados y controlados con placebo han evaluado el papel de los antihipertensivos en la prevención de la demencia. El estudio francés Syst-Eur demostró que el nitrendipino reduce la incidencia de demencia de cualquier tipo hasta un 50% (144). En el estudio PROGRESS la reducción del riesgo de desarrollar demencia se planteó como objetivo secundario. El perindopril no redujo el riesgo de demencia global pero sí el riesgo de demencia o deterioro cognitivo asociado a la recurrencia del ictus (145). El estudio escandinavo SCOPE pretendía analizar si el candesartán reducía el riesgo de demencia en personas mayores. Por motivos éticos no hubo grupo placebo y el grupo control incluyó pacientes que recibían antihipertensivos convencionales. No hubo diferencias en la incidencia de demencia o deterioro cognitivo (146). La revisión Cochrane de estos estudios ha señalado que no hay datos convincentes que señalen que los antihipertensivos reduzcan el riesgo de demencia. El elevado número de abandonos y el hecho de que muchos pacientes en los grupos placebo recibieran otros antihipertensivos limitan el análisis (147).

## Recomendación

Hay cierta evidencia de que el tratamiento de la hipertensión puede prevenir el deterioro cognitivo asociado a enfermedad vascular cerebral (grado de recomendación B, nivel de evidencia II).



## Hipolipemiantes

El uso de estatinas se asocia a un menor riesgo de padecer deterioro cognitivo o demencia (148, 149). No obstante, los datos aportados por los ensayos clínicos no han acumulado evidencia suficiente para indicar su uso en la prevención de la demencia (150, 151). Ni el ensayo clínico PROSPER con **pravastatina** en 5.804 personas de 70 a 84 años ni el estudio de protección cardiaca (Heart Protection Study, HSP) sobre **simvastatina** en 20.536 personas de 40 a 80 años han demostrado un efecto significativo sobre la cognición (152, 153), a pesar de que el uso de estatinas reduce significativamente el riesgo de ictus en pacientes con riesgo vascular alto, enfermedad vascular cerebral, arteriopatía periférica o diabetes independientemente de si presentan cifras altas de colesterol o no (153-157).

Hay datos sobre la asociación entre el uso de **antiinflamatorios no esteroideos (AINE)** y un menor riesgo de padecer demencia en general y Alzheimer en particular (158), especialmente en los portadores de *APOE*  $\epsilon$ 4 (159). No parece que unos AINE presenten ventajas sobre otros, incluidos aquellos que selectivamente reducen los niveles de  $A\beta$ -42 (160). El uso de AINE no se asoció a un menor riesgo de DV en el estudio de salud cardiovascular americano (159).

La **actividad física** en el tiempo libre a mediana edad se asocia a un descenso del riesgo de padecer demencia y EA, especialmente entre los sujetos susceptibles genéticamente por ser portadores de *APOE*  $\epsilon$ 4 (161). El riesgo de padecer DV es significativamente menor entre aquellas personas que andan más o realizan ejercicio físico moderado (162). Un **estilo de vida activo e integrado socialmente** (163) y la práctica de **actividades de ocio** (164) como la lectura o tocar algún instrumento se asocian a un menor riesgo de demencia y aumentar la práctica de estas actividades se asocia a un descenso en el riesgo.

El consumo frecuente de fruta y vegetales, pescado y aceites ricos en omega 3 puede disminuir el riesgo de demencia (165) y una dieta pobre en **ácidos grasos poliinsaturados omega 3** (166) se asocia a un aumento del riesgo. En ancianos se ha observado que el riesgo de padecer EA es menor en aquellas personas que consumen más pescado y ácidos grasos omega 3, aunque no existen ensayos clínicos que confirmen o contradigan su utilidad terapéutica o preventiva en el deterioro cognitivo.

## Bibliografía

---

1. Hachinski VC, Lassen NA, Marshall J. Multi-infarct dementia: a cause of mental deterioration in the elderly. *Lancet* 1974; 2: 207-210.
2. Nichols FT, Mohr JP. Binswanger's subacute arteriosclerotic encephalopathy. In: Barnett HJM, Stein BM, Mohr JP, Yatsu FM (eds). *Stroke: pathophysiology, diagnosis and management* (vol. 2). New York: Churchill Livingstone; 1986; 875-888.
3. Hachinski VC, Potter P, Merskey H. Leuko-araiosis. *Arch Neurol* 1987; 44: 21-23.
4. Leys D, Hénon H, Mackowiak-Cardolani M, Pasquier F. Poststroke dementia. *Lancet Neurol* 2005; 4: 752-759.
5. Lobo A, Launer L, Fratiglioni L, et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. *Neurology* 2000; 54 (suppl 5): S4-S9.
6. Lopez-Pousa S. La demencia: concepto y epidemiología. In: Alberca R, Lopez-Pousa S. *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias*. Madrid: Ed. Médica Panamericana. p. 33-42.
7. Rockwood K, Eby E, Hachinski H, Hogan D. Presence and treatment of vascular risk factors in patients with vascular cognitive impairment. *Arch Neurol* 1997; 54: 33-39.
8. Fratiglioni L, Launer L, Andersen K, et al. Incidence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurology* 2000; 54 (suppl 5): S10-S15.
9. Knopman DS, Rocca WA, Cha RH, Edland SD, Kokmen E. Incidence of vascular dementia in Rochester, Minn 1985-1989. *Arch Neurol* 2002; 59: 1605-1610.
10. Qiu Ch, Skoog I, Fratiglioni L. Occurrence and determinants of vascular cognitive impairment. In: Gauthier S, Erkinjuntti T (eds.). *Vascular cognitive impairment*. London: Martin Dunitz Ltd; 2002; 61-84.
11. Van Oijen M, Witteman JC, Hofman A, et al. Fibrinogen is associated with an increased risk of Alzheimer disease and vascular dementia. *Stroke* 2005; 36: 2637-2641.
12. Tomimoto H, Akiguchi I, Wakita H, et al. Coagulation activation in patients with Binswanger's disease. *Arch Neurol* 1999; 56: 1104-1108.
13. Southern L, Williams J, Esiri MM. Immunohistochemical study of N-epsilon-carboxymethyl lysine (CML) in human brain: relation to vascular dementia. *BMC Neurol* 2007; 16: 35-42.



14. Moroney JT, Bagiella E, Desmond W, et al. Cerebral hypoxia and ischemia in the pathogenesis of dementia after stroke. *Ann NY Academy Sci* 1997; 826: 433-436.
15. Birkett DP (ed.). *Psiquiatría clínica y accidente vascular cerebral*. Barcelona: Masson S.A.; 1998.
16. Staekenborg SS, van der Flier WM, van Straaten EC, et al. Neurological signs in relation to type of cerebrovascular disease in vascular dementia. *Stroke* 2008; 39: 317-322.
17. Román GC, Erkinjuntti T, Wallin A, et al. Subcortical ischaemic vascular dementia. *Lancet Neurol* 2002; 1: 426-436.
18. Chui H. Subcortical ischemic vascular dementia (SIVD). *Neurol Clin* 2007; 25: 717-744.
19. Alexopoulos GS, Kiosses DN, Klimstra S, et al. Clinical presentation of the 'depression-executive dysfunction syndrome' of late life. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002; 10: 98-106.
20. Delgado G. Enfermedad vascular subcortical en pacientes con demencia. In: López-Pousa S, Manubens JM, Rocca WA (eds). *Epidemiología de la demencia vascular. Controversias en su diagnóstico*. Barcelona: JR Prous Editores; 1992; 77-90.
21. Caplan LR: Binswanger's disease-revisited. *Neurology* 1995; 45: 626-633.
22. Del Ser T, Martínez-Lage P. Associated neurological features. In: Gauthier S, Erkinjuntti T (eds.). *Vascular cognitive impairment*. London: Martin Dunitz; 2002; 253-266.
23. Hernández Lahoz C. La demencia por infarto estratégico. In: Alberca R, López-Pousa S (eds). *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias*. 2ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2002; 511-519.
24. Sulkava R, Erkinjuntti T. Vascular dementia due to cardiac arrhythmias and systemic hypotension. *Acta Neurol Scand* 1987; 76: 123-128.
25. Pullicino PM, Wadley VG, McClure LA, et al. Factors contributing to global cognitive impairment in heart failure: results from a population-based cohort. *J Card Fail* 2008; 14: 290-295.
26. Heckman GA, Patterson CJ, Demers C, et al. Heart failure and cognitive impairment: challenges and opportunities. *Clin Interv Aging* 2007; 2: 209-218.
27. Verstraeten E. Neurocognitive effects of obstructive sleep apnea syndrome. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2007; 7: 161-166.

28. Mocco J, Wilson DA, Komotar RJ, et al. Predictors of neurocognitive decline after carotid endarterectomy. *Neurosurgery* 2006; 58: 844-850.
29. Bossema ER, Brand N, Moll PhL, et al. Does carotid endarterectomy improve cognitive functioning? *J Vasc Surg* 2005; 41: 775-781.
30. Aleksic M, Huff W, Hoppmann B, et al. Cognitive function remains unchanged after endarterectomy of unilateral internal carotid artery stenosis under local anaesthesia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006; 31: 616-621.
31. American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th Ed. Washington D.C.: American Psychiatric Press; 1995.
32. World Health Organization. The ICD-10 Classification of mental and behavioural disorders. Diagnostic criteria for research. Geneva: World Health Organization; 1993.
33. Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 1993; 43: 250-260.
34. Chui HC, Victoroff JI, Margolin D, et al. Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the State of California Alzheimer's disease diagnostic and treatment centers. *Neurology* 1992; 42: 473-480.
35. Lopez OL, Larumbe R, Becker JT, Rezek D, Rosen J, et al. Reliability of NINDS-AIREN criteria for the diagnosis of vascular dementia. *Neurology* 1994; 44: 1240-1245.
36. Chui H, Mack W, Jackson E, Mungas D, Reed BR, et al. Clinical criteria for the diagnosis of vascular dementia. A multicenter study of comparability and interrater reliability. *Arch Neurol* 2000; 57: 191-196.
37. Gold G, Giannakopoulos P, Montes-Paixoa C, Herrman FR, Mulligan R, et al. Sensitivity and specificity of newly proposed clinical criteria for possible vascular dementia. *Neurology* 1997; 49: 690-694.
38. Gold G, Bouras C, Canuto A, Bergallo MF, Herrman FR, et al. Clinico-pathological validation study of four sets of clinical criteria for vascular dementia. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 82-87.
39. Holmes C, Cairns N, Lantos P, Mann A. Validity of current clinical criteria for Alzheimer's disease, vascular dementia, and dementia with Lewy bodies. *Br J Psychiatry* 1999; 174: 45-50.
40. Zekry D, Duyckaerts Ch, Belmin J, Geoffre C, Mouliaas R, Hauw J-J. Alzheimer's disease and brain infarcts in the elderly. Agreement with neuropathology. *J Neurol* 2002; 249: 1529-1534.



41. Knopman DS, Parisi JE, Boeve BF, et al. Vascular dementia in a population-based autopsy study. *Arch Neurol* 2003; 60: 569-575.
42. Bacchetta JP, Kövari E, Merlo M, et al. Validation of clinical criteria for possible vascular dementia in the oldest-old. *Neurobiol Aging* 2007; 28: 579-585.
43. Hachinski VC, Iliff LD, Zilhka E, et al. Cerebral blood flow in dementia. *Arch Neurol* 1975; 32: 632-637.
44. Moroney JT, Bagiella E, Desmond DW, et al. Meta-analysis of the Hachinski Ischemic Score in pathologically verified dementias. *Neurology* 1997; 49: 1096-1105.
45. Ross GW, Petrovitch H, White LR, Masaki KH, Li CY, Curb JD, et al. Characterization of risk factors for vascular dementia. The Honolulu Asia Aging Study. *Neurology* 1999; 53: 337-343.
46. Román GC, Erkinjuntti T, Tallin A, et al. Subcortical ischaemic vascular dementia. *Lancet Neurol* 2002; 1: 426-436.
47. Erkinjuntti T, Inzitari D, Pantoni L, et al. Research criteria for subcortical vascular dementia in clinical trials. *J Neural Transmission* 2000; 59 (suppl 1): 23-30.
48. Looi JCL, Sachdev PS. Differentiation of vascular dementia from AD on neuropsychological tests. *Neurology* 1999; 53: 670-678.
49. Tierney MC, Black SE, Szalai JP, Snow G, Fisher RH, et al. Recognition memory and verbal fluency differentiate probable Alzheimer disease from subcortical ischemic vascular dementia. *Arch Neurol* 2001; 58: 1654-1659.
50. Frisoni JB, Galluzzi S, Bresciani L, Zannetti O, Geroldi C. Mild cognitive impairment with subcortical vascular features. Clinical characteristics and outcome. *J Neurol* 2002; 249: 1423-1432.
51. Kramer JH, Reed BR, Mungas D, Weiner MW, Chui HC. Executive dysfunction in subcortical ischaemic vascular disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 217-220.
52. De Groot JC, Leeuw F-E, Oudkerk M, van Gijn J, Hofman A, et al. Cerebral white matter lesions and cognitive function: The Rotterdam scan study. *Ann Neurol* 2000; 47: 145-151.
53. Ingles JL, Boulton DC, Fisk JD, Rockwood K. Preclinical vascular cognitive impairment and Alzheimer disease: neuropsychological test performance 5 years before diagnosis. *Stroke* 2007; 38: 1148-1153.

54. Jokinen H, H Kalska, R Mäntylä, et al Cognitive profile of subcortical ischaemic vascular disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 28-33.
55. Schmidtke K, Hüll M. Neuropsychological differentiation of small vessel disease, Alzheimer's disease and mixed dementia. *J Neurol Sci* 2002; 203-204: 17-22.
56. Reed BR, Mungas DM, Kramer JIH, et al. Profiles of neuropsychological impairment in autopsy-defined Alzheimer's disease and cerebrovascular disease. *Brain* 2007; 130: 731-739.
57. Hargrave R, Geck LC, Reed B, Mungas D. Affective behavioral disturbances in Alzheimer's disease and ischaemic vascular disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 41-46.
58. Erkinjuntti T. Subcortical ischemic vascular disease and dementia. *Int Psychogeriatr* 2003; 15 (Suppl. I): 23-26.
59. Caputo M, Monastero R, Mariani E, et al. Neuropsychiatric symptoms in 921 elderly subjects with dementia: a comparison between vascular and neurodegenerative types. *Acta Psychiatr Scand* 2008; 117: 455-464.
60. Srikanth S, Nagaraja AV, Ratnavalli E. Neuropsychiatric symptoms in dementia-frequency, relationship to dementia severity and comparison in Alzheimer's disease, vascular dementia and frontotemporal dementia. *J Neuro Sci* 2005; 236: 43-48.
61. Fuh JL, Wang SJ, Cummings JL. Neuropsychiatric profiles in patients with Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 1337-1341.
62. Ballard C, Neill D, O'Brien J, et al. Anxiety, depression and psychosis in vascular dementia: prevalence and associations. *J Affect Dis* 2000; 59: 97-106.
63. Park JH, Lee SB, Lee YJ. Depression in vascular dementia is quantitatively and qualitatively different from depression in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; 23: 67-73.
64. Fernández-Martínez M, Castro J, Molano A, et al Prevalence of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Curr Alzheimer Res* 2008; 5: 61-69.
65. De Groot JC, de Leeuw FE, Oudkerk M, et al. Cerebral white matter lesion and depressive symptoms in elderly adults. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 1071-1076.



66. Jorm AF, Anstey KJ, Christensen H, et al. MRI hyperintensities and depressive symptoms in a community sample of individuals 60-64 years old. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 699-704.
67. Versluis CE, van der Mast RC, van Buchem MA, et al. Progression of cerebral white matter lesions is not associated with development of depressive symptoms in elderly subjects at risk of cardiovascular disease. The PROSPER study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006; 21: 375-381.
68. Steffens DC, Helms MJ, Krishnan KRR, Burke GL. Cerebrovascular disease and depression symptoms in the cardiovascular health study. *Stroke* 1999; 30: 2159-2166.
69. Firbank MJ, O'Brien JT, Pakrasi S, et al. White matter hyperintensities and depression –preliminary results from the LADIS study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005; 20: 674-679.
70. Baldwin RC. Is vascular depression a distinct subtype of depressive disorder? A review. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005; 20: 1-11.
71. Thomas AJ, O'Brien JT, Davis S, et al. Ischemic basis for deep white matter hyperintensities in major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 785-792.
72. Baezner H, Blahak C, Poggesi A, et al. Association of gait and balance disorders with age-related white matter changes. The LADIS Study. *Neurology* 2008; 70: 935-942.
73. Inzitari M, Pozzi C, Rinaldi LA, et al. Cognitive and functional impairment in hypertensive brain microangiopathy. *J Neurol Sci* 2007; 257: 166-173.
74. Staekenborg SS, van der Flier WM, van Straaten ECW, et al. Neurological signs in relation to type of cerebrovascular disease in vascular dementia. *Stroke* 2008; 39: 317-322.
75. Andin U, Gustafson L, Brun A, Passant U. Clinical manifestations in neuropathologically defined subgroups of vascular dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006; 21: 688-697.
76. Dichgans M, Mayer M, Uttner I, et al. The phenotypic spectrum of CADASIL: clinical findings in 102 cases. *Ann Neurol* 1998; 44: 731-739.
77. O'Sullivan M, Jarosz JM, Martin RJ, et al. MRI hyperintensities of the temporal lobe and external capsule in patients with CADASIL. *Neurology* 2001; 56: 628-634.
78. Markus HS, Martin RJ, Simpson MA. Diagnostic strategies in CADASIL. *Neurology* 2002; 59: 1134-1138.

79. Peters N, Opherk C, Bergmann T, et al. Spectrum of mutations in biopsy-proven CADASIL. Implications for diagnostic strategies. *Arch Neurol* 2005; 62: 1091-1094.
80. Dong Y, Hassan A, Zhang Z, et al. Yield of screening for CADASIL mutations in lacunar stroke and leukoaraiosis. *Stroke* 2003; 34: 203-206.
81. Knudsen KA, Rosand J, Karluk D, Greenberg SM. Clinical diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: validation of the Boston criteria. *Neurology* 2001; 56: 537-539.
82. Jeerakaitil T, Wolf PA, Beiser A, et al. Prevalence and associations with cardiovascular risk factors in the Framingham study. *Stroke* 2004; 35: 1831-1835.
83. Koennecke H-C. Cerebral microbleeds on MRI. Prevalence, associations, and potential implications. *Neurology* 2006; 66: 165-171.
84. Viswanathan A, Chabriat H. Cerebral microhemorrhage. *Stroke* 2006; 37: 550-555.
85. Arvanitakis Z, Hachinski VC. Vascular cognitive impairment. What else do we need to learn? In: Terry RD, Katzman R, Bick KL, Sisodia SS (eds.). *Alzheimer's disease*. Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p. 147-160.
86. Gorelick PB, Chatterjee A, Patel D, et al. Cranial computed tomography observations in multi-infarct dementia. A controlled study. *Stroke* 1992; 23: 804-811.
87. 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: 2229-2235.
88. Erkinjuntti T, Bowler JV, De Carli CS, et al. Imaging of static brain lesions in vascular dementia: implications for clinical trials. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1999; 13 (suppl. 3): S81-S90.
89. Van Straaten ECV, Scheltens Ph, Knol DL, van Buchem MA, van Dijk EJ, Hofman PAM, et al. Operational definitions for the NINDS-AIREN criteria for vascular dementia. An interobserver study. *Stroke* 2003; 34: 1907-1912.
90. Ballard CG, Burton EJ, Barber R, et al. NINDS-AIREN neuroimaging criteria do not distinguish stroke patients with and without dementia. *Neurology* 2004; 63: 983-988.
91. Hodges JR, Graham NL. Vascular dementias. In: Hodges JR (ed.). *Early onset dementias*. Oxford: Oxford University Press; 2001. p. 319-337.



92. Pullicino P, Benedict RHB, Capruso DX, Vella N, Withiam-Leitch S, Kwen PL, et al. Neuroimaging criteria for vascular dementia. *Arch Neurol* 1996; 53: 723-728.
93. Valencia C, Martí-Fàbregas J, Belvis R, Martí-Vilalta JL. Leucoaraiosis. Importancia clínica y pronóstica. *Neurología* 2003; 18: 149-157.
94. Fernando MS, Simpson J, Matthews FE, et al.; on behalf of the MRC Cognitive Function and Ageing Neuropathology Study Group. White matter lesions in an unselected cohort of the elderly: II. Molecular pathology suggests origin from chronic hypoperfusion injury. *Stroke* 2006; 37: 1391-1398.
95. Fazekas F, Englund E. White matter lesions. In: Gauthier S, Erkinjuntti T (eds.). *Vascular cognitive impairment*. London: Martin Dunitz; 2002. p. 135-144.
96. Duning T et al. Excellent cognitive performance despite massive cerebral white matter changes. *Neuroradiology* 2005; 47: 749-752.
97. O'Sullivan M, Morris RG, Huckstep B, et al. Diffusion tensor MRI correlates with executive dysfunction in patients with ischaemic leukoaraiosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 441-447.
98. Chabriat H, Pappata S, Poupon C, et al. Clinical severity in CADASIL related to ultrastructural damage in white matter in vivo study with diffusion tensor MRI. *Stroke* 1999; 30: 2637-2643.
99. Liao D, Cooper L, Cai J, et al. The prevalence and severity of white matter lesions, their relationship with age, ethnicity, gender, and cardiovascular disease risk factors: The ARIC Study. *Neuroepidemiology* 1997; 16: 149-162.
100. De Leeuw E-E, de Groot JC, Achten E, et al. Prevalence of cerebral white matter lesions in elderly people. A population based magnetic resonance imaging study: the Rotterdam Scan Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 9-14.
101. Leeuw FE, et al. Alzheimer's disease –one clinical syndrome, two radiological expressions: a study on blood pressure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1270-1274.
102. Burns JM, Church JA, Johnson DK, et al. White matter lesions are prevalent but differentially related with cognition in aging and early Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2005; 62: 1870-1876.
103. De Groot JC, et al. Cerebral white matter lesions and cognitive function: the Rotterdam Scan Study. *Ann Neurol* 47: 145-151.

104. Prins ND, van Dijk EJ, den Heijer T, et al. Cerebral white matter lesions and the risk of dementia. *Arch Neurol* 2004; 61: 1531-1534.
105. Longstreth WT Jr, et al. Incidence, manifestations, and predictors of worsening white matter on serial cranial magnetic resonance imaging in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Stroke* 2005; 36: 56-61.
106. Longstreth WTJ, Manolio TA, Arnold AM, et al. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people: the Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1996; 27: 1274-1282.
107. Wahlund LO, Barkhof F, Fazekas F, et al. A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT. *Stroke* 2001; 32: 1318-1322.
108. Van Straaten ECV, Scheltens Ph, Knol DL, van Buchem MA, van Dijk EJ, Hofman PAM, et al. Operational definitions for the NINDS-AIREN criteria for vascular dementia. An interobserver study. *Stroke* 2003; 34: 1907-1912.
109. Bocti C, Swartz RH, Gao F-Q, et al. A New Visual Rating Scale to Assess Strategic White Matter Hyperintensities Within Cholinergic Pathways in Dementia. *Stroke* 2005; 36: 2126-2131.
110. Erkinjuntti T, Inzitari D, Pantoni L, Wallin A, Scheltens Ph, Rockwood K, et al. Limitations of clinical criteria for the diagnosis of vascular dementia. Is a focus on subcortical vascular dementia a solution? *Ann NY Acad Sci* 2000; 903: 262-272.
111. Black S, Roman GC, Geldmacher DS, et al. Efficacy and tolerability of donepezil in vascular dementia. Positive results of a 24-week, multicenter, international, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Stroke* 2003; 34: 2323-2332.
112. Wilkinson D, Doody R, Helme R, et al. Donepezil in vascular dementia. A randomized, placebo-controlled study. *Neurology* 2003; 61: 479-486.
113. Aguilar M, Roman G, Black S, et al. Efficacy and safety of donepezil in vascular dementia: results from the largest double-blind trial in vascular dementia. *Proceedings of the 10<sup>th</sup> International Conference on Alzheimer's disease and related disorders*, Madrid, Spain; July 15-20, 2006; P438-439.
114. Dichgans M, Markus HS, Salloway S, et al. Donepezil in patients with subcortical vascular cognitive impairment: a randomised double-blind trial in CADASIL. *Lancet Neurol* 2008; 7: 310-318.
115. Erkinjuntti T, Kurz A, Gauthier S, et al. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1283-1290.



116. Erkinjuntti T, Kurz A, Small G, et al. An open-label extension trial of galantamine in patients with probable vascular dementia and mixed dementia. *Chin Ther* 2003; 25: 1765-1782.
117. Auchus AP, Brashear HR, Salloway S, et al. Galantamine treatment of vascular dementia. A randomized trial. *Neurology* 2007; 69: 448-458.
118. Kumar V, Anand R, Mesina J, et al. An efficacy and safety analysis of Exelon® in Alzheimer's disease patients with concurrent vascular risk factors. *Eur J Neurol* 200; 7: 159-169.
119. Moretti R, Torres P, Antonello RM, et al. Rivastigmine in subcortical vascular dementia: a randomized, controlled, open 12-month study in 208 patients. *Am J Alz Dis Other Dem* 2003; 18: 265-272.
120. Ballard C, Sauter M, Scheltens P, et al. Efficacy, safety and tolerability of rivastigmine capsules in patients with probable vascular dementia: the VantagE study. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 2561-2574.
121. Orgogozo JM, Rigaud AS, Stöffler A, et al. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: a randomized, placebo-controlled trial (MMM 300). *Stroke* 2002; 33: 1834-1839.
122. Wilcock G, Möbius HJ, Stöffler A, the MMM 500 group. A double-blind, placebo-controlled study of memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM500). *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17: 297-305.
123. 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: 782-792.
124. Rands G, Oell M, Spector A. Aspirin for vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000, issue 3. Art No CD 001296. DOI: 10.1002/14651858.
125. Meyer JS, Rogers RL, McClinitc K, et al. Randomized clinical trial of daily aspirin therapy in multi-infarct dementia. A pilot study. *J Am Geriatr Soc* 1989; 37: 549-555.
126. Lopez-Pousa S, Mercadal-Dalmau J, Marti-Cuadros AM, et al. Triflusal en la prevención de la demencia vascular. *Rev Neurol* 1997; 25: 1525-1528.
127. Fujita S, Kawaguchi T, Uehara T, Fukushima K. Progress of leukoaraiosis is inhibited by correction of platelet hyper-aggregability. *Int Psychogeriatr* 2005; 17: 689-698.
128. AD2000 Collaborative group, Bentham P, Gray R, Sellwood E, et al. Aspirin in Alzheimer's disease (AD2000): a randomised open-label trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 41-49.

129. Bocti C, Black S, Frank C. Management of dementia with a cerebrovascular component. *Alzheimers Dement* 2007; 3: 398-403.
130. López Arrieta J, Birks J. Nimodipine for primary degenerative, mixed and vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002, issue 2 Art No CD000147 DOI 10.1002/14651858
131. Pantoni L, del Ser T, Soglian AG, Amigoni S, Spadari G, Binelli D, Inzitari D. Efficacy and safety of nimodipine in subcortical vascular dementia: a randomized placebo-controlled trial. *Stroke* 2005; 36: 619-624.
132. Pantoni L, Bianchi C, Beneke M, et al. The Scandinavian Multi-Infarct Dementia Trial: a double-blind, placebo-controlled trial on nimodipine in multi-infarct dementia. *J Neurol Sci* 2000; 175: 116-123.
133. Fioravanti M, Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, issue 4. Art No CD000269. DOI: 10.1002/14651858
134. Flicker L, Grimley Evans J. Piracetam for dementia or cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, issue 2. Art No: CD 001011. DOI: 10.1002/14651858.
135. González-González JA, Lozano R. Estudio sobre tolerabilidad y efectividad de nicardipino retard en el deterioro cognitivo de origen vascular. *Rev Neurol* 200; 30: 719-728.
136. Grupo Español de estudio de nicardipino en demencia vascular. Ensayo clínico experimental, doblemente ciego, aleatorizado, controlado con placebo, del efecto de nicardipino en la función cognitiva en pacientes afectos de demencia vascular. *Rev Neurol* 1999; 28: 835-845.
137. Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol* 2005; 4: 487-499.
138. In't Veld BA, Ruitenberg A, Hofman A, et al. Antihypertensive drugs and incidence of dementia: the Rotterdam Study. *Neurobiol Aging* 2001; 22: 407-412.
139. Yasar S, Corrada M, Brookmeyer R, Kawas C. Calcium channel blockers and risk of AD: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Neurobiol Aging* 2005; 26: 157-163.
140. Khachaturian AS, Zandi P, Lyketsos CG, et al. Antihypertensive medication use and incident Alzheimer disease. The Cache County Study. *Arch Neurol* 2006; 63: 686-692.



141. Guo Z, Fratiglioni L, Zhu L, Fastbom J, Winblad B, Viitanen M. Occurrence and progression of dementia in a community population aged 75 years and older: relationship of antihypertensive medication use. *Arch Neurol* 1999; 56: 991-996.
142. Morris MC, Scherr PA, Hebert LE, Glynn RJ, Bennett DA, Evans DA. Association of incident Alzheimer disease and blood pressure measured from 13 years before to 2 years after diagnosis in a large community study. *Arch Neurol* 2001; 58: 1640-1646.
143. Lindsay J, Laurin D, Verreault R, et al. Risk factors for Alzheimer's disease: a prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 445-453.
144. Forette F, Seux M, Staessen JA, et al. Prevention of dementia in randomized double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998; 352: 1347-1351.
145. Tzourio C, Anderson C, Chapman N, et al. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1069-1075.
146. Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21: 875-886.
147. Mc Guinness 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* 2006, issue 2. Art No: CD004043. DOI: 10.1002/14651858.
148. Cramer C, Haan MN, Galea S, et al. Use of statins and incidence of dementia and cognitive impairment without dementia in a cohort study. *Neurology* 2008; 71: 344-350.
149. Smeeth L, Douglas I, Hall AJ, et al. Effect of statins on a wide range of health outcomes: a cohort study validated by comparison with randomized trials. *Br J Clin Pharmacol* 2009; 67: 99-109.
150. Burns A, O'Brien J, et al.; BAP dementia consensus group. Clinical practice with antidementia drugs: a consensus statement from British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacology* 2006; 20: 732-755.
151. Xiong GL, Benson A, Doraiswamy PM. Statins and cognition: what can we learn from existing randomized trials? *CNS Spectr* 2005; 10: 867-874.

152. Sheperd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623-1630.
153. Jick H, Zornberg GL, Jick SS, et al. Statins and the risk of dementia. *Lancet* 2000; 356: 1627-1631.
154. Gasparдоне A, Arca M. Atorvastatin: its clinical role in cerebrovascular prevention. *Drugs* 2007; 67 (suppl 1): 55-62.
155. Collins R, Armitage J, Parish S, et al. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet* 3004; 363: 757-767.
156. Collins R, Armitage J, Parish S, et al. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005-2016.
157. Shepherd J. A prospective study of pravastatin in the elderly at risk: a new hope for older persons. *Am J Geriatr Cardiol* 2004; 13: 17-24.
158. Vlad SC, Miller DR, Kowall NW, Felson DT. Protective effect of NSAIDs on the development of Alzheimer's disease. *Neurology* 2008; 70: 1672-1677.
159. Szekely CA, Breitner JC, Fitzpatrick AL, et al. NSAID use and dementia risk on the Cardiovascular Health Study: role of APOE and NSAID type. *Neurology* 2008; 70: 17-24.
160. Szekely CA, Green RC, Breitner JC, et al. No advantage of Abeta 42-lowering NSAIDs for prevention of Alzheimer's dementia in six pooled cohort studies. *Neurology* 2008; 70: 2291-2298.
161. Rovio S, Kåreholt I, Helkala EL, et al. Leisure-time physical activity at midlife and the risk of dementia and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2005; 4: 705-711.
162. Ravaglia G, Forti P, Lucicesare A, et al. Physical activity and dementia risk in the elderly: findings from a prospective Italian study. *Neurology* 2008; 70: 1786-1794.
163. Fratiglioni L, Paillard-Borg S, Winblad B. An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. *Lancet Neurol* 2004; 3: 343-353.
164. Verghese J, Lipton RB, Katz MJ, Hall CB, Derby CA, Kuslansky G, et al. Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. *N Engl J Med* 2003; 348: 2508-2516.



165. Barberger-Gateau P, Raffaitin C, Letenneur L, et al. Dietary patterns and risk of dementia: the Three-City cohort study. *Neurology* 2007; 69:1921-1930.
166. Lim WS, Gammack JK, Van Niekerk JK, Dangour AD. Omega 3 fatty acid for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, issue 1. Art No: CD 005379. DOI: 10.1002/14651858.

### DEMENCIAS DE ORIGEN INFECCIOSO

J. Cacho y C. Terrón

#### Definición

---

Las demencias de origen infeccioso son aquellos trastornos cognitivos sintomáticos cuya causa es una infección del sistema nervioso central (SNC) provocada por una bacteria, un virus, un hongo, un parásito o un prión.

#### Aspectos generales

---

Los agentes infecciosos producen lesiones en el SNC y originan cuadros de demencia de presentación aguda, subaguda o crónica.

El **mecanismo patogénico** mediante el cual el agente infeccioso produce demencia puede ser:

- Por lesión directa con afectación generalizada del SNC, como es el caso de la meningitis y la encefalitis (bacterianas o virales).
- Por mecanismo inmunoinflamatorio, como se produce en el caso de la panencefalitis esclerosante subaguda.
- Por mecanismos mixtos de destrucción celular directa (neuronas y glía) y afectación inmunitaria, como es el caso de la demencia producida por virus VIH.
- Por necrosis o vasculitis en procesos agudos o crónicos, como es el caso de la meningitis herpética y la meningitis tuberculosa.

#### Clasificación

---

Las demencias sintomáticas de origen infeccioso se clasifican en:

##### Bacterianas

- Meningitis agudas: *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae*
- Infecciones subagudas y crónicas: *Mycoplasma tuberculosis*, neurosífilis, neuroborreliosis (enfermedad de Lyme), enfermedad de Whipple

# guía

## Abceso cerebral

### Infecciones por hongos

- *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*, *Coccidioidis immitis*, *Cryptococcus neoformans*

### Infestaciones parasitarias

- Neurocisticercosis, toxoplasmosis cerebral

### Infecciones víricas

- Encefalitis viral aguda, encefalitis herpética.

### Otras infecciones víricas

- Demencia asociada a la encefalopatía multifocal progresiva
- Demencia asociada al síndrome de inmunodeficiencia adquirida

### Demencia por priones

A continuación vamos a describir algunas de estas enfermedades, especialmente las que con mayor frecuencia producen deterioro cognitivo y demencia. No se incluyen las demencias por priones, que son objeto de otro capítulo de esta guía.

## Infecciones bacterianas

---

### Sífilis

La sífilis está causada por una espiroqueta, *Treponema pallidum*. El reservorio es exclusivamente humano. La transmisión se produce por contacto directo con exudados infecciosos de lesiones de la piel y las mucosas, y con líquidos y secreciones orgánicas (semen, sangre o flujo vaginal) de las personas infectadas, durante las relaciones sexuales (1).

### Epidemiología

En España, ha habido un incremento progresivo en la tasa de incidencia de esta enfermedad desde 1995 hasta 2007 (de 2,57 a 4,31 casos por 100.000 habitantes/año). De hecho, desde 2002 las tasas de sífilis superan a las de gonococia, algo que nunca antes se había registrado. Los resultados de la evaluación epidemiológica en los últimos años en España revelan un cambio de tendencia claro, con un repunte desde el año 2003 (2).



### **Fases de la enfermedad**

Una vez adquirida, la enfermedad atraviesa cuatro fases superpuestas, denominadas sífilis primaria, sífilis secundaria, sífilis latente y sífilis terciaria (3). La sífilis primaria se caracteriza por la lesión denominada *chancro sífilítico*, una úlcera indurada e indolora en el lugar de la inoculación. La sífilis secundaria se desarrolla aproximadamente 4-10 semanas después y cursa con sintomatología cutánea (exantema, alopecia), fiebre y malestar general con mialgias, dolor de garganta, etc. La sífilis latente es el periodo en el cual los pacientes están asintomáticos, pero serorreactivos. La sífilis terciaria se caracteriza por las complicaciones a largo plazo de la enfermedad, años después de la infección inicial.

### **Neurosífilis**

La neurosífilis es el resultado de la invasión del sistema nervioso por *T. pallidum*. Es un error considerar la neurosífilis como una manifestación terciaria de la enfermedad. En la Tabla 1 podemos observar las diferentes etapas de la neurosífilis.

### **Parálisis general progresiva**

Conocida también como *demencia paralítica* o *meningoencefalitis sífilítica*, consiste en una meningoencefalitis crónica con destrucción neuronal cerebral, la cual provoca la sintomatología. Las manifestaciones clínicas de la demencia son poco específicas. Se produce un deterioro progresivo, con frecuencia en forma de psicosis. Destacan inicialmente los síntomas psiquiátricos, con irritabilidad,

TABLA 1. Etapas de la neurosífilis.

#### **Neurosífilis temprana**

Afecta a las meninges y al LCR.

Se produce desde semanas o meses a los primeros años de la enfermedad.

Incluye una **meningitis asintomática** (31%) o **sintomática** (6%) y meningitis con ictus, que afectan al cerebro o la médula espinal (**sífilis meningovascular**, 10%).

#### **Neurosífilis tardía**

Afecta al parénquima cerebral (**parálisis general progresiva**, 12%) o de la médula espinal (**tabes dorsal**, 30%). Estas formas de la enfermedad se pueden considerar terciarias.

alteraciones de la conducta, cambios de personalidad, ideación delirante y trastornos de memoria. Posteriormente se instaura una demencia franca con desorientación, trastornos del juicio, disminución de la capacidad de introspección, estados confusionales, ilusiones o alucinaciones. Los signos neurológicos más frecuentes son: facies inexpresiva, rigidez pupilar (pupila de Argyll-Robertson), hiperreflexia y signos focales, parálisis de pares craneales, atrofia óptica, disartria y temblor (un temblor grosero y marcado en la musculatura facial, lingual y de manos).

### **Diagnóstico**

*T. pallidum* no puede cultivarse. El diagnóstico de neurosífilis se realiza sobre la base de las manifestaciones clínicas, los resultados de las serologías y el estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR).

Los test serológicos consisten en pruebas treponémicas y no treponémicas (Tabla 2).

Debido a la tasa elevada de falsos positivos de los test no treponémicos, siempre debe confirmarse el resultado mediante test treponémicos. Los títulos de los test no treponémicos habitualmente se correlacionan con la actividad de la enfermedad (nivel de evidencia I). Sin embargo, los test treponémicos no se correlacionan con la actividad de la enfermedad y no deben usarse para valorar la respuesta al tratamiento (nivel de evidencia I). En la mayor parte de los enfermos con test treponémicos positivos, éstos permanecen positivos el resto de su vida, pero un 15-25% de los pacientes tratados en las primeras fases de la enfermedad se vuelven seronegativos a los 2-3 años (4).

No existe una única prueba para el diagnóstico de neurosífilis. El VDRL es muy sensible, pero poco específico; la mayor parte del resto de las pruebas son poco sensibles y poco específicas, y deben interpretarse en relación al resultado de otras pruebas y de la situación clínica del paciente. Por lo tanto, el diagnóstico de neurosífilis depende habitualmente del resultado de diversos test serológicos, la cuantificación de proteínas y células en el LCR o la positividad del VDRL en LCR con o sin manifestaciones clínicas (grado de recomendación A) (5).



TABLA 2. Pruebas serológicas.

Test	Tipo de test	Muestra	Comentarios
Microscopio de campo oscuro y tinción directa	Detección directa	Exudados de la úlcera, aspirado de los nodos linfáticos, biopsia de tejido	Disponibilidad limitada, raramente utilizado, incapaz de diferenciar los diferentes patógenos del género <i>Treponema</i>
VDRL y RPR	No treponémico, reacción de Wasserman modificada	Sangre	Test de cribado inicial; alta sensibilidad; 1-2% de falsos positivos asociados a: edad avanzada, enfermedades autoinmunitarias, neoplasias, uso de drogas por vía parenteral, vacunas, embarazo, infección por EBV o HIV, infección por Rickettsia, micoplasma o espiroquetas
TPTA y FTA-Abs	Treponémico	Sangre	Test de confirmación; alta sensibilidad y especificidad; tasa de falsos positivos asociada a malaria, enfermedades autoinmunitarias, embarazo, lepra, infecciones virales y espiroquetas; incapaz de diferenciar entre diferentes especies de <i>Treponema</i>
VDRL LCR	No treponémico	LCR	Alta especificidad, baja sensibilidad. Positivo = neurosífilis. Negativo = ¿?
FTA-Abs LCR	Treponémico	LCR	Alta sensibilidad, baja especificidad. Negativo = no sífilis del SNC Falsos positivos frecuentes que pueden deberse a la difusión pasiva de los anticuerpos antitreponema desde la sangre

En pacientes con neurosífilis suelen estar elevados los leucocitos en el LCR ( $>5$  leucocitos/mm<sup>3</sup>). Esta es una medida sensible de la eficacia del tratamiento. La realización de VDRL es la prueba estándar en LCR y, cuando es positiva y no hay contaminación del LCR con sangre, se considera que confirma el diagnóstico de neurosífilis. Sin embargo, existen casos de neurosífilis con VDRL negativo (6).

Se recomienda realizar una punción lumbar en los siguientes casos (grado de recomendación C) (7):

# guía

- Pacientes con sífilis y sintomatología neurológica u oftalmológica (la uveítis sifilítica u otras manifestaciones oculares se asocian con neurosífilis).
- Sífilis en la que ha fallado el tratamiento inicial.
- Enfermos con VIH con sífilis latente tardía o sífilis de duración indeterminada.
- Sífilis latente con títulos en las pruebas no treponémicas  $\geq 1/32$ .
- Sífilis en pacientes con VIH y recuento de leucocitos  $< 350$  células/mm<sup>3</sup>.

## Tratamiento

Como la penicilina benzatina no atraviesa la barrera hematoencefálica, el tratamiento se basa en la penicilina G acuosa (grado de recomendación A) (Tabla 3).

Se recomienda la realización de serologías VIH en todos los pacientes con neurosífilis (grado de recomendación B). Muchos autores sugieren que se debe tratar a todos los pacientes con enfermedad auditiva con una pauta similar a la de la neurosífilis, sean cuales sean los resultados del análisis del LCR (grado de recomendación C).

En pacientes alérgicos a la penicilina es posible utilizar ceftriaxona, aunque existe la posibilidad de hipersensibilidad cruzada. Se recomienda una pauta de 2 g/día de ceftriaxona por vía intramuscular o intravenosa durante 10-14 días (grado de recomendación B). No existe ninguna otra pauta aprobada para el tratamiento de pacientes alérgicos a la penicilina, por lo que se recomienda inicialmente confirmar la existencia de dicha alergia o someterse a una desensibilización a la penicilina (grado de recomendación B) (8).

TABLA 3. Tratamiento de la neurosífilis.

**Penicilina G acuosa: 18-24 millones de unidades al día, administrando 3-4 millones de unidades i.v. cada 4 horas o en infusión continua, durante 10-14 días.**

Pauta alternativa:

Penicilina procaína 2,4 millones de unidades i.m. al día en dosis única diaria MÁS Probenecid 500 mg vía oral cuatro veces al día, AMBOS durante 10-14 días.



### **Seguimiento del tratamiento**

Si existía pleocitosis en el LCR, se debe realizar una evaluación cada seis meses hasta la normalización de este parámetro (grado de recomendación C). Se puede utilizar también el estudio del LCR para evaluar los cambios en los títulos del VDRL o en la cuantificación de proteínas; sin embargo, los cambios en estos parámetros son más lentos que los de las células del LCR. Debe considerarse una nueva pauta de tratamiento si a los seis meses no ha descendido el número de células en el LCR o si no se ha normalizado a los dos años (grado de recomendación C). Se debe realizar un seguimiento más exhaustivo en los pacientes con infección concomitante por VIH.

### **Neuroborreliosis o demencia asociada a la enfermedad de Lyme**

La enfermedad de Lyme es un trastorno multiorgánico causado por una espiroqueta denominada *Borrelia burgdorferi*, que infecta al hombre a través de la garrapata y que con frecuencia afecta al sistema nervioso. La afectación del sistema nervioso en esta enfermedad puede darse en una de las formas siguientes (9, 10):

1. Meningitis, neuritis craneal (fundamentalmente del nervio facial) y radiculoneuritis.
2. Inflamación parenquimatosa del cerebro o la médula espinal.
3. Radiculoneuropatía leve con presentación difusa, predominantemente neuropatía periférica sensitiva.
4. Encefalopatía (alteración de la función cognitiva, en diferentes grados, con o sin evidencia de infección cerebral).
5. Síndrome post-Lyme, que ocurre en pacientes que han sufrido la enfermedad de Lyme y que, aunque han sido tratados de manera teóricamente eficaz, continúan presentando síntomas residuales de manera crónica. Entre estos síntomas destacan los siguientes: dolor musculoesquelético, fatiga, síntomas neuropsiquiátricos (deterioro cognitivo o alteraciones de la memoria, irritabilidad, trastorno del sueño, depresión, cefalea, parestesias), todo ello en ausencia de datos clínicos o de laboratorio que indiquen inflamación central o periférica.

# guía

La clínica de demencia pone de manifiesto una afectación difusa que, en ausencia de sintomatología focal, podría presentar un perfil clínico similar al de una enfermedad neurodegenerativa (11, 12).

## **Diagnóstico**

El diagnóstico se basa en la sospecha clínica, la presencia de pleocitosis en el LCR y la realización de diversas pruebas serológicas (ELISA, IFI), aunque estas últimas presentan un bajo valor predictivo positivo. Se establece el diagnóstico con la demostración de *B. burgdorferi* en sangre periférica (microscopía de campo oscuro o mediante preparados de sangre para microscopía). La enfermedad del sistema nervioso se diagnostica mediante pleocitosis del LCR (en algunos estudios se ha utilizado como marcador de eficacia del tratamiento) e hiperproteínorraquia. La prueba serológica más sensible y específica para el diagnóstico de neuroborreliosis es la demostración de la síntesis intratecal de anticuerpos específicos frente a *B. burgdorferi*. La reacción en cadena de la polimerasa en LCR puede ser muy útil en estos casos, ya que prácticamente carece de falsos positivos (nivel de evidencia III; grado de recomendación C) (13).

## **Tratamiento**

Se recomienda un tratamiento parenteral en los casos de enfermedad neurológica grave (grado de recomendación A), pero las pautas orales, en particular doxiciclina, pueden ser igualmente eficaces y seguras en situaciones en las que no existe afectación parenquimatosa del SNC (Tabla 4).

En todos los casos se recomiendan pautas de 14 días de duración, aunque en los estudios varían entre 10 y 28 días, sin observarse diferencias en los resultados. Las pautas de amoxicilina y cefuroxima son eficaces en la borreliosis que no afecta al SNC. Aunque no han demostrado su eficacia en la neuroborreliosis, se utilizan con éxito en pacientes con otras formas de enfermedad de Lyme sin posterior afectación del SNC. En pacientes con insuficiencia renal, se debe modificar la pauta de penicilina G intravenosa.

En cuanto al síndrome post-Lyme, no existe acuerdo acerca de si este se debe a una situación postinfecciosa o no infecciosa, del tipo del síndrome de fatiga crónica, o si se trata de una forma infecciosa, en la que el microorganismo es difícil o imposible de erradicar. Los estudios actuales parecen demostrar que no



TABLA 4. Pautas de tratamiento en la enfermedad de Lyme.

Medicación	Dosis	Recomendación
<b>Pautas orales</b>		
Doxiciclina (primera opción)	100 (-200) mg dos veces al día	B
Amoxicilina (cuando está contraindicada la doxiciclina)	500 mg tres veces al día	C
Cefuroxima	500 mg dos veces al día	C
<b>Pautas parenterales</b>		
Ceftriaxona	2 g/día i.v.	B
Cefotaxima	2 g i.v. cada 8 horas	B
Penicilina G	18-24 millones de unidades al día, repartidas en dosis cada 4 horas	B

se trata de una infección persistente por *B. burgdorferi*. Asimismo, varios estudios de clase I indican que el síndrome post-Lyme no responde a pautas prolongadas de antibióticos y que, cuando estas se llevan a cabo, pueden acarrear efectos adversos graves (Tabla 5) (14).

Los datos disponibles acerca del tratamiento de la neuroborreliosis derivados de estudios europeos indican que la doxiciclina oral es tan eficaz como la ceftriaxona parenteral en la meningitis por *B. burgdorferi*. Asimismo, datos anecdóticos de EE.UU. indican que, en pacientes con enfermedad de Lyme y parálisis facial, la respuesta a la doxiciclina oral es suficiente, de manera que no es preciso realizar estudio del LCR.

## Enfermedad de Whipple

La enfermedad de Whipple es una enfermedad infecciosa sistémica que habitualmente afecta a hombres de raza blanca de mediana edad. Se piensa que el microorganismo causante, *Tropheryma whipplei*, es ubicuo y su epidemiología y patogenia apuntan a que existe una predisposición genética, aunque los genes causantes no se han identificado todavía. Sin embargo, se han detectado factores inmunitarios en el huésped que favorecen la persistencia del germen.

TABLA 5. Tratamiento de la enfermedad de Lyme según el síndrome clínico.

Síndrome	Opciones de tratamiento
Meningitis	Tratamiento parenteral, sobre todo si la situación clínica es grave Doxiciclina vía oral
Cualquier síndrome neurológico asociado a pleocitosis del LCR	Tratamiento parenteral, sobre todo si existe una situación clínica grave Doxiciclina vía oral
Nervio periférico (radiculopatía, neuropatía difusa, mononeuropatía múltiple o neuropatía craneal, con LCR normal)	Doxiciclina vía oral Tratamiento parenteral si falla el tratamiento oral o si la situación clínica es grave
Encefalomiелitis	Parenteral
Encefalopatía	Parenteral
Síndrome post-Lyme	No está indicado el tratamiento antibiótico, solo tratamiento sintomático

### **Manifestaciones clínicas**

Se presenta con diversos síntomas, desde quejas sistémicas vagas como artralgias, diarrea crónica o pérdida de peso, hasta síntomas neurológicos complejos.

Las manifestaciones clínicas clásicas son: artralgias, pérdida de peso, diarrea y dolor abdominal. Las manifestaciones articulares pueden preceder a las manifestaciones gastrointestinales en ocho años. Las manifestaciones gastrointestinales son diarrea, pérdida de peso y síndrome de malabsorción, en algunos casos muy graves (ascitis, edema periférico). Asimismo, se han descrito endocarditis, manifestaciones articulares aisladas, manifestaciones cutáneas y en prácticamente cualquier órgano.

La afectación más grave es la del SNC, dado que el daño irreversible que provoca puede persistir a pesar de un tratamiento eficaz. Se observa en el 10-40% de los pacientes con enfermedad de Whipple. Los síntomas más frecuentes son los trastornos cognitivos, como demencia, alteración del nivel de conciencia, síndrome amnésico o confusión. Se consideran patognomónicas de la enfermedad



las manifestaciones oculomotoras (oftalmoplejía supranuclear progresiva, junto con miorritmia oculomasticatoria u oculofascioesquelética). Con frecuencia se observa cefalea y ataxia cerebelosa. Otros síntomas son epilepsia, lesiones cerebrales focales, insomnio con alteración en la función hipotalámica y meningitis (15).

Ocasionalmente, la sintomatología neurológica es la manifestación inicial de la enfermedad, pero, aun en ausencia de ella, se demuestra afectación del SNC mediante reacción en cadena de la polimerasa en LCR en un 50% de los pacientes (16).

### **Diagnóstico**

El diagnóstico se realiza mediante la toma de biopsia duodenal, así como estudio de sangre periférica y LCR. En las muestras de tejido se observa la presencia de macrófagos espumosos con gránulos PAS positivos. Para un diagnóstico preciso, se debe realizar reacción en cadena de la polimerasa, ya que los macrófagos PAS positivos pueden encontrarse en otras patologías (17).

Dado el amplio y poco específico espectro de síntomas relacionados con la infección por *T. whipplei*, es frecuente el retraso en el diagnóstico.

La prueba de elección actualmente continúa siendo la endoscopia y biopsia del intestino delgado (grado de recomendación B) (17). La biopsia duodenal se caracteriza por la presencia de macrófagos espumosos PAS positivos en la lámina propia. Para evitar errores, se deben tomar cinco muestras en diferentes lugares del duodeno. En los casos en los que las manifestaciones gastrointestinales son mínimas o casi ausentes, se deben tomar biopsias de otros órganos. Asimismo, se puede detectar la presencia de *T. whipplei* en el tejido mediante inmunohistoquímica. Esta prueba es más específica que la tinción PAS.

La detección del *T. whipplei* mediante reacción en cadena de la polimerasa se debe llevar a cabo en casos en los que haya una sospecha clínica, dado que existen portadores sanos con reacción en cadena de la polimerasa positiva sin enfermedad de Whipple (grado de recomendación C). El mismo problema se presenta a la hora de realizar un estudio serológico, por lo que estas pruebas no son útiles en el diagnóstico de esta enfermedad.

## **Tratamiento**

El tratamiento de la enfermedad de Whipple es esencial, porque si no se trata puede resultar mortal (18).

Para un tratamiento correcto de la enfermedad hay que evitar las recurrencias en el sistema nervioso, y esto se consigue administrando pautas de antibióticos con alta penetrancia en el LCR. Las recomendaciones actuales son:

1. Tratamiento de inducción: tratamiento parenteral con dosis altas de penicilina, cefalosporinas de tercera generación o un carbapenémico durante los primeros 14 días, seguido de
2. Tratamiento de continuación: cotrimoxazol durante un año.

Estas recomendaciones todavía están en estudio (grado de recomendación B).

La mejoría es muy notable y rápida (1-3 semanas) en los síntomas no neurológicos. La afectación neurológica no estructural (oftalmoplejía, trastornos del movimiento, lesiones focales inespecíficas) mejora con el tratamiento, mientras que las lesiones estructurales (derivadas de lesiones tisulares irreversibles) no pueden revertirse a pesar del tratamiento adecuado.

En casos de alergia a la penicilina, las cefalosporinas o los carbapenémicos, la alternativa es el cloranfenicol. Si no existe afectación neurológica y la reacción en cadena de la polimerasa en el LCR es negativa, se recomienda tratamiento con doxiciclina (100 mg/día) e hidroxicloroquina (600 mg/día) sin tratamiento de inducción (grado de recomendación C).

Como los pacientes con enfermedad de Whipple presentan determinadas características inmunitarias, en algunos casos pueden aparecer recurrencias de la enfermedad a pesar de un tratamiento antibiótico adecuado. En esos casos puede ser útil el tratamiento adicional con citocinas Th1, como el interferón beta, siempre que no se observen lesiones inflamatorias cerebrales en la RM craneal. En pacientes con enfermedad de Whipple y lesiones cerebrales, se aconseja tratamiento coadyuvante con corticosteroides para reducir la inflamación local y el edema, así como el daño endotelial.



## **Seguimiento**

El criterio principal para valorar el éxito del tratamiento es la mejoría clínica. Se recomienda evaluarla a los seis y a los doce meses de haber iniciado el tratamiento, y posteriormente una vez al año. En el caso de la afectación neurológica, se aconseja la realización de reacción en cadena de la polimerasa en LCR, que se negativiza precozmente tras el inicio del tratamiento antibiótico (dos primeras semanas) (grado de recomendación C). Existen casos de reacción en cadena de la polimerasa positiva en LCR sin clínica asociada años después del tratamiento (18).

## **Encefalitis viral aguda**

Es una infección cerebral aguda, originada por un virus, que produce inflamación meníngea y parenquimatosa y que cursa con fiebre, cefalea, síntomas y signos focales y alteración del estado mental.

Es preciso diferenciar la encefalitis de la encefalopatía debida a procesos no infecciosos (tóxicos, metabólicos, trastornos endocrinos, etc.).

En la Tabla 6 se resumen los principales datos clínicos y analíticos que permiten diferenciar la encefalitis de la encefalopatía (19).

## **Encefalitis herpética**

La encefalitis herpética es la forma más frecuente de encefalitis focal aguda esporádica en los países occidentales, con una incidencia de un caso por cada 250.000 habitantes y año. En adultos, está causada por el virus del herpes simple tipo I (VHS-1) en más del 90% de los casos. En algunos ocasiones, la encefalitis herpética está producida por el virus del herpes simple tipo II (VHS-2), pero algunos estudios recientes sugieren que éstas serían formas atípicas y menos graves. Aproximadamente en dos tercios de los casos, la encefalitis herpética se debería a la reactivación de una infección latente, mientras que en el tercio restante sería consecuencia de primoinfección.

## **Sintomatología clínica**

En la tabla 7 se resumen las características clínicas de la encefalitis herpética (confirmadas por biopsia cerebral), respecto a otras encefalitis no herpéticas,

TABLA 6. Datos clínicos y de laboratorio en el diagnóstico diferencial entre encefalitis y encefalopatía.

	Encefalopatía	Encefalitis
<b>Datos clínicos</b>		
Fiebre	Rara	Frecuente
Dolor de cabeza	Raro	Frecuente
Signos neurológicos focales	Raros	Frecuentes
Crisis	Improbables (generalizadas más probables que focales)	Probables (generalizadas o focales)
<b>Datos de laboratorio</b>		
Sangre periférica	Normal	Leucocitosis
LCR	Normal	Pleocitosis linfocitaria con proteínas y glucosa normal
EEG	Lenificación generalizada	Lenificación generalizada con asimetría y focalidad
RM	Normal	Anomalías focales

TABLA 7. Características clínicas de la encefalitis viral herpética frente a la no herpética.

Historia	Encefalitis herpética (%)	No encefalitis herpética (%)
Alteración de conciencia	97	98
Fiebre	90	78
Cefalea	81	77
Cambios de personalidad	71	66
Crisis epilépticas	67	59
Hemiparesia	33	26
Pérdida de memoria	24	19
<b>Datos clínicos al inicio</b>		
Fiebre	92	81
Cambios de personalidad	85	74
Disfasia	76	67
Ataxia	40	40
Hemiparesia	38	30
Crisis epilépticas (total)	38	47
Crisis focales	65	33
Crisis generalizadas	23	34
Afectación pares craneales	32	33



según lo establecido por el Collaborative Antiviral Study Group (CASG) del National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) de Estados Unidos (20).

Los estudios del CASG han demostrado que el cuadro clínico, por sí mismo, no es suficientemente sensible para diferenciar la encefalitis herpética de otras encefalitis.

### ***Pruebas complementarias***

El estudio del LCR muestra pleocitosis linfocitaria con hiperproteorraquia y gluorraquia normal. La reacción en cadena de la polimerasa es el método de referencia para el diagnóstico de la encefalitis herpética, con cifras de sensibilidad y especificidad superiores al 95% y valores predictivos positivos y negativos del 95 y el 98%, respectivamente, y ha reemplazado a la detección de anticuerpos antivirales en LCR, que no se observan hasta ocho o doce días después del comienzo de la enfermedad (grado de recomendación A).

El electroencefalograma muestra alteraciones en el 75-80% de los casos. Las alteraciones observadas son: un delta focal arrítmico, lenificación generalizada, de predominio frontotemporal y complejos seudoperiódicos, constituidos por ondas lentas escarpadas, de amplitud variable, y de 1-5 Hz de frecuencia.

La resonancia magnética cerebral muestra hallazgos característicos de encefalitis herpética consistentes en aumento de señal en T2 en las regiones orbitofrontal y temporal. Estas áreas son de baja señal en T1 y se realzan con gadolinio. Las imágenes FLAIR son más sensibles para detectar estas alteraciones. Investigaciones recientes sugieren que los estudios de difusión son aún más sensibles en la identificación precoz de estas alteraciones (21).

La biopsia cerebral es la prueba definitiva para el diagnóstico de encefalitis herpética y permite la detección de antígenos del virus del herpes por inmunofluorescencia directa y el cultivo del virus para la detección de viriones (grado de recomendación A).

### **Demencia asociada a la leucoencefalopatía multifocal progresiva**

La leucoencefalopatía multifocal progresiva es una infección cerebral provocada por el papovirus JC, que produce una enfermedad desmielinizante, de comien-

zo subagudo y curso crónico, que afecta a personas inmunodeprimidas. El virus penetra en el organismo a través de las amígdalas, desde donde pasa al riñón, el bazo y la médula. Posteriormente atraviesa la barrera hematoencefálica y, ya en el SNC, infecta a los oligodendrocitos y células gliales. Desde la aparición del sida ha aumentado la frecuencia de la leucoencefalopatía multifocal (22).

### ***Sintomatología clínica***

La enfermedad comienza, de forma subaguda, con la aparición de síntomas neurológicos focales: alteraciones visuales –hemianopsia homónima, diplopía– en un 35% de los casos, trastornos motores –mono, hemi o cuadriplejía– en un 34%, alteraciones del lenguaje –disartria, disfasia– en un 18% y trastornos cerebelosos –ataxia, temblor– en un 13%. El deterioro cognitivo se manifiesta con trastornos de comportamiento, confusión, alteraciones de la atención y la memoria, incapacidad para el cálculo y trastornos del lenguaje. En algunos casos aparecen síntomas que traducen afectación de las áreas de asociación posterior (prosopagnosia, apraxia, síndrome de Balint o síndrome de Gerstmann). La enfermedad empeora, en 4-6 meses, a una situación terminal con demencia grave y cuadriplejía.

### ***Estudios complementarios***

El examen del LCR muestra discreta pleocitosis mononuclear y aumento de proteínas; ocasionalmente, se observa aumento de IgG y bandas oligoclonales.

En la resonancia magnética cerebral se observan áreas hipointensas en T1 e hiperintensas en densidad protónicas y en T2 que no captan contraste. Se localizan en la sustancia blanca, especialmente en la región parietooccipital y también se afectan las fibras en U subcorticales, el tronco y el cerebelo, e incluso el tálamo y los ganglios basales.

### ***Diagnóstico***

La detección del ADN del papovirus JC mediante reacción en cadena de la polimerasa en el LCR tiene una alta sensibilidad (92%) y especificidad (100%), aunque la biopsia cerebral es el método de confirmación del diagnóstico mediante la observación de las lesiones desmielinizantes y la detección del virus con microscopía electrónica (grado de recomendación A).



## Demencia asociada al síndrome de la inmunodeficiencia adquirida

La demencia asociada a la infección por VIH es un síndrome clínico que complica la infección por VIH y combina alteraciones cognitivas, conductuales y motoras con un patrón característico (23-26).

### *Sintomatología clínica*

La sintomatología asociada a la demencia, particularmente, incluye una tríada constituida por alteraciones cognitivas, conductuales y motoras (23).

### Alteraciones cognitivas

Constituyen el conjunto de síntomas más importante y característico. Inicialmente la sintomatología de deterioro cognitivo es sutil, pero progresivamente el paciente presenta depresión, apatía, dificultad de concentración, retardo psicomotor y alteraciones de la memoria. A medida que el cuadro empeora, los problemas de memoria se van haciendo más importantes y aparecen trastornos de disfasia profunda. Todo ello conduce a una demencia grave que lleva al paciente a la muerte en pocos meses. En los estudios realizados en el periodo previo a los HAART (*highly active antiretroviral treatments*), la supervivencia media era de seis meses a partir del diagnóstico de demencia. En la época posterior a los HAART, la supervivencia media aumentó hasta los 44 meses. Los test de la velocidad psicomotora y la flexibilidad mental son los más sensibles para detectar la demencia, aunque la memoria está claramente afectada desde las primeras fases de la enfermedad. Tardíamente se observan déficits también en las pruebas de lenguaje. La Academia Americana de Neurología ha propuesto una batería neuropsicológica breve que puede ayudar a establecer el diagnóstico de demencia asociada a la infección por el VIH y que se muestra en la Tabla 8.

### Alteraciones conductuales

Los trastornos conductuales eran muy frecuentes en la etapa previa a los HAART, pero tras la introducción de este tipo de tratamientos han disminuido de forma apreciable, al igual que sucede con la demencia.

Las alteraciones conductuales comprenden varios apartados:

**Cuadro confusional agudo.** Es el trastorno más frecuente en los pacientes hospitalizados con VIH. Suele aparecer súbitamente y se caracteriza por un fuerte

TABLA 8. Test y escalas neuropsicológicas propuestas por el National Institute of Mental Health (NIMH) (23).

<b>Inteligencia</b>	Vocabulario (WAIS)	NART
<b>Atención</b>	Digit Span	Visual Span
<b>Velocidad de procesamiento</b>	Paced Auditory Retention Time	Simple and Choice Reaction Time
<b>Memoria</b>	California Verbal Learning Test	Working Memory Test
<b>Abstracción</b>	Category Test	Trailmaking A y B
<b>Lenguaje</b>	Boston Naming Test	Letter and Category Fluency Test
<b>Función visuoespacial</b>	Digit Symbol Substitution	Embedded Figures Test
<b>Función visuoespacial</b>	Block Design Test	Tactual Performance Test
<b>Funciones motoras</b>	Finger Tapping Test	Grip Strength
<b>Psiquiátrica</b>	Hamilton Depression Scale	MMSE

déficit de atención, junto con alteraciones del estado de vigilancia (agitación o mutismo). La causa del estado confusional es múltiple: infecciones oportunistas, tratamientos farmacológicos, alteraciones metabólicas asociadas y lesiones estructurales del SNC.

**Depresión.** Es un síntoma muy frecuente en los pacientes con VIH ya desde el comienzo de la enfermedad. A lo largo de la evolución aparece hasta en el 76% de los pacientes, habitualmente en forma de distimia, aunque el 10-15% cumple criterios de depresión mayor. La depresión no es solo reactiva, sino secundaria a las lesiones que el virus produce en el cerebro de los pacientes y al efecto de los diversos fármacos con que son tratados (antirretrovirales, corticosteroides, anti-neoplásicos, etc.).

**Trastornos psicóticos.** Las alucinaciones e ideas delirantes son muy frecuentes y suelen presentarse en los estadios terminales de la enfermedad. Pueden aparecer dentro del cuadro confusional agudo o surgir como un trastorno independiente. Al igual que sucede con la depresión, la etiología es multifactorial.

Junto a estos cuadros psicóticos (esquizofrénicos o paranoides), puede aparecer manía, que se considera un factor de riesgo de padecer demencia.

**Trastornos motores.** La aparición de un síndrome pancerebeloso (ataxia de miembros y de la marcha) y un síndrome extrapiramidal, con bradicinesia y temblor, son frecuentes en la infección por el VIH. La aparición de un síndrome piramidal con para-



TABLA 9. Criterios de demencia por VIH propuestos por la Academia Americana de Neurología (22, 25) cuando hay un diagnóstico de sida. Estos criterios se basan en que el paciente tiene un diagnóstico de infección por el VIH confirmada por ELISA, Western Blot, reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o por cultivo (grado de recomendación B).

### Complejo de demencia asociada al VIH

#### 1. Probable (debe tener cada una de las siguientes características):

- a) Deterioro adquirido en al menos dos áreas cognitivas (presentes durante al menos un mes).  
El deterioro debe ser gradual y la información respecto a los cambios cognitivos debe proceder de una fuente fiable (cuando sea posible) y el examen neurológico debe complementarse con test neuropsicológicos.  
El deterioro cognitivo debe afectar a la actividad de la vida diaria (lo cual debe verificarse por una fuente fiable). Este deterioro no debe ser atribuible a enfermedades sistémicas ni al tratamiento.
- b) Debe presentar al menos una de las siguientes características:
- Deterioro neurológico en funciones motoras, como lentitud de movimientos alternantes, trastornos en la marcha, hiperreflexia, hipertonía, debilidad generalizada o un síndrome cerebeloso.
  - Pérdida de control emocional o cambios en el comportamiento social, caracterizados por apatía, anergia, irritabilidad, labilidad emocional, trastornos en el juicio crítico asociados a comportamiento social inapropiado o desinhibición.
- c) Ausencia de trastornos sensoriales por un periodo lo suficientemente prolongado para establecer la presencia del punto a.
- d) Evidencia de infecciones oportunistas, trastornos psiquiátricos, tumores, abuso de alcohol o drogas o síndromes de abstinencia alcohólica o drogas deben descartarse con una detallada historia clínica, un examen físico y psiquiátrico y exámenes de laboratorio (por ejemplo, punción lumbar), incluyendo radiología. Si hay una causa posible (por ejemplo, depresión) ésta no debe ser la principal causa de los trastornos motores, cognitivos o del comportamiento.

#### 2. Posible (debe presentar una de las siguientes características):

- a) Debe presentar una causa posible del deterioro neuropsiquiátrico y cada una de las siguientes características:
- Puntos a, b y c para demencia probable por VIH.
  - Otra causa posible de deterioro, aunque la causa principal es incierta.
- b) Evaluación clínica incompleta y debe presentar lo siguiente:
- Puntos a, b y c para demencia probable por VIH.
  - Su etiología no puede determinarse debido a que no se realizaron estudios de laboratorio ni radiológicos.

**TABLA 10.** Criterios de trastorno cognitivo/motor mínimo asociado al VIH en ausencia de diagnóstico de sida (grado de recomendación C).

**1. Probable** (debe tener cada una de las siguientes características):

- a) Trastornos cognitivos, motores y del comportamiento. Debe tener cada una de las siguientes características:
- Al menos dos de los siguientes síntomas cognitivos, motores o del comportamiento (presentes durante al menos 1 mes) verificados por una historia clínica fiable (si es posible por un informador fiable):
    - Deterioro de la atención y la concentración
    - Retardo mental
    - Deterioro de la memoria
    - Retardo motor
    - Falta de coordinación
    - Cambios de personalidad, como irritabilidad o labilidad emocional
  - Deterioro cognitivo/motor verificado mediante un examen neuropsicológico (ver Tabla 3)
- b) El deterioro cognitivo motor causa una mínima alteración en el rendimiento laboral o en las actividades de la vida diaria. Esto debe verificarse objetivamente por el médico o a través de un informador fiable.
- c) No reúne los criterios diagnósticos para el complejo de demencia asociado al VIH o mielopatía asociada al VIH.
- d) No hay evidencia de infecciones oportunistas, tumores ni enfermedad sistémica determinada por historia clínica, examen médico y/o por laboratorio, incluyendo radiología. Los síntomas descritos arriba no deben poderse atribuir al uso crónico de alcohol o drogas, síndromes de abstinencia o enfermedad psiquiátrica.

**1. Posible** (debe presentar una de las siguientes características):

- a) Otra causa posible (y debe tener lo siguiente):
- Puntos *a*, *b* y *c* de complejo cognitivo/motor mínimo probable.
  - Hay otra causa posible y la causa del deterioro cognitivo/motor es incierta.
- b) Evaluación clínica incompleta (debe presentar las siguientes características):
- Puntos *a*, *b* y *c* de complejo cognitivo motor mínimo probable.
  - La etiología no puede determinarse debido a estudios de laboratorio o radiológicos incompletos.

parexia espástica e incontinencia fecal y urinaria no es infrecuente en los estadios finales de la enfermedad. Pueden aparecer otros síntomas neurológicos, como alteración de los movimientos oculares, temblor, mioclonías y convulsiones.



## Diagnóstico

La tríada de síntomas descrita anteriormente permite establecer la sospecha diagnóstica de demencia por VIH (grado de recomendación B).

La Academia Americana de Neurología ha establecido unos criterios diagnósticos de probabilidad que se resumen en las Tablas 9 y 10.

## Bibliografía

1. Lee V, Kinghorn G. Syphilis: an update. *Clin Med* 2008; 8: 330-333.
2. Díaz A, Díez M, Cano R, Soler P. Vigilancia epidemiológica de las enfermedades de transmisión sexual 1995-2006. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III.
3. Golden MR, Marra CM, Holmes KK. Update on syphilis: resurgence of an old problem. *JAMA* 2003; 290:1510-1514.
4. Backhouse JL, Nesteroff SI. *Treponema pallidum* Western blot: comparison with the FTA-ABS test as a confirmatory test for syphilis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001; 39: 9-14.
5. Ballard RC, Htun Y, Fehler G, Chen CY, Morse S. Interpretation of serological tests for primary syphilis in the era of HIV infection and multiplex PCR for genital ulcer disease [abstract]. *Int J STD AIDS* 2001; 12(Suppl. 2): 43.
6. Castro R, Prieto ES, Santo I, Azevedo J, Exposto F da L. Evaluation of an enzyme immunoassay technique for detection of antibodies against *Treponema pallidum*. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 250-253.
7. 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: 369-376.
8. Parkes R, Renton A, Meheus A, Laukamm-Josten U. Review of current evidence and comparison of guidelines for effective syphilis treatment in Europe. *Int J STD AIDS* 2004; 15: 73-88.
9. Halperin J, Logigian E, Finkel M, Pearl R. Practice parameters for the diagnosis of patients with nervous system Lyme borreliosis (Lyme disease). *Neurology* 1996; 46: 619-627.
10. Berglund J, Stjernberg L, Ornstein K, Tykesson-Joelsson K, Walter H. 5-y follow-up study of patients with neuroborreliosis. *Scand J Infect Dis* 2002; 34: 421-425.

11. Meer-Scherrer L, Chang Loa C, Adelson ME, Mordechai E, Lobrinus JA, Fallon BA, et al. Lyme disease associated with Alzheimer's disease. *Curr Microbiol* 2006; 52: 330-332.
12. Almeida OP, Lautenschlager NT. Dementia associated with infectious diseases. *Int Psychogeriatr* 2005; 17 Suppl 1: S65-77.
13. Kalish R, Kaplan R, Taylor E, Jones-Woodward L, Workman K, Steere A. Evaluation of study patients with Lyme disease, 10-20-year follow-up. *J Infect Dis* 2001; 183: 453-460.
14. Asch E, Bujak D, Weiss M, Peterson M, Weinstein A. Lyme disease: an infectious and postinfectious syndrome. *J Rheumatol* 1994; 21: 454-461.
15. Bermejo P, Burgos A. Enfermedad de Whipple y sistema nervioso central. *Med Clin (Barc)* 2006; 127: 379-385.
16. Buckle MJ, Ellis RW, Bone M, Lockman H. Neurologically presenting Whipple disease: case report and review of the literature. *J Clin Pathol* 2008; 61: 1140-1141.
17. Fenollar F, Puechal X, Raoult D. Whipple's disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 55-66.
18. Schneider T, Moos V, Loddenkemper C, Marth T, Fenollar F, Raoult D. Whipple's disease: new aspects of pathogenesis and treatment. *Lancet Infect Dis* 2008: 179-190.
19. Johnson RT. Acute encephalitis. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 219-226.
20. Lakeman FD, Whitley RJ. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. Diagnosis of herpes simplex encephalitis. Application of polymerase chain reaction to cerebrospinal fluid from brain-biopsed patients and correlation with disease. *J Infect Dis* 1995; 171: 857-863.
21. McCabe K, Tyler KL, Tanabe J. Diffusion-w MRI-weighted abnormalities as a clue to the diagnosis of herpes simplex encephalitis. *Neurology* 2003; 61: 1015.
22. Agostini H, Rychkewitsh C, Mory K, et al. JC virus genotypes in brain tissue from patients without PML: increased frequency of JCV type 2 in PML. *J Infect Dis* 1997; 176: 1-8.
23. American Academy of Neurology (AAN). Nomenclature and research case definitions for neurological manifestations of human immunodeficiency virus-type 1 (HIV 1) infection. *Neurology* 1991; 41: 778-785.



24. Butters N, Grant I, Haxby J. Assesment of AIDS-related cognitive changes. Recommendations of the NIMH workshop on neuropsychological assessment approaches. *J Clin Exp Neuropsychol* 1990; 12: 963-968.
25. Dube B, Benton, T, Crues DG, et al. Neuropsychiatry manifestations of HIV infecction and AIDS. *J Psychatry Neurosci* 2005; 30: 237-246.
26. López O. Demencia asociada al síndrome de inmunodeficiencia adquirida. En: Alberca R, Lopez-Pousa (eds.). *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias*. Madrid: Panamerica; 2006. p. 523-540.

### DEMENCIA POSTRAUMÁTICA

A. Frank García y S. Fernández Guinea

Presentamos los datos más actuales acerca del concepto y las características clínicas de la demencia postraumática, así como de las pruebas de valoración y técnicas de tratamiento.

#### Métodos

Para encontrar los niveles de evidencia científica sobre este tema se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica a través de una búsqueda desde el año 2000 hasta la actualidad en Pub Med, Medline, ISI Web of Knowledge y la Cochrane Database utilizando las palabras clave en sus términos en inglés: "demencia postraumática", "demencia pugilística", "lesión axonal difusa y demencia"; los cuales se combinaron con palabras como "diagnóstico", "diagnóstico diferencial" y "tratamiento".

No se hallaron ensayos clínicos, estudios observacionales ni metaanálisis.

#### Concepto y características clínicas

La demencia postraumática (DPT) se puede definir, siguiendo los criterios del DSM-IV, como el resultado de los cambios fisiopatológicos producidos directamente en el cerebro tras un traumatismo craneoencefálico (TCE), en el que la localización y extensión de la lesión determinarán el grado y tipo de deterioro cognitivo. Además, el DSM-IV-R distingue la "amnesia postraumática con deterioro persistente de la memoria" y la "presencia de otros síntomas diversos asociados", entre los que incluye afasia, problemas de atención, irritabilidad, ansiedad, depresión, labilidad afectiva, apatía, aumento de la respuesta agresiva y otros (Tabla 1). Asimismo, considera la relativa frecuencia de la presencia de estados premórbidos como el alcoholismo, el consumo de sustancias tóxicas u otros, que puedan dar lugar a dependencia o abuso y a actitudes de alto riesgo, presentes en los sujetos que padecen un TCE, en especial en los menores de 45 años (1).

La DPT no suele ser progresiva, ya que se presenta tras un único TCE. Sin embargo, traumatismos craneoencefálicos repetidos, aunque de intensidad mínima

TABLA 1. Características clínicas de la demencia postraumática. [Adaptada de los criterios DSM-IV-R (14)].

## DEMENCIA

- Presencia de demencia que se estima como efecto fisiopatológico directo del traumatismo craneoencefálico
- El grado y el tipo de deterioro cognitivo depende de la localización y extensión de la lesión cerebral

## SÍNTOMAS COGNITIVOS

- Amnesia postraumática con deterioro persistente de la memoria
- Otros déficits cognitivos y del comportamiento en presencia o ausencia de trastornos sensoriales y/o motores
- Afasia
- Alteración de la atención

## SÍNTOMAS AFECTIVOS Y CONDUCTUALES

- Irritabilidad
- Ansiedad
- Depresión
- Apatía
- Agresividad
- Cambios de la personalidad

(como los producidos por la práctica del boxeo), pueden favorecer el desarrollo de demencia pugilística con el paso del tiempo. En los casos de DPT en que se observe una progresión del deterioro, se debería sospechar la existencia de otro proceso sobreañadido, como hidrocefalia, hematoma subdural crónico, tumor cerebral, enfermedad de Alzheimer o depresión mayor, entre otros.

Las manifestaciones clínicas de los pacientes con DPT se pueden encuadrar dentro de un patrón de disfunción corticosubcortical. 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. Los pacientes pueden presentar alteraciones en las funciones motoras y/o sensitivas por lesión de vías largas, de los pares craneales, de diversos centros nerviosos del tronco cerebral, de estructuras diencefálicas o de áreas asociativas corticales.



Entre los déficits neuropsicológicos destacan las alteraciones de la atención con tendencia a la distracción y la dificultad para realizar diferentes tareas sencillas de forma simultánea.

Es importante la afectación de las capacidades de aprendizaje y memoria, con problemas de consolidación y evocación de la información, y de la memoria de trabajo. También es frecuente encontrar alteraciones de la capacidad de planificación y solución de problemas con dificultad para formular metas, planificar y llevar a cabo actividades complejas, dificultad para detectar y corregir errores e incapacidad para generar estrategias y limitación en la realización de una secuencia de etapas, cuadro conocido en su conjunto como *síndrome disejecutivo* (2).

Otros trastornos que se pueden producir son problemas de lenguaje, dificultades de tipo anómico, con circunloquios, repeticiones, dificultad de ideación y expresión de pensamiento, así como disminución de la fluidez del lenguaje y presencia de parafasias semánticas y fonémicas. Además, pueden presentarse alteraciones de la abstracción y dificultad en la comprensión de aspectos subjetivos implícitos en la comunicación, como la ironía, el humor, el doble sentido, etc. (3-6).

Las repercusiones neurológicas indirectas de los traumatismos craneoencefálicos son numerosas: se han descrito cuadros de epilepsia, psicosis, demencia y estado vegetativo persistente (7, 8). Es necesario resaltar los trastornos de tipo conductual y psiquiátrico, como son los cambios de personalidad, irritabilidad, desinhibición, control inadecuado de las emociones, ansiedad y depresión, entre otros.

## Aspectos neuropatológicos y neuroquímicos

En casos de DPT confirmados por necropsia, se ha visto que las lesiones se debían al daño axonal difuso (9, 10). Se distinguen tres grupos o estadios: a) daño axonal difuso de la sustancia blanca; b) daño axonal difuso de la sustancia blanca, lesiones en el cuerpo calloso y en las paredes ventriculares, y c) lesiones en el tronco del encéfalo (9, 11). Estas lesiones aparecen entre 7 y 48 horas después del TCE (12). Se trata de un proceso de degeneración axonal y alteración de la mielina que avoca a una degeneración waleriana neuronal y de sus interconexiones sinápticas. Algunos autores consideran que es una lesión primaria producida por el traumatismo y otros lo estiman como lesión debida a la hipoxia, el edema o el daño cerebral secundarios. Estudios recientes parecen

# guía

inclinarse por mecanismos primarios producidos por fenómenos de tracción en el momento del traumatismo y señalan que puede haber dos tipos de efectos sobre el axón: en uno hay lesión con pérdida de solución de continuidad y en otro sólo se dañan las estructuras internas axonales, en especial su citoesqueleto (neurofilamentos) (9, 13).

Un TCE conlleva, también, trastornos neurobioquímicos. Hay evidencia de que el metabolismo cerebral está disminuido por 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 concentraciones. Se ha cuestionado si la reducción de la utilización de glucosa es o no una causa patológica que contribuye a la instauración del daño cerebral, o si es sólo una consecuencia de la propia disfunción neuronal. Entre los mecanismos implicados en estos trastornos neurobioquímicos se han detectado principalmente alteraciones de los iones  $Mg^{++}$  y  $Ca^{++}$ , que presenta una cascada neurotóxica similar a la de la isquemia cerebral (14). Por otra parte, diversos neurotransmisores se encuentran alterados (elevación de la acetilcolina y aminoácidos excitadores) (14). Además, hay un aumento de diversos factores de crecimiento neuronal, expresión de genes de acción rápida como *C-FOSOF* y *C-JUM*, e inducción de HSP72 y formación de radicales libres (15). Por último, se puede mencionar también la producción y depósito de péptido amiloide beta, que podría ser el mecanismo de inicio de la demencia degenerativa de tipo Alzheimer, en especial en sujetos con genotipo *APOE* homo o heterocigotos para el alelo  $\epsilon 4$  (16).

La demencia como tal es poco frecuente en los pacientes que han sufrido un TCE; en algunos estudios se ha observado sobre todo en sujetos con alelo  $\epsilon 4$  del gen *APOE* (17), si bien en otros no se ha constatado esta circunstancia (7). No obstante, estudios neuropatológicos han demostrado la presencia de péptido amiloide beta en el tejido cerebral a las pocas horas de un TCE, incluso en niños, así como abundante depósito de amiloide y ovillos neurofibrilares en el cerebro de pacientes con demencia pugilística. También se ha observado una recuperación peor del daño axonal difuso y las hemorragias postraumáticas en pacientes homo o heterocigotos para el alelo *APOE*  $\epsilon 4$  (10, 16, 19, 20-22). Estos descubrimientos han planteado la posible existencia de un trastorno molecular común con la enfermedad de Alzheimer (EA), así como de una mayor susceptibilidad genética a padecer posteriormente una demencia degenerativa tipo Alzheimer.



## Demencia pugilística

Debe su nombre al hecho de que los boxeadores son las personas que con mayor frecuencia presentan este síndrome. Se caracteriza clínicamente por presentar un trastorno de memoria, especialmente para recordar hechos recientes, junto con síntomas extrapiramidales de tipo parkinsoniano, afectación del cerebelo y disfunción piramidal. Se pueden encontrar también alteraciones de la personalidad, bradifrenia y otros desórdenes neuropsiquiátricos de tipo paranoide o bipolar. Las alteraciones de la marcha suelen ser los primeros síntomas. Su inicio es insidioso y de evolución progresiva, y se produce por los TCE reiterados.

Desde el punto de vista anatomopatológico, destacan la degeneración neurofibrilar y los depósitos de amiloide en forma de placas difusas, así como los microinfartos (19, 23, 24). Estas lesiones aparecen principalmente en el hipocampo y en los lóbulos temporales, aunque también se observan en los ganglios de la base, el tálamo, la sustancia negra y diversas estructuras del tronco cerebral. El número y la distribución de las placas de amiloide no sigue un patrón característico, como ocurre en la enfermedad de Alzheimer.

## Traumatismos craneoencefálicos y enfermedad de Alzheimer

Los estudios anatomopatológicos realizados a personas que fallecieron tras un TCE han revelado la presencia de proteína amiloide beta en la corteza cerebral (23, 25). Este hallazgo ha llevado a algunos autores a proponer que sería el daño neuronal el que activaría la producción de proteína precursora de amiloide beta con la formación de placas amiloides (23, 25). Los estudios epidemiológicos que se han llevado a cabo para determinar si se podría considerar el TCE como factor de riesgo de la EA son limitados y contradictorios (26). No obstante, se puede destacar que, en los sujetos portadores del alelo  $\epsilon 4$  de *APOE*, el TCE podría considerarse un factor de riesgo, ya que se produciría una acción sinérgica entre ambos, que incrementaría en diez veces el riesgo de padecer esta enfermedad (27). En este mismo sentido, estudios recientes han sugerido que los TCE podrían adelantar el momento de la aparición de EA en personas con riesgo de desarrollarla (28).

# guía

## Recomendaciones

No se han hallado niveles de evidencia científica suficientes que permitan sentar una base sólida para establecer recomendaciones sobre demencia postraumática. Los autores de este capítulo recomiendan:

- Para descartar la aparición de demencia postraumática se debe vigilar durante varios meses la evolución clínica de los pacientes que hayan sufrido un TCE, especialmente en casos con antecedentes de abuso de sustancias tóxicas.
- Para el diagnóstico de demencia postraumática se seguirán los criterios de DSM-IV-R.
- Para establecer el pronóstico pueden ser útiles los estudios mediante RMN con tensor de difusión, que permiten evaluar la existencia de daño axonal difuso.
- En casos de demencia postraumática progresiva tras un único TCE se deben descartar otras causas de demencia.
- El tratamiento preventivo de la demencia postraumática se debe centrar en el adecuado soporte vital y las medidas farmacológicas y neuroquirúrgicas en las primeras horas del TCE.
- La utilización de inhibidores de la colinesterasa en la fase aguda podría representar una opción terapéutica para la prevención de la demencia postraumática.
- Es útil iniciar un plan de rehabilitación neuropsicológica tan pronto como sea posible.

## Bibliografía

1. Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSM-IV. Washington: American Psychiatric Association, 1994.
2. Frank A, Tallón A, Fernández Guinea S, Arango JC. Demencia postraumática. En: Arango JC, Fernández Guinea S, Ardila A, eds. Demencias: Aspectos clínicos, neuropsicológicos y de tratamiento. México, D.F.: Manual Moderno; 2003. p. 323-336.
3. Pelegrín Valero C, Fernández Guinea S, Tirapu Ustarroz J, Muñoz Céspedes JM. Differential diagnosis of posconcussional síndrome. Rev Neurol 2001; 32: 867-884.
4. Verger K, Serra-Grabulosa JM, Junqué C, Álvarez A, Bartrés-Faz D, Mercader JM. Estudio de las secuelas a largo plazo de los traumatismos craneoencefálicos: evaluación de la memoria declarativa y procedimental y de su sustrato neuroanatómico. Rev Neurol 2001; 33: 30-34.



5. Frank García A. Demencia postraumática. En: Grupo de estudios de neurología de la conducta y demencias. Guía de demencias. Barcelona: Masson S.A.; 2000. p. 169-173.
6. Frank García A. Demencia en procesos neuroquirúrgicos. En: Alberca R, López-Pousa S. Enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Madrid: IM&C; 1998. p. 689-700.
7. Salib E, Hillier V. Head injury and the risk of Alzheimer's disease: a case control study. *Int J Geriatr Psychiatry* 1997; 12: 363-368.
8. 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: 119-124.
9. Lafuente JV, Zarranz JJ. Biopatología de los traumatismos craneoencefálicos: modelos experimentales. *Rev Neurol* 1998; 26: 224-232.
10. 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)* 1993; 57: 41-48.
11. Graham DI, Adams JH, Nicoll JAR, Maxwell WL, Gennarelli TA. The nature, distribution and causes of traumatic brain injury. *Brain* 1995; 5: 397-406.
12. Cervós-Navarro J, Lafuente JV. Traumatic brain injury: morphological changes. *J Neurol Sci* 1991; 103: 3-14.
13. Adans JH. Brain damage in fatal non-missile head injury in man. En: Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL, eds. *Handbook of clinical neurology: head injury*. Vol 13. New York: Elsevier; 1990. p. 43-63.
14. Junqué Plaja C. Demencias secundarias a traumatismos. En: López-Pousa S, Villalta Franch J, Llinás Reglá J, eds. *Manual de demencias*. Barcelona: Prous Science; 1996. p. 323-336.
15. Raghupathi R, McIntosh TH, Smith DH. Cellular responses to experimental brain injury. *Brain Pathol* 1995; 5: 437-442.
16. Nicoll JA, Roberts GW, Graham DI. Apolipoprotein E e4 allele is associated with deposition of amyloid beta protein following head injury. *Nat Med* 1995; 1: 135-137.
17. Frank García A. Demencia en procesos neuroquirúrgicos. En: Alberca R, López-Pousa S. *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias*. Madrid: IM&C; 1998. p. 689-700.
18. Salib E, Hillier V. Head injury and the risk of Alzheimer's disease: a case control study. *Int J Geriatr Psychiatry* 1997; 12: 363-368.

19. 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: 119-124.
20. Lafuente JV, Zarranz JJ. Biopatología de los traumatismos craneoencefálicos: modelos experimentales. *Rev Neurol* 1998; 26: 224-232.
21. Graham DI, Adams JH, Nicoll JAR, Maxwell WL, Gennarelli TA. The nature, distribution and causes of traumatic brain injury. *Brain* 1995; 5: 397-406.
22. Cervós-Navarro J, Lafuente JV. Traumatic brain injury: morphological changes. *J Neurol Sci* 1991; 103: 3-14.
23. Roberts GW. Immunocytochemistry of neurofibrillary tangles in dementia pugilistica and Alzheimer's disease: evidence for common genesis. *Lancet* 1988; 2: 1456-1458.
24. Ferrer Abizanda I. Neuropatología de las demencias. En: López-Pousa S, Villalta Franch J, Llinás Reglá J, eds. *Manual de demencias*. Barcelona: Prous Science; 1996. p 115-152.
25. Roberts GW, Gentleman SM, Lynch A, Murray L, Landon M, Graham DI. Beta amiloid protein deposition in the brain after severe head injury: implications for the patogenesis of Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 419-425.
26. Van Dujin CM. Epidemiology of the demencias: recent developments and new approaches. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60: 478-488.
27. Mayeux R, Ottman R, Maestre G, Ngai C, Tang MX, Ginsberg H, et al. Synergistic effects of traumatic head injury and apolipoprotein-e4 in patients with Alzheimers's disease. *Neurology* 1995; 45: 555-557.
28. Nemetz PN, Leibson C, Naessens JM, Beard M, Kokmen E, Annegers JF, et al. Traumatic brain injury and time to onset of Alzheimer's disease: a population-based study. *Am J Epidemiol* 1999; 149: 32-40.
29. Scheid R, Preul C, Gruber O, Wiggins C, Von Cramon DY. Diffuse axonal injury associated with chronic traumatic brain injury: evidence from T2\*-weighted gradient-echo imaging at 3 T. *Am J Neuroradiol* 2003; 24: 1049-1056.
30. Tong KA, Ashwal S, Holshouser BA, Shutter LA, Herigault G, Haacke EM, et al. Hemorrhagic shearing lesions in children and adolescents with posttraumatic diffuse axonal injury: improved detection and initial results. *Radiology* 2003; 227: 332-339.

# EVALUACIÓN CLÍNICA DE LAS DEMENCIAS

M. Llanero Luque y J.M. Ruiz Sánchez de León

## Conceptos

En el deterioro cognitivo hay que considerar dos niveles de diagnóstico: el **sindrómico** y el **etiológico**.

El **diagnóstico sindrómico** de demencia (1) se basa exclusivamente en criterios clínicos, por lo que son fundamentales la historia clínica y la exploración exhaustiva realizadas por un neurólogo con experiencia en esta patología.

En ausencia de confirmación histológica, el **diagnóstico etiológico** se realiza en términos de probabilidad, salvo en los excepcionales casos de demencias autonómicas dominantes, por medio de criterios fundamentados en la evaluación y la exploración clínica, por lo que una correcta evaluación clínica se convierte en una potente herramienta para la clasificación etiológica del paciente (2, 3).

## Historia clínica

Se deben obtener los antecedentes familiares y personales, con anamnesis de los síntomas cognitivos, conductuales, emocionales y de personalidad, así como de otros síntomas indicadores de enfermedad neurológica (Tabla 1).

TABLA 1. Historia clínica en la evaluación de las demencias.

Antecedentes familiares
Antecedentes personales
Anamnesis
Patocronia
Forma de inicio:
Aguda: ictus, infecciones, drogas, trastornos metabólicos...
Subaguda: tumores, hidrocefalia con presión normal, hematoma subdural crónico...
Progresiva: demencias degenerativas...
Forma de evolución: progresiva, fluctuante, escalonada, estacionaria...
Síntomas de enfermedad neurológica
Evaluación funcional
Evaluación neuropsiquiátrica y conductual

La anamnesis es el componente más importante de la evaluación clínica. Es crucial en ella, además de recoger los síntomas expresados por el enfermo, el poder contar con un observador o cuidador fiable, dada la elevada presencia de anosognosia en estos enfermos. Varios estudios (niveles de evidencia I y II) han demostrado el valor de los cuestionarios basados en el informador, como el IQCODE o la escala de Blessed (Tabla 2) (4), en el diagnóstico de demencia.

TABLA 2. Escalas de evaluación de pacientes con demencia.

#### Escalas de depresión

Escala de depresión geriátrica ( <b>GDS</b> ) (17)	Yesavage et al. (1983)
Escala de depresión geriátrica abreviada ( <b>GDS-15</b> ) (18)	Sheikh y Yesavage (1986)
Escala de depresión de <b>Hamilton</b> (19)	Hamilton (1960)

#### Escalas de valoración funcional

Índice de <b>Barthel</b> (8)	Mahoney y Barthel (1965)
Índice de <b>Katz</b> (9)	Katz et al. (1963)
Functional Activities Questionnaire ( <b>FAQ</b> ) (20)	Pfeffer et al. (1982)
Instrumental Activities of Daily Living Scale ( <b>IADL</b> ) (6)	Lawton y Brody (1969)
Interview for the Deterioration of Daily Living in Dementia ( <b>IDDD</b> ) (21)	Teunisse et al. (1991)
Rapid Disability Rating Scale ( <b>RDRS-2</b> ) (22)	Linn y Linn (1982)
Bayer Activities of Daily Living Scale ( <b>BAYER-ADL</b> ) (23)	Hindmarch et al. (1998)
Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (test del informador) ( <b>IQCODE</b> ) (7)	Jorm y Korten (1988)

#### Escalas de evaluación neuropsiquiátrica y conductual

Neuropsychiatric Inventory ( <b>NPI</b> ) (11)	Cummings et al. (1994)
Behavioral Symptoms in Alzheimer's Disease ( <b>BEHAVE-AD</b> ) (12)	Reisberg et al. (1987)
Alzheimer's Disease Assessment Scale Non Cognitive Section ( <b>ADAS Non-Cog</b> ) (24)	Rosen et al. (1984)
CERAD-Behavioural Rating Scale ( <b>CERAD-BRS</b> ) (25)	Tariot et al. (1995)

#### Escalas de evaluación global

Global Deterioration Scale ( <b>GDS</b> ) (26)	Reisberg et al. (1982)
Functional Assessment Staging ( <b>FAST</b> ) (27)	Reisberg et al. (1984)
Clinical Dementia Rating ( <b>CDR</b> ) (28)	Hughes et al. (1988)
Blessed Dementia Rating Scale ( <b>BDRS</b> ) (29)	Blessed et al. (1968)



## Antecedentes

Se recomienda recoger los **antecedentes familiares** del enfermo con especial atención a los de demencia y otras enfermedades neurodegenerativas o hereditarias.

Es imprescindible obtener los **antecedentes médicos** del paciente, sobre todo aquellos de los que se haya demostrado comorbilidad con el estado cognitivo, como depresión, enfermedades cardiovasculares, respiratorias, renales o hepáticas, infecciones, toma de fármacos y episodios de delirium. Esta recogida de información no solo se debe realizar en el momento del diagnóstico, sino también durante el curso de la enfermedad, especialmente si existen síntomas de empeoramiento cognitivo o conductual, dado que los factores mencionados pueden ser la causa de dicho empeoramiento (nivel de evidencia IV) (4).

## Anamnesis

La anamnesis debe recoger los datos clínicos facilitados por el paciente, la familia y los cuidadores habituales sobre la **patocronia** de la enfermedad. Se debe prestar atención a la forma de inicio y de evolución, las cuales aportan datos que nos pueden orientar hacia la etiología.

Durante la historia también se debe preguntar por otros **síntomas neurológicos** focales o indicadores de enfermedad neurológica asociada (alteraciones de la marcha, temblor, incontinencia...).

La anamnesis recogerá datos sobre la **evaluación funcional** del sujeto, tanto de las actividades básicas (comer, vestirse...) como de las instrumentales (hacer la compra, utilizar medios de transporte...). Este es un punto importante en la evaluación clínica del paciente y constituye uno de los criterios principales para el diagnóstico sindrómico de demencia, y es el criterio principal para poder diferenciarla del deterioro cognitivo leve (5). Esta evaluación se recoge por medio de una entrevista semiestructurada, sobre todo a un informador fiable, y frecuentemente se recurre al uso de escalas (Tabla 2) como la Instrumental Activities of Daily Living Scale (IADL), el test del informador (IQCODE) o los índices de Barthel o Katz. Esta evaluación es de utilidad tanto para el diagnóstico como para el seguimiento del paciente.

# guía

Es imprescindible realizar una **evaluación neuropsiquiátrica y conductual** del paciente. Esta puede ser un pilar muy importante para el manejo terapéutico (nivel de evidencia III) y el diagnóstico etiológico (nivel de evidencia II) (4). Así ocurre, por ejemplo, con las alucinaciones en la demencia con cuerpos de Lewy (6) o la desinhibición en las demencias frontotemporales. Estos síntomas pueden valorarse utilizando escalas (Tabla 3) como Neuropsychiatric Inventory (NPI) o Behavioral Symptoms in Alzheimer's Disease (BEHAVE-AD).

## Exploración

La exploración clínica sistemática es necesaria en todos los pacientes con demencia. Esta debería incluir una exploración física **general** (encaminada a identificar enfermedades concomitantes, causantes o agravantes de la demencia), una exploración **neurológica** y una evaluación **neuropsicológica**.

TABLA 3. Exploración clínica en la evaluación de las demencias.

### Exploración general

- Signos de afectación cardiorrespiratoria (auscultación, cianosis, edemas...)
- Signos de afectación metabólica (obesidad...)
- Signos de afectación hepática (ictericia, ascitis...)

### Exploración neurológica

#### Anomalías focales

- Alteraciones campimétricas
- Parálisis oculomotoras
- Síndrome pseudobulbar
- Alteraciones motoras
- Piramidalismo
- Ataxia

#### Trastornos del movimiento

- Tembler
- Rigidez
- Bradicinesia
- Discinesia
- Alteraciones de la marcha

### Exploración neuropsicológica

- Evaluación global
- Evolución de funciones cognitivas



## Exploración neurológica

Un examen neurológico (Tabla 3) puede revelar datos importantes para el diagnóstico etiológico. Hay que prestar atención sobre todo a la existencia de signos focales cerebrales y extrapiramidales (7). La **ausencia** de signos patológicos apunta a la posibilidad de demencia tipo Alzheimer o demencia frontotemporal.

La asociación de **parkinsonismo** a una demencia obliga a considerar, entre otras causas, la demencia con cuerpos de Lewy, las atrofas multisistémicas, la degeneración ganglionar corticobasal o la parálisis supranuclear progresiva (o enfermedad de Steele-Richardson-Olszewski).

La presencia de **signos focales** en la exploración suele excluir la enfermedad de Alzheimer o la degeneración lobular frontotemporal (8), si bien pueden aparecer en algunos casos atípicos. Hay que hacer especial hincapié en detectar signos de piramidalismo, cerebelosos o alteraciones oculomotoras (Tabla 3).

## Exploración neuropsicológica

La evaluación cognitiva es fundamental en la valoración clínica de estos pacientes y **debe realizarse en todos los casos** por personal entrenado en evaluación neuropsicológica. Es importante porque constituye un punto fundamental en el **diagnóstico sindrómico** de demencia y, a su vez, es la clave para encontrar el perfil de alteraciones cognitivas, que puede ser de gran ayuda para el **diagnóstico etiológico** de la demencia.

La exploración neuropsicológica puede incluir evaluaciones **globales**, como Mini-Mental State Examination (MMSE) (9) o el Test de los 7 Minutos (10). Los test de evaluación global suelen tener buena sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de demencia (nivel de evidencia I-IV) (4), por lo que a veces se pueden emplear como prueba de cribado.

La evaluación neuropsicológica también debe incluir medidas de las diferentes **funciones cognitivas**, como la memoria, las funciones ejecutivas, el lenguaje y las habilidades visuoespaciales y visuoespaciales. Esta evaluación aporta datos muy importantes sobre el perfil del deterioro cognitivo y ayuda a distinguir entre las diferentes demencias. En este sentido, la evaluación de la memoria ha demostrado ser de gran utilidad para diferenciar los enfermos de Alzheimer de los sujetos sanos (nivel de evidencia I) (4).

# guía

## Comentarios

---

Dado que el diagnóstico definitivo de las demencias degenerativas primarias se fundamenta en la evaluación neuropatológica, se debe intentar obtener el mayor número posible de necropsias de pacientes con evaluación clínica protocolizada para establecer correlaciones clinicopatológicas.

A pesar de los avances técnicos en este terreno, hoy por hoy ningún estudio complementario puede sustituir a la correcta evaluación clínica en el diagnóstico de la demencia. Es de destacar que dicha evaluación requiere tiempo, por lo que es necesario apoyar y alentar la duración adecuada de las consultas.

### Recomendación

La evaluación clínica es un proceso fundamental para el diagnóstico sindrómico de demencia y es de sumo interés para el diagnóstico etiológico. Para dicha evaluación es imprescindible contar con un informador fiable (grado de recomendación A).

Dentro de esta evaluación clínica es imprescindible realizar una anamnesis, sin olvidar recoger datos sobre síntomas conductuales (grado de recomendación A), realizar una adecuada evaluación funcional (grado de recomendación A) y actualizar datos sobre enfermedades concomitantes (norma de buena práctica clínica).

Es necesario llevar a cabo una correcta exploración clínica, que debería incluir una exploración general y neurológica (norma de buena práctica clínica). Así mismo, se debe realizar una exploración neuropsicológica suficiente a todos los pacientes (grado de recomendación A), que puede incluir evaluaciones con test cognitivos globales, así como test específicos para cada una de las funciones cognitivas (grado de recomendación C).

## Bibliografía

---

- 1 Corey-Bloom J, Thal LJ, Galasko D, Folstein M, Drachman D, Raskind M and Lanska DJ. Diagnosis and evaluation of dementia. *Neurology*, 1995; 45: 211-218.
- 2 Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N, et al. Practice parameter: Diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 2001; 56: 1143-1153.
3. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameters for diagnosis and evaluation of dementia. *Neurology* 1994; 44: 2203-2206.



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: e1-e26.
5. Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG, Cummings JL, DeKosky ST. Practice parameter: Early detection of dementia: Mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56: 1133-1142.
6. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: Self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*, 1969; 9: 179-186.
7. Jorm A, Korten AE. Assessment of cognitive decline in the elderly by informant interview. *Br J Psychiatry* 1988; 152: 209-13.
8. Mahoney FI, Barthel D. Functional evaluation: The Barthel Index. *Md State Med J* 1965; 14: 56-61.
9. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BW, Jaffe M. Studies of illness in the aged. The Index of ADL: a standardised measure of biological and psychosocial function. *JAMA* 1963; 185: 914-919.
10. McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, Dickson DW, Hansen LA, et al. Consensus guidelines for the clinical and pathological diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 1996; 47: 1113-1124.
11. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994; 44: 2308-2314.
12. Reisberg B, Borenstein J, Salob SP. Behavioral symptoms in Alzheimer's disease: phenomenology and treatment. *J Clin Psychiatry* 1987; 48: 9-15.
13. Chui H, Zhang Q. Evaluation of dementia: A systematic study of the usefulness of the American Academy of Neurology's Practice Parameters. *Neurology* 1997; 49: 925-935.
14. Mendez MF, Shapira JS, McMurtry A, Licht E, Miller BL. Accuracy of the Clinical Evaluation for Frontotemporal Dementia. *Arch Neurol* 2007; 64: 830-835.
15. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12:189-198.

16. Solomon PR, Hirschhoff A, Kelly B, Relin M, Brush M, DeVeaux RD, et al. A 7-minute neurocognitive screening battery highly sensitive to Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1998; 55: 349-355.
17. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: A preliminary report. *J Psychiatr Res* 1983; 17: 37-49.
18. Sheikh JI, Yesavage JA. Geriatric Depression Scale (GDS). Recent evidence and development of a shorter version. En TL Brink (Ed.). *Clinical Gerontology: A Guide to Assessment and Intervention*. 1986 (pp. 165-173). NY: The Haworth Press, Inc.
19. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23: 56-62.
20. Pfeffer RI, Kurosaki TI, Harrah CH, Chance JM, Filos S. Measurement of functional activities in older adults in the community. *J Gerontol* 1982; 37: 323-329.
21. Teunisse S, Derix MM, Crevel H. Assessing the severity of dementia. Patient and caregiver. *Arch Neurol* 1991; 48: 274-277.
22. Linn MW, Lin BS. The Rapid Disability Rating Scale Part 2. *J Am Geriatr Soc* 1982; 139: 1136-1139.
23. Hindmarch I, Leffeld H, de Jongh P, Erzigkeit H. The Bayer Activities of Daily Living Scale (B-ADL). *Dement Geriatr Cogn Disord* 1998; 9: 520-526.
24. Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1984; 141: 1356-1364.
25. Tariot PN, Mack, JL, Patterson MB, et al. The Behavior Rating Scale for dementia of the Consortium to Establish a Registry for dementia of Alzheimer's Disease. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1349-1357.
26. Reisberg B, Ferris SH, De Leon MD, Crook T. The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry* 1982; 139: 1136-1139.
27. Reisberg B, Ferris SH, Anand R, De Leon MJ, Schneck MK, Buttinger C, et al. Functional staging of dementia of the Alzheimer's type. *Ann NY Acad Sci* 1984; 435: 481-483.
28. Hughes CP, Berg L, Danzinger WL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry* 1988; 140: 566-572.
29. Blessed G, Tomlinson BE, Roth M. The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. *Br J Psychiatry* 1968; 114: 797-811.

# TEST NEUROPSICOLÓGICOS EN LA EVALUACIÓN DE LA DEMENCIA

J.P. Lara y J. Peña-Casanova

## Introducción

La evaluación neuropsicológica permite determinar si se cumplen los criterios diagnósticos de la demencia en personas de edad avanzada. Se ha documentado internacionalmente una inadecuada detección de la demencia (1), con una tasa de errores del 50 al 80% para los casos moderados-graves y de hasta un 91% para los casos leves (2).

Determinar las pruebas neuropsicológicas con mayor grado de predicción y definir los mejores puntos de corte entre la normalidad, la alteración cognitiva y la demencia constituyen objetivos fundamentales en el desarrollo de la neuropsicología.

Una evaluación neuropsicológica adecuada requiere un conocimiento de los principios de la neuropsicometría y su concatenación con el uso de instrumentos pertinentes, normalizados y validados para la población en cuestión (3).

El Grupo de Estudio de Neurología de la Conducta y Demencias de la SEN aconseja que se verifique el deterioro con un informador fiable y que se sustente el diagnóstico en una evaluación neuropsicológica longitudinal, realizada mediante pruebas estandarizadas para la edad y el nivel educativo (4).

Las guías clínicas para la demencia del National Institute for Health and Clinical Excellence del Reino Unido recomiendan explícitamente que se empleen instrumentos estandarizados, aunque proporciona escasa información sobre las pruebas a utilizar (5).

La demencia se caracteriza por la presencia de deterioro cognitivo, funcional y conductual, por lo que una adecuada evaluación neuropsicológica debe incluir la exploración de esos diferentes ámbitos. En el Anexo 1 se presenta un listado (no exhaustivo) de los test neuropsicológicos más utilizados en nuestro medio, agrupados por ámbitos y áreas cognitivas.

De acuerdo con las fases de la exploración neuropsicológica modular (6), este capítulo se ha estructurado en tres apartados: pruebas breves de cribado o *screening*, pruebas de evaluación general breve-intermedia y pruebas específicas. En cada uno de ellos, se recogen las características generales de las pruebas, evidencias de su fiabilidad y validez y, finalmente, algunas recomendaciones.

## Pruebas breves de cribado

---

### Características generales

Los test breves de cribado están compuestos por preguntas o pruebas sencillas que evalúan distintos ámbitos cognitivos como orientación, memoria, lenguaje, lectura o praxis. Están diseñados para efectuar una evaluación clínica rápida y llevar a cabo estudios poblacionales o epidemiológicos.

Un buen test de cribado debería ser capaz de detectar la mayoría de casos buscados (alta sensibilidad) y presentar pocos falsos positivos (alta especificidad).

En función de los datos obtenidos mediante las pruebas breves de cribado, el médico decidirá si hay que realizar evaluaciones más detalladas por un especialista en neuropsicología. En una situación clínica normal, con medios adecuados, se debería realizar un estudio neuropsicológico detallado como continuación de las pruebas de cribado.

### Evidencias disponibles sobre la validez y fiabilidad de las pruebas de cribado

La American Academy of Neurology (AAN) recomendaba pruebas de cribado con evidencias de su validez y fiabilidad (7): MMSE (nivel de evidencia I) (8-11), Memory Impairment Screen (nivel de evidencia I) (12), test breve del estado mental (Short Test of Mental Status) (nivel de evidencia III) (13), test de los siete minutos (nivel de evidencia III) (14), test del reloj (nivel de evidencia I-III) (15-17) y test del tiempo y cambio de dinero (Time and Change Test) (nivel de evidencia II) (18). Revisiones posteriores descartan muchos instrumentos por la falta de datos psicométricos o por muestras inadecuadas (19-20).

Algunas de las pruebas recomendadas por la AAN han sido validadas en España con mayor o menor refinamiento metodológico. Se muestra a continuación una relación no exhaustiva de esas aportaciones.



- MMSE (21-26): destaca el trabajo de Manubens et al. (23), que incluye tablas de percentiles en función de grados de escolarización para mayores de 70 años.
- MIS (27-28): recientemente adaptado al español por Böhm et al. (27) (403 sujetos divididos en 188 pacientes con demencia y 215 controles).
- Test de los siete minutos: destaca el trabajo de Del Ser et al. (29) (416 ancianos mayores de 70 años, estudio longitudinal “Envejecer en Leganés”).
- Test de las monedas (30), continuado con el Eurotest, que se ha sometido a estudio preliminar (31), excelente estudio posterior multicéntrico (32) y estudio de fiabilidad (33). Los rendimientos en el test no están influidos por factores sociodemográficos ni educativos.
- Test de Pfeiffer (Short Portable Mental Status Questionnaire, SPMSQ): alternativa al MMSE; ha sido validado en España (34) y presenta una sensibilidad del 85% y una especificidad del 79%.

### Recomendación

**MMSE.** Test de elección si se dispone del tiempo suficiente, ya que aporta datos en distintos ámbitos cognitivos. Es adecuado si el paciente tiene un mínimo de escolarización y se aplican ajustes por edad y escolaridad. (Nivel de evidencia I).

**MIS.** Test excelente si se dispone de muy poco tiempo (nivel de evidencia I). Una variación del MIS, con imágenes, que está en fase de desarrollo, es el test de las fotos (35).

**Test de los siete minutos.** Se debería usar cuando los sujetos a estudiar sean similares al grupo normativo español publicado. No cumple los requisitos para su uso en una consulta de medicina general o de neurología (realmente se precisan más de siete minutos y se requiere material). Faltan datos normativos amplios. (Nivel de evidencia III).

**Eurotest.** Excelente test para la demencia si no se quiere incidir específicamente en la memoria y se dispone de ocho minutos. Test fiable y excelentemente validado. (Nivel de evidencia I).

**SPMSQ.** Alternativa más breve al MMSE; se puede usar siguiendo los datos de validación publicados (34).

## Pruebas de evaluación general breves-intermedias

### Características generales

Son instrumentos de evaluación que permiten una exploración de un amplio abanico de funciones cognitivas en un periodo de tiempo no excesivo y avanzar de manera sistematizada en el conocimiento clínico de los pacientes con demencia.

Aportan una exploración básica que incluye las principales funciones cognitivas y permiten establecer un perfil de las capacidades afectadas y preservadas, posibilitando la definición de cuadros clínicos.

## **Evidencia disponible sobre la validez y fiabilidad de las pruebas de evaluación general breves-intermedias**

### ***Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS)***

Diseñada para la valoración de las alteraciones cognitivas y no cognitivas en pacientes con enfermedad de Alzheimer. Estudiada por varios grupos (36-38) y validada en un proyecto europeo (EuroHarpid, European Harmonization Project for Instruments in Dementia) (39). Se han descrito correlaciones significativas con MMSE y Cambridge Cognitive Examination (CAMCOG).

### ***Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly (CAMDEX)***

Diseñado para la evaluación del deterioro cognitivo en personas mayores. Incluye el CAMCOG. Disponible en español (40-42) y con validación europea (proyecto EuroHarpid).

### ***Test Barcelona Abreviado (TBA)***

Diseñado a partir de la versión inicial y completa del Test Barcelona (43). Incluye las áreas neuropsicológicas más importantes, en función de criterios estadísticos y clínicos. Se publicó su proceso de desarrollo, validación y validez de criterio con la escala ADAS-Cog (44-46).

#### **Recomendación**

La exploración neuropsicológica mediante pruebas de evaluación general breve-intermedia es muy adecuada cuando se pretende realizar una evaluación que incluya las áreas neuropsicológicas más importantes en un tiempo razonable (nivel de evidencia I).

Si se dan las condiciones necesarias, puede continuarse con una exploración mediante pruebas específicas.



## Pruebas específicas

La evaluación mediante pruebas específicas se puede realizar con una aproximación sindrómica o modal, dependiendo de los objetivos del examinador.

La *evaluación sindrómica* se refiere a la selección de pruebas en función del trastorno a estudiar aunque, con frecuencia, no existen coincidencias entre las selecciones de diferentes autores.

La *evaluación modal/funcional* se refiere a la selección de pruebas dentro de un ámbito neuropsicológico concreto (memoria, lenguaje, etc) y puede llegar a ser muy específica.

### Selección de pruebas

La mejor selección debería basarse en principios objetivos a partir del conocimiento científico de datos normativos y de las características psicométricas del instrumento. Constituye una tarea difícil en la que pueden influir otros factores: disponibilidad de los test en el mercado, especulaciones teóricas, experiencia clínica, tradición o valoración subjetiva de la literatura.

En nuestro medio no existen suficientes publicaciones adecuadas sobre normas de test neuropsicológicos. Si no se normalizan las pruebas para nuestra población, la neuropsicología psicométrica seguirá teniendo componentes claramente especulativos.

La selección adecuada de las pruebas y, especialmente, su connormalización conduce a la posibilidad de definir un perfil cognitivo basado en las mejores evidencias posibles. La posibilidad de diagnósticos diferenciales neuropsicológicos mediante una adecuada selección de pruebas también requiere una correcta normalización e interpretación.

### Evidencias disponibles sobre la validez y fiabilidad de las pruebas específicas

#### *Proyecto MOANS (Mayo Older Americans Normative Study)*

Se realizó una connormalización, consistente en la normalización simultánea de distintos instrumentos en una misma población y en un mismo proyecto. Esta

aproximación es importante para poder establecer disociaciones entre ámbitos cognitivos de forma coherente (47-50).

### **Proyecto NEURONORMA.ES (normalización de instrumentos de evaluación cognitiva y funcional)**

Está actualmente en marcha. Es un estudio multicéntrico cuyo objetivo es la co-normalización y validación de 16 instrumentos cognitivos y funcionales para realizar el diagnóstico neuropsicológico (incluye 357 sujetos control, 79 sujetos con trastorno cognitivo leve y 100 sujetos con enfermedad de Alzheimer). La publicación de los datos de este proyecto representará un avance importante en el diagnóstico neuropsicológico en España (51).

### **Proyecto NORMACODEM (normalización de instrumentos cognitivos y funcionales para la evaluación de la demencia)**

Se realizó una adaptación, normalización y validación de instrumentos (52) que evalúan el deterioro neuropsicológico, su intensidad y su estructura cognitiva básica, correlacionándose con grados de discapacidad funcional (incluyó 254 sujetos control, 86 sujetos con deterioro sin demencia y 111 sujetos con enfermedad de Alzheimer).

#### **Recomendación**

La investigación de Zakzanis, Leach y Kaplan (1999) destaca en los procesos de selección de pruebas, definición de perfiles cognitivos y proceso de diagnóstico diferencial. Este trabajo de metaanálisis se basa en un estudio del tamaño del efecto, destacando las pruebas neuropsicológicas que presentan un menor solapamiento entre los grupos de control y los pacientes para una determinada patología. Describe las pruebas neuropsicológicas más idóneas para el diagnóstico diferencial de la enfermedad de Alzheimer, demencia frontotemporal, afasia progresiva primaria, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington, entre otras (53).

Para dar respuesta a la problemática de la selección de pruebas se publicó en 2004 el libro *Test neuropsicológicos*, en el cual se presentan las características generales de una amplia relación de las pruebas más utilizadas en nuestro medio, agrupadas por áreas o ámbitos cognitivos (54).

Se recomienda particularmente realizar una evaluación neuropsicológica detallada mediante pruebas específicas en los siguientes casos (55):



Cuando la evaluación del estado mental (test de cribado) es anómala pero el cuestionario funcional es normal o se presenta alguna de las situaciones siguientes: escasa educación formal, evidencias de un bajo nivel intelectual, presencia de alteraciones en un solo ámbito cognitivo o trastorno cognitivo de menos de seis meses de duración.

El grado de evidencia aportado por test neuropsicológicos específicos es variable (55). Por su nivel de evidencia, cabe destacar los siguientes test: test de aprendizaje auditivo verbal de Rey (nivel de evidencia I), test de recuerdo verbal diferido (nivel de evidencia I), fluencia verbal de animales (nivel de evidencia II).

Es deseable que la razón de probabilidad diagnóstica sea alta (55). Recientemente se ha propuesto una serie de características que debería poseer un buen test de memoria para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer en fase prodrómica. Estas características son las propias del Free and Cued Selective Reminding Test (56) (nivel de evidencia I).

## Bibliografía

1. Ashford WJ. Should older adults be screened for dementia? *Alzheimers Dement* 2006; 2: 76-85.
2. Boustani M, Callahan CM, Unverzagt FW, Austrom MG, Perkins AJ, Fultz BA, et al. Implementing a screening and diagnosis program for dementia in primary care. *J Gen Intern Med* 2005; 20: 572-577.
3. Peña-Casanova J, Monllau A, Gramunt N. La psicometría de las demencias a debate. *Neurología* 2007; 22: 3101-3111.
4. García ML, Olazarán J. Criterios diagnósticos sindrómicos de demencia. En: Peña Casanova J, ed. *Guías en demencias. Conceptos, criterios y recomendaciones para el estudio del paciente con demencia*. Barcelona: Masson; 2000. p. 3-5.
5. Milne A, Culverwell A, Guss R, Tuppen J, Whelton R. Screening for dementia in primary care: a review of the use, efficacy and quality of measures. *Int Psychogeriatr* 2008; 20: 911-926.
6. Peña-Casanova J, Gramunt N, Gich J. Exploración neuropsicológica en etapas integrada. En: Peña-Casanova J, Gramunt N, Gich J, eds. *Test neuropsicológicos*. Barcelona: Masson; 2005. p. 3-6.
7. Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG, Cummings JL, DeKosky ST. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment

- (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56:1133-1142.
8. Ganguli M, Belle S, Ratcliff G. Sensitivity and especificity for dementia of population-based criteria for cognitive impairment. *J Gerontol* 1993; 48: 152-161.
  9. Kukull WA, Larson EB, Terri L. The Mini-Mental State Examination score and the clinical diagnosis of dementia. *J Clin Epidemiol* 1994; 47: 1061-1067.
  10. Wilder D, Cross P, Chen MPJ. Operating characteristics of brief screens of dementia in a multicultural population. *Am J Geriatr Psychiatry* 1995; 3: 96-107.
  11. Tangalos EG, Smith GE, Petersen RC. The short test of mental status: correlations with standardized psychometric testing. *Mayo Clin Proc* 1996; 71: 829-837.
  12. Buschke H, Kuslansky G, Katz M, Stewart WF, Sliwinski MJ, Eckholdt HM, et al. Screening for dementia with the Memory Impairment Screen. *Neurology* 1999; 52: 231-238.
  13. Kokmen E, Smith GE, Petersen RC. The short test of mental status: correlations with standardized psychometric testing. *Arch Neurol* 1991; 48: 725-728.
  14. Solomon PR, Hirschhoff A, Kelly B. A 7-minute neurocognitive screening battery highly sensitive to Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1998; 55: 349-355.
  15. Cahn D, Salmon D, Monsch A. Screening for dementia of the Alzheimer type in the community: the utility of the Clock Drawing Test. *Arch Clin Neuropsychol* 1996; 11: 529-539.
  16. Bourke J, Castleden CM, Stephen R. A comparison of clock and pentagon drawing in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 1995; 10: 703-705.
  17. Lam L, Chiu H, Ng K. Clock-face drawing, reading and setting tests in the screening of dementia in Chinese elderly adults. *J Gerontol* 1998; 53B: 353-357.
  18. Inouye SK, Robison JT, Froehlich TE. The Time and Change Test: a simple screening test for dementia. *J Gerontol* 1998; 53A: 281-286.
  19. Lorentz WJ, Scanlan JM, Borson S. Brief screening tests for dementia. *Can J Psychiatry* 1947; 8: 723-733.
  20. Peña-Casanova J. Enfermedad de Alzheimer: los tests de cribado. En: Martínez-Lage M, ed. *Curso Nacional de Alzheimer* (en prensa).
  21. Lobo A, Saz P, Marcos G, Día JL, de la Cámara C, Ventura, et al. Revalidación y estandarización del MEC (primera versión española del Mini-Mental Status Examination) en la población geriátrica general. *Med Clin* 1999; 112: 767-774.
  22. Bermejo F, Gómez-Isla T, Morales JM. El Mini-Mental State Examination en la evaluación del deterioro cognitivo y la demencia. En: Del Ser T, Peña-



- Casanova J, eds. Evaluación neuropsicológica y funcional de la demencia. Barcelona: JR Prous Editores; 1994. p. 93-97.
23. Manubens JM, Martínez-Lage P, Martínez-Lage JM, Larumbe R, Muruzábal J, Martínez-González, et al. Variación de las puntuaciones en el Mini-Mental-State con la edad y el nivel educativo. Datos normalizados en la población mayor de 70 años de Pamplona. *Neurología* 1998; 13: 111-119.
  24. Lobo A, Marcos G, Dia JL, De la Cámara C, Ventura T, Morales Asín F. Validación y estandarización del mini-examen cognoscitivo (primera edición española del Mini-Mental Status Examination) en la población geriátrica general. *Med Clin* 1999; 112: 767-774.
  25. Blesa R, Pujol M, Aguilar M, Santacruz P, Bertrán-Serra I, Hernández G, et al. Clinical validity of the Mini-Mental State for Spanish speaking communities. *Neuropsychologia* 2001; 39: 1150-1157.
  26. Vilalta-Franch J, Llinás-Regla J, López-Pousa S. Resultados del Mini-Examen Cognitivo como un instrumento de muestreo en los estudios epidemiológicos de demencia. *Neurología* 1996; 11: 166-169.
  27. Böhm P, Peña-Casanova J, Gramunt N, Manero RM, Terrón C, Quiñones-Úbeda S. Versión española del Memory Impairment Screen (MIS): datos normativos y validez discriminativa. *Neurología* 2005; 20: 402-411.
  28. Pérez Martínez DA, Baztán JJ, González-Becerra M, Socorro A. Evaluación de la utilidad diagnóstica de una adaptación española del Memory Impairment Screen de Buschke para detectar demencia y deterioro cognitivo. *Rev Neurol* 2005; 40: 644-648.
  29. Del Ser T, Sánchez F, García MJ, Otero A, Zunzunegui MV, Muñoz DG. Versión española del Test de los 7 minutos. Datos normativos de una muestra poblacional de ancianos de más de 70 años. *Neurología* 2004; 19: 344-358.
  30. Carnero C, Lendínez A, Navarro E. El test de las monedas. *Rev Neurol* 1999; 29: 801-804.
  31. Carnero-Pardo C, Montoro-Ríos MT. Evaluación preliminar de un nuevo test de cribado de demencias (Eurotest). *Rev Neurol* 2004; 38: 201-209.
  32. Carnero-Pardo C, Gurpegui M, Sánchez-Cantalejo E, Frank A, Mola S, Barquero S, et al.; the Trans-EUROTEST Group. *BMC Neurology* 2006, 6: 15 <http://www.biomedcentral.com/1471-2377/6/15>.
  33. Carnero-Pardo C, Gurpegui M, Sánchez-Cantalejo E, Gómez A, Guardado P, Montoro T; por el grupo Trans-Eurotest. Evaluación de la fiabilidad del Eurotest. *Neurología* 2007; 22: 153-158.

34. Martínez de la Iglesia J, Dueñas R, Onís M, Aguado C, Albert C. Adaptación y validación al castellano del cuestionario de Pfeiffer (SPMSQ) para detectar la existencia de deterioro cognitivo en personas mayores de 65 años. *Med Clin* 2001; 117: 129-134.
35. Carnero-Pardo C, Montoro-Ríos MT. Test de las fotos. *Rev Neurol* 2004; 39: 801-806.
36. Peña-Casanova J, Aguilar M, Santacruz P, Bertran-Serra I, Hernández G, Sol JM, et al. Adaptación y normalización españolas de la Alzheimer's Disease Assessment Scale (NORMACODEM) (y II). *Neurología* 1997; 12: 69-77.
37. Manzano JM, Llorca G, Ledesma A, López JJ. Adaptación española de la Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS). *Actas Luso-Esp Neurol Psiquiatr* 1994; 22: 64-70.
38. Pascual LF, Saz P, Larumbe R, Martínez-Lage P, Muruzabal J, Morales F, et al. Estandarización en una población española de la escala ADAS (Alzheimer's Disease Assessment Scale). *Neurología* 1997; 12: 238-244.
39. Verhey FR, Houx P, Van Lang N, Huppert F, Stoppe G, Saerens J, et al. Cross-national comparison and validation of the Alzheimer's Disease Assessment Scale: results from the European Harmonization Project for Instruments in Dementia (EURO-HARPID). *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19: 41-50.
40. Vilalta J, Llinás J, López-Pousa S, Amiel J, Vidal C. CAMDEX. Validación de la adaptación española. *Neurología* 1990; 5: 117-120.
41. Llinás J, Vilalta J, López-Pousa S. Camdex: adaptación y validación españolas. Barcelona: Áncora; 1991.
42. Lozano-Gallego M, Vilalta-Franch J, Llinás-Reglà J, López-Pousa S. El Cambridge Cognitive Examination como instrumento de detección de demencia. *Rev Neurol* 1999; 28: 348-352.
43. Peña-Casanova J. Normalidad, semiología y patología neuropsicológicas. Programa Integrado de Exploración Neuropsicológica. Test Barcelona. Barcelona: Masson S.A.; 1991.
44. Guardia J, Peña-Casanova J, Bertran-Serra I, Manero RM, Meza M, Böhm P, Espel G, et al. Versión abreviada del test Barcelona (II): puntuación global normalizada. *Neurología* 1997; 12: 112-116.
45. Peña-Casanova J, Guardia J, Bertran-Serra I, Manero RM, Jarne A. Versión abreviada del test Barcelona (I): subtests y perfiles normales. *Neurología* 1997a; 12: 99-111.



46. Peña-Casanova J, Meza M, Bertran-Serra I, Manero RM, Espel G, Martí A, et al. Versión abreviada del test Barcelona (III): validez de criterio con el ADAS-Cog. *Neurología* 1997b; 12: 117-119.
47. Ivnik RJ, Malec JF, Smith GE, Tangalos EG, Petersen RC, Kokmen E, et al. Mayo's Older Americans Normative Studies: WAIS-R norms for ages 56 to 97. *Clin Neuropsychol* 1992; 6 (Suppl.): 1-30.
48. Ivnik RJ, Malec JF, Smith GE, Tangalos EG, Petersen RC, Kokmen E, et al. Mayo's Older Americans Normative Studies: WMS-R norms for ages 56 to 94. *Clin Neuropsychol* 1992; 6 (Suppl.): 49-82.77 N.
49. Ivnik RJ, Malec JF, Smith GE, Tangalos EG, Petersen RC, Kokmen E, et al. Mayo's Older Americans Normative Studies: Updated AVLT norms for ages 56 to 97. *Clin Neuropsychol* 1992; 6 (Suppl.): 83-104.
50. Ivnik RJ, Malec JF, Smith GE, Tangalos EG, Petersen RC. Neuropsychological tests' norms above age 55: COWAT, BNT, MAE Token, WRAT-R Reading, AMNART, Stroop, TMT, and JLO. *Clin Neuropsychol* 1996; 10: 262-278.
51. Robles A, Carnero C, Pascual LF, Alom J, Dobato JL, Romero J, et al. Clasificación. En: Grupo de Estudio de Neurología de la Conducta y Demencias. Sociedad Española de Neurología. Guías en Demencias. Barcelona: Masson, 2003; p. 29-38.
52. Peña-Casanova J, Aguilar M, Bertrán-Serra I, Santacruz P, Hernández G, Insa R, et al. Normalización de instrumentos cognitivos y funcionales para la evaluación de la demencia (NORMACODEM): objetivos, contenidos y población. *Neurología* 1997; 11: 61-67.
53. Zakzanis KK, Larry L, Kaplan E. Neuropsychological differential diagnosis. Lisse: Swets & Zeitlinger Publisher; 1999. p. 33-50
54. Peña-Casanova J, Gramunt N, Gich J. Test neuropsicológicos. Fundamentos para una neuropsicología clínica basada en evidencias. Barcelona: Masson; 2005.
55. Tierney MC. Neuropsychological assessment. En: Qizilbash N, Schneider LS, Chui H, Tariot P, Brodaty H, Kaye J, Erkinjuntti T. Oxford: Blackwell; 2003. p. 92-1001.
56. 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: 734-746.

ANEXO 1. Listado de test neuropsicológicos seleccionados, agrupados por ámbitos y áreas cognitivas.

ÁMBITO COGNITIVO/FUNCIONAL	SIGLAS	REFERENCIA
<b>TEST DE CRIBADO</b>		
• Mini Mental State Examination	MMSE	Folstein et al., 1975
• Syndrom Kurztest	SKT	Erzigkeit, 1989
• Memory Impairment Screen	MIS	Buschke et al., 1999
• 7-Minute Screen	7-MS	Solomon et al., 1998
• Clock Drawing Test (Test del Reloj)	CDT	Goodglass & Kaplan, 1972
• Eurotest	Eurotest	Carnero-Pardo et al., 2004
• Test de alteración de la memoria	T@M	Rami et al., (in press)
<b>ACTIVIDADES DE LA VIDA DIARIA</b>		
• Blessed Dementia Rating Scale	BDRS	Blessed, 1968
• Interview for Deterioration in Daily Living in Dementia	IDDD	Teunisse et al., 1991
• Rapid Disability Rating Scale-2	RDRS-2	Linn y Linn, 1982
• Bayer Activities of Daily Living Scale	B-ADL	Hindmarch et al., 1998
• The Alzheimer's Disease Functional Assessment and Change Scale	ADFACS	Galasko et al., 1997
• Information Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (test del informador)	IQCODE (TIN)	Jorm y Korten, 1988
<b>PSICOPATOLOGÍA Y NEUROPSIQUIATRÍA</b>		
• Hamilton Depression Rating Scale (escala de Hamilton para la depresión)	HDRS	Hamilton, 1960
• Geriatric Depression Scale (escala de depresión geriátrica)	GDS	Yesavage et al., 1983
• Neuropsychiatric Inventory	NPI	Cummings et al., 1994
<b>ESCALAS GLOBALES DE DEMENCIA</b>		
• Clinical Dementia Rating	CDR	Hughes et al., 1988
• Global Deterioration Scale	GDS	Reisberg et al., 1982
• Functional Assessment Staging	FAST	Reisberg, 1988
<b>BATERÍAS INTEGRADAS GENERALES</b>		
• Test Barcelona abreviado Especificas (Alzheimer)	TB	Peña-Casanova et al., 1997
• Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive	ADAS-Cog	Rosen et al., 1984
• Cambridge Cognitive Examination	CAMCOG	Roth et al., 1986
<b>INTELIGENCIA</b>		
• Wechsler Adult Intelligence Scale-III	WAIS-III	Wechsler, 1997
• Predicción: Test de Acentuación de Palabras	TAP	Del Ser et al., 1997
<b>LATERALIDAD Y CAPACIDADES MOTORAS</b>		
• Inventario de Lateralidad Manual de Edimburgo	ILE	Oldfield, 1971
• Right-Left Orientation Test (test de orientación derecha-izquierda)	RLOT	Benton, 1959
• Purdue Pegboard Test	PPT	Tiffin & Asher, 1948A

(Continúa)



ANEXO 1. Listado de test neuropsicológicos seleccionados, agrupados por ámbitos y áreas cognitivas. (Continuación.)

ÁMBITO COGNITIVO/FUNCIONAL	SIGLAS	REFERENCIA
<b>ATENCIÓN-CONCENTRACIÓN</b>		
• Corsi-Block Tapping Test (cubos de Corsi)	CBTT	Milner, 1971
• Digit Cancellation Task (test de cancelación de dígitos)	DCT	Diller et al., 1974
• Letter Cancellation Task (test de cancelación de letras)	LCT	Diller et al., 1974
• Subtest de recitación seriada del Test Barcelona	RS-TB	Peña-Casanova, 1990
• Continuous Performance Test (test de ejecuciones continuas)	CPT	Rosvold et al., 1956
• California Computerized Assessment Package	CALCAP	Miller, 1990
• Symbol Digit Modalities Test (test de símbolo-dígito)	SDMT (TSD)	Smith, 1973
<b>LENGUAJE ORAL Y ESCRITO</b>		
Afasia		
• Boston Aphasia Diagnostic Examination	BDAE	Goodglass & Kaplan, 1972
• Bilingual Aphasia Test (Test de afasia para bilingües)	BAT (TAB)	Paradis, 1987
Comprensión verbal		
• Token Test-Abreviado	TTA	De Renzi & Faglioni, 1978
Denominación		
• Boston Naming Test	BNT	Kaplan et al., 1978
• Category Specific Names Test	CSNT	McKenna, 1997
• Object and Action Naming Battery	OANB	Druks & Masterson, 2000
Lectura y escritura		
• Test de dislexias y disgrafias	TDD-HFSP	Roch Lecours et al., 1998
• Evaluación psicolingüística de la afasia	EPLA	Valle y Cueto, 1995
<b>SEMÁNTICA</b>		
• Pyramids and Palm Trees Test (test de las pirámides y las palmeras)	PPTT (TPP)	Howard & Orchard-Lisle, 1984
<b>PRAXIS GESTUAL</b>		
• Subtest de praxis gestual del test Barcelona	PG-TB	Peña-Casanova, 1990
• Florida Apraxia Screening Test-Revised	FAST-R	Rothi & Heilman, 1997
<b>PRAXIS CONSTRUCTIVA</b>		
• Subtest de praxis constructiva del test Barcelona	PC-TB	Peña-Casanova, 1990
• Figura compleja de Rey (copia)	FCR	Rey, 1941
<b>PERCEPCIÓN VISUAL Y VISUOESPACIAL</b>		
• Visual Object & Space Perception Battery	VOSP	Warrington & James, 1991
• Birmingham Object Recognition Battery (batería de reconocimiento de objetos de Birmingham)	BORB	Riddoch & Humphreys, 1993
• Judgement of Line Orientation (test de orientación de líneas)	JLO	Benton et al., 1975
• Facial Recognition Test (test de reconocimiento facial)	FRT	Benton & Van Allen, 1968
• Hooper Visual Organization Test	HVOT	Hooper, 1958
• Behavioural Inattention Test (test de inatención conductual)	BIT	Wilson et al., 1987

(Continúa)

ANEXO 1. Listado de test neuropsicológicos seleccionados, agrupados por ámbitos y áreas cognitivas. (Continuación.)

ÁMBITO COGNITIVO/FUNCIONAL	SIGLAS	REFERENCIA
<b>MEMORIA</b>		
• Wechsler Memory Scale-III	WMS-III	Wechsler, 1997
• Rivermead Behavioural Memory Test (test conductual de memoria Rivermead)	RBMT (TCMR)	Wilson et al., 1985
• Rey Auditory Verbal Learning Test (test auditivo-verbal)	RAVLT (TAV)	Rey, 1958
• California Verbal Learning Test II	CVLT II	Delis et al., 2000
• Free and Cued Selective Reminding Test	FCSRT	Buschke & Fuld, 1974
• Figura compleja de Rey - memoria	FCR	Rey, 1941
• Benton Visual Retention (test de retención visual)	BVRT (TRV)	Benton, 1946
<b>FUNCIÓN EJECUTIVA</b>		
Evocación categorial		
• Evocación categorial semántica de animales	ECSA	Ramier & Hécaen, 1970
• Controlled Oral Word Association Test (test oral de control de palabras asociadas)	COWAT (TOCPA)	Benton & Hamsher, 1976
• The Set Test	ST	Isaacs & Akhtar, 1972
Tareas de atención-ejecución		
• Stroop Color and Word Test (test de colores y palabras de Stroop)	STROOP	Stroop, 1935
• Trail Making Test	TMT	Partington, 1949
Test de planificación-ejecución compleja		
• Wisconsin Card Sorting Test	WCST	Berg, 1948
• Tower of London (torre de Londres)	TOL (TDL)	Shallice, 1982
Baterías de función ejecutiva		
• The Executive Control Battery (batería de control ejecutivo)	ECB (BCE)	Goldberg et al., 1999
• Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome (evaluación conductual del síndrome disejecutivo)	BADS (ECSD)	Wilson et al., 1996

- Benton AL. A visual retention test for clinical use. New York: Psychological Corporation; 1946.
- Benton AL. Right-left discrimination and finger localization. Development and pathology. New York: Hoeber-Harper; 1959.
- Benton AL, Hannay HJ, Varney N. Visual perception of line direction in patients with unilateral brain disease. *Neurology* 1975; 25: 907-910.
- Benton AL, Van Allen MW. Impairment in facial recognition in patients with cerebral disease. *Cortex* 1968; 4: 344-358.
- Berg EA. A simple objective technique for measuring flexibility in thinking. *J Gen Psychol* 1948; 39: 15-22.
- Blessed G, Tomlinson BE, Roth M. The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. *Br J Psychiatry* 1968; 114: 797-811.



- Buschke H, Fuld PA. Evaluating storage, retention and retrieval in disordered memory and learning. *Neurology* 1974; 24: 1019-1025.
- Buschke H, Kuslansky G, Katz M, Stewart WF, Sliwinski MJ, Eckholdt HM, Lipton RB. Screening for dementia with the Memory Impairment Screen. *Neurology*, 1999; 52: 231-238.
- Carnero-Pardo C, Montoro-Ríos MT. Evaluación preliminar de un nuevo test de cribado de demencias (Eurotest). *Rev Neurol* 2004; 38: 201-209.
- Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994; 44: 2308-2314.
- De Renzi E, Faglioni P. Normative data and screening power of a shortened version of the Token Test. *Cortex* 1978, 14: 41-49.
- Del Ser T, González-Montalvo JJ, Martínez SE, Delgado CV, Bermejo F. Estimation of the premorbid intelligence in Spanish patients with the word accentuation test and its application to the diagnosis of dementia. *Brain Cogn* 1997; 33: 343-356.
- Delis DC, Kaplan E, Kramer JH, Ober BA. California Verbal Learning Test. Second Edition (CVLT-II). San Antonio: The Psychological Corporation; 2000.
- Diller L, Ben-Yishay Y, Gerstman LJ, Goodkin R, Gordon W, Weinberg J. Studies of cognition and rehabilitation in hemiplegia. *Rehabilitation Monograph N.º 50*. New York: New York University Medical Center; 1974.
- Druks J, Masterson J. An object and action naming battery. Manual. Hove: Psychology Press; 2000.
- Erzigkeit H. The SKT: a short cognitive performance test as an instrument for the assessment of clinical efficacy of cognition enhancers. En: Bergener M, Reisberg B, eds. *Diagnosis and treatment of senile dementia*. Berlin: Springer Verlag 1989; 164-174.
- Folstein MF, Folstein SE, Mc Hugh PR. Mini-Mental State. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189-198.
- Galasko D, Bennett D, Ferris S, Schneider L, Sano M, Whitehouse P, et al. An inventory to assess activities of daily living for clinical trials in Alzheimer's disease. *The Alzheimer's disease co-operative study. Alzheimer Dis Assoc Disord* 1997; 11 (suppl 2): 33-39.
- Goldberg E, Podell K, Bilder R, Jaeger J. *The Executive Control Battery*. Melbourne: Psychology Press; 1999.
- Goodglass H, Kaplan E. Supplementary language test. En: *The assessment of aphasia and related disorders*. Philadelphia: Lea & Febiger; 1972a.
- Goodglass H, Kaplan E. *The assessment of aphasia and related disorders*. Philadelphia: Lea & Febiger; 1972b.
- Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23: 56-62.
- Hindmarch I, Lehfeld H, de Jong P, Erzigkeit H. The Bayer Activities of Daily Living Scale (B-ADL). *Dement Geriatr Cogn Disord* 1998; 9 (suppl 2): 20-26.
- Hooper, HE. *The Hooper Visual Organization Test*. Manual. Los Angeles: Western Psychological Services; 1958.
- Howard D, Orchard Lisle V. On the origin of semantic errors in naming: evidence from the case of a global aphasic. *Cogn Neuropsychol* 1984; 1: 163-190.
- Hughes CP, Berg L, Danzinger WL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatr* 1988; 140: 566-572.

- Isaacs B, Akhtar AJ. The Set-Test. *Age Ageing* 1972; 1: 222-226.
- Jorm A, Korten AE. Assessment of cognitive decline in the elderly by informant interview. *Br J Psychiatry* 1988; 152: 209-213.
- Kaplan E, Goodglass H, Weintraub S. The Boston Naming Test, experimental edition. Boston: Lea and Febiger, 1978.
- Roch Lecours A, Peña-Casanova J, Diéguez-Vide F. Dislexias y disgrafias. Teoría, formas clínicas y exploración. Barcelona: Masson; 1998.
- Linn MW, Linn BS. The rapid disability rating scale. Part 2. *J Am Geriatr Soc* 1982; 139: 1136-1139.
- Logsdon RG, Gibbons LE, McCurry SM, Teri L. Quality of life in Alzheimer's disease: patient and caregiver reports. *J Mental Health Aging* 1999; 5: 21-32.
- McKenna P. Category Specific Names Test. Manual. East Sussex: Psychology Press; 1997.
- Miller EN. California Computerized Assessment Battery (CalCAP) Manual. Los Angeles: Norland Software; 1990.
- Milner B. Interhemispheric differences in the localization of psychological processes in man. *Br Med Bull* 1971; 27: 272-277.
- Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh Inventory. *Neuropsychology* 1971; 9: 97-113.
- Paradis M. Bilingual Aphasia Test. Barcelona: Masson; 1987.
- Partington J, Leiter R. Partington's Pathways Test. *Psychological Service Center Bulletin* 1949; 1: 11-20.
- Peña-Casanova J. Programa Integrado de Exploración Neuropsicológica. Test Barcelona. Manual. Barcelona: Masson; 1990.
- Peña-Casanova J, Guardia J, Bertran-Serra I, Manero RM, Jarne A. Versión abreviada del test Barcelona (I): subtests y perfiles normales. *Neurología* 1997; 12: 99-111.
- Rami L, Molinuevo JL, Sánchez-Valle R, Bosch B, Villar A. Screening for amnesic mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease with M@T (Memory Alteration Test) in the primary care population. *Int J Geriatr Psychiatry* (in press).
- Ramier AM, Hécaen H. Role respectif des atteintes frontales et de la latéralisation lésionnelle dans les déficits de la fluence verbal. *Rev Neurol (Paris)* 1970; 123: 17-22.
- Reisberg B. Functional assessment staging (FAST). *Psychopharmacol Bull* 1988; 24: 653-659.
- Reisberg B, Ferris SH, de Leon MD, Crook T. The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychol* 1982; 139: 1136-1139.
- Rey A. L'examen psychologique dans les cas d'encephalopathie traumatique. *Archives de Psychologie* 1941; 28: 286-340.
- Rey A. L'examen clinique en psychologie. Paris: Presses Universitaires de France (PUF); 1958.
- Riddoch MJ, Humphreys GW. Birmingham Object Recognition Battery (BORB). New York: Psychology Press; 1993.
- Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer disease. *Am J Psychiatry* 1984; 141: 1356-1364.
- Rosvold HE, Mirsky AF, Sarason I, Bransome ED, Beck LH. A continuous performance test of brain damage. *J Consult Clin Psychol* 1956; 20: 343-350.



- Roth M, Tym E, Mountjoy CQ, Huppert FA, Hendrie H, Verma S, Goddard R. CAMDEX. A standardized Instrument for the diagnosis of mental disorders in the elderly with the special reference to the early detection of dementia. *Br J Psychiatry* 1986; 149: 698-709.
- Rothi L, Heilman K, eds. *Apraxia. The neuropsychology of action*. Hove: Psych Press; 1997.
- Shallice T. Specific impairments of planning. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1982; 298: 199-209.
- Smith A. *Symbol Digit Modalities Test Manual*. Los Angeles: Western Psychological Services; 1973.
- Solomon PR, Pendelbury WW. Recognition of Alzheimer's disease: the 7 Minute Screen. *Fam Med* 1998; 30: 265-271.
- Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reaction. *J Exp Psychol* 1935; 18: 643-662.
- Teunisse S, Derix MM, Crevel H. Assessing the severity of dementia. Patient and caregiver. *Arch Neurol* 1991; 48: 274-277.
- The EuroQuol Group. EuroQuol: a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 1990; 16: 199-208.
- Tiffin J, Asher EJ. The Purdue Pegboard; norms and studies of reliability and validity. *J Appl Psychol* 1948; 32: 234-247.
- Valle F, Cuetos F. *Evaluación del procesamiento lingüístico de la afasia*. Spanish edition. Hove: Erlbaum Taylor & Francis; 1995.
- Warrington EK, James M. *Visual Object and Space Perception Battery*. Suffolk: Thames Valley Test Co.; 1991.
- Wechsler D. *Wechsler Adult Intelligence Scale-Third Edition (WAIS-III)*. Administration and scoring manual. San Antonio: The Psychological Corporation; 1997a.
- Wechsler D. *WMS-III*. Administration and scoring manual. San Antonio: The Psychological Corporation; 1997b.
- Wilson B, Cockburn J, Baddeley A. *The Rivermead Behavioral Memory Test*. Bury St. Edmunds: Thames Valley Test Co; 1985.
- Wilson B, Cockburn J, Halligan P. Development of a behavioural test of visuospatial neglect. *Arch Phys Med Rehabil* 1987; 68: 98-102.
- Wilson BA, Alderman N, Burgess PW, Emslie H, Evans JJ. Behavioural assessment of the dysexecutive syndrome. Bury St Edmunds: Thames Valley Test Company; 1996.
- Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, Leier O. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res* 1983; 17: 37-49.

# MARCADORES DIAGNÓSTICOS EN DEMENCIAS DEGENERATIVAS: PRUEBAS DE NEUROIMAGEN Y LABORATORIO

A. Lleó y M. Menéndez González

## Introducción

En la actualidad el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer (EA) y de otras demencias neurodegenerativas descansa sobre criterios clínicos, con una sensibilidad y especificidad limitadas. Este aspecto pone de relieve la importancia de desarrollar marcadores biológicos con el fin de aumentar la precisión en el diagnóstico. La investigación de las formas familiares de ciertas demencias sugiere que los cambios degenerativos se inician entre 5 y 10 años antes de la aparición de los síntomas, por lo que idealmente una terapia destinada a modificar el curso de la enfermedad debería aplicarse antes del desarrollo de la demencia, cuando los síntomas son todavía leves.

Se hace necesario, por tanto, contar con pruebas que, más allá de descartar otros trastornos, puedan ayudar a conocer el proceso patológico subyacente. Estas pruebas se denominan *marcadores biológicos* o *biomarcadores* y pueden definirse como parámetros medibles, ya sean bioquímicos, fisiológicos o morfológicos, que se asocian a un determinado proceso mórbido. Los marcadores aplicados al diagnóstico de las demencias pueden dividirse en genéticos, bioquímicos y de neuroimagen. En estas guías ofrecemos una clasificación y actualización según la medicina basada en la evidencia de aquellas pruebas que han demostrado mayor utilidad para el diagnóstico del deterioro cognitivo ligero (DCL), la EA y otras demencias neurodegenerativas.

## En busca de un marcador ideal

La EA y otras demencias degenerativas son enfermedades complejas y la búsqueda de un marcador se ha demostrado difícil. Entre los factores que compli-can su búsqueda se encuentran la sensibilidad y especificidad limitada de los criterios clínicos, el largo periodo asintomático prodrómico, la variabilidad entre pacientes en el cuadro clínico y el ritmo de progresión, y la heterogeneidad en las causas de la enfermedad. De acuerdo con el documento de consenso para la búsqueda de biomarcadores en la EA (1), el biomarcador ideal debería: detectar una característica fundamental de la neuropatología de la enfermedad, haber

# guía

sido validado en casos confirmados mediante estudio neuropatológico, tener una sensibilidad y especificidad superior al 80% para distinguir la enfermedad respecto a otras demencias y ser fiable, reproducible, no invasivo, fácil de realizar y accesible económicamente. Algunos de estos biomarcadores se han incorporado en los recientes criterios diagnósticos de investigación de la EA (2).

## Revisión de la literatura

---

La búsqueda bibliográfica se realizó a través de las bases MEDLINE y Cochrane. Se revisaron artículos que describieran estudios realizados en humanos publicados en inglés o español disponibles a 30 de junio de 2008. Como norma general, se incluyeron en las guías estudios con un mínimo de 25 pacientes.

## Marcadores genéticos

---

### Enfermedad de Alzheimer

El único gen que se ha relacionado de manera consistente con las formas tardías de la EA es el alelo 4 del gen de la apolipoproteína E (APOE) en el cromosoma 19. Numerosos estudios han demostrado que el alelo  $\epsilon 4$  de la APOE confiere un mayor riesgo de padecer EA de manera proporcional al número de alelos presentes: la presencia de un alelo  $\epsilon 4$  se asocia con un riesgo moderado (*odds ratio* de 2,2 a 4,4) y la presencia de dos copias se asocia con un riesgo alto (*odds ratio* de 5,1 a 17,9). La determinación del genotipo APOE se ha propuesto como test adyuvante para el diagnóstico de la EA. Aunque disponer de esta información puede aumentar ligeramente (4%) el valor predictivo positivo en el diagnóstico de la EA, no se recomienda su uso en la práctica clínica (3) (nivel de evidencia II). Diversos estudios han mostrado que la presencia del  $\epsilon 4$  se encuentra también incrementada en pacientes con DCL y se asocia a un mayor riesgo de conversión de este a EA (4, 5) (nivel de evidencia II).

Aunque la mayoría de casos de EA son esporádicos, en menos de un 3% la enfermedad se presenta precozmente con un patrón de herencia mendeliano autosómico dominante. En estas familias se han descrito alrededor de 200 mutaciones en los genes de la proteína precursora de amiloide (APP), el gen de la presenilina 1 (PSEN1) y el de la presenilina 2 (PSEN2) ([www.molgen.ua.ac.be/ADMutations](http://www.molgen.ua.ac.be/ADMutations)). Varias de estas mutaciones se han descrito en la población española (6, 7). No hay estudios que evalúen la utilidad diagnóstica de la búsqueda de muta-



ciones en estos genes en casos de EA familiar. No obstante, las mutaciones en estos genes se han incluido en los nuevos criterios diagnósticos de investigación de la EA (2). En casos seleccionados, puede ser adecuado realizar un estudio genético en unidades especializadas de consejo genético.

### **Demencia frontotemporal**

Se han descrito mutaciones en el gen *MAPT* (*microtubule-associated protein tau*) y en el de la progranulina (*PGRN*) en casos familiares y esporádicos de demencia frontotemporal. La utilidad de la búsqueda de mutaciones con fines diagnósticos en estos casos es muy baja. No obstante, en casos seleccionados puede ser adecuado realizar un estudio genético en unidades especializadas de consejo genético.

### **Demencia con cuerpos de Lewy**

Se han descrito mutaciones en algunos genes en casos familiares de demencia con cuerpos de Lewy, aunque su estudio carece de utilidad diagnóstica.

### **Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y otras enfermedades por priones**

Se han descrito mutaciones en el gen de la proteína priónica en casos familiares de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ), así como un polimorfismo en el codón 129 que está incrementado en la ECJ esporádica. No existe evidencia de que el estudio genético sea de utilidad para el diagnóstico de la ECJ.

#### **Recomendación**

El valor predictivo positivo y negativo del genotipo *APOE* en el diagnóstico de la EA es bajo y no se recomienda en la práctica clínica. El valor predictivo del genotipo *APOE* de forma aislada para determinar el pronóstico del DCL es reducido y su determinación no se recomienda en la práctica clínica (grado de recomendación B). La búsqueda de mutaciones en casos familiares de EA o demencia frontotemporal no debe realizarse de manera sistemática (grado de recomendación C).

## **Marcadores bioquímicos en fluidos biológicos**

Se han estudiado numerosas moléculas en fluidos periféricos con el fin de facilitar el diagnóstico de las demencias. Los resultados son muy dispares; una clasificación de los mismos puede encontrarse en la revisión realizada por The NIA

# guía

Initiative on Neuroimaging in Alzheimer's Disease (8). Recientemente se han desarrollado métodos bioquímicos para la identificación de múltiples biomarcadores a partir de la determinación simultánea de un amplio repertorio de moléculas seleccionadas previamente (9). Así se llega a la obtención de "paneles" de biomarcadores constituidos por un conjunto de moléculas, cuya determinación aporta datos de sensibilidad y especificidad más elevados que los de cualquier otra molécula determinada de forma aislada, por lo que este tipo de abordajes podría ser de utilidad a medio plazo.

A continuación se comentan brevemente los biomarcadores más estudiados.

## **Biomarcadores en líquido cefalorraquídeo**

### ***Amiloide $\beta_{42}$ ( $A\beta_{42}$ )***

Los pacientes con EA presentan cifras reducidas de  $A\beta_{42}$  en comparación con sujetos sanos (nivel de evidencia II-III). Investigando diferentes puntos de corte, se han observado sensibilidades del 78-92% y especificidades del 81-83%. La mayoría de estudios en sujetos con DCL muestra unas concentraciones de  $A\beta_{42}$  en LCR intermedias entre los sujetos con EA y los controles sanos (10). En estudios longitudinales, los sujetos con DCL progresivo muestran concentraciones de  $A\beta_{42}$  en LCR menores que los que presentan DCL estable, aunque la sensibilidad para diferenciar ambos grupos es reducida (11-13).

### ***Proteína tau***

Las cifras de proteína tau total en LCR se encuentran elevadas en la EA en comparación con controles sanos (nivel de evidencia II-III) y han mostrado una sensibilidad aceptable pero una especificidad reducida. Se han observado concentraciones elevadas de tau en LCR en otros trastornos degenerativos o procesos cerebrales agudos. La medición de tau fosforilada (P-tau) en LCR ha mostrado que sus concentraciones aumentan en sujetos con EA respecto a los controles sanos. La sensibilidad y especificidad de la determinación de la P-tau son superiores a la medición de la tau total: la sensibilidad media es del 80% y la especificidad del 92% para detectar EA (14). Las cifras de tau y P-tau se han demostrado aumentadas en sujetos con DCL evolutivo en comparación con aquellos que permanecen estables y la sensibilidad para diferenciar ambos grupos es alta, aunque a expensas de una especificidad baja (11-13, 15-16). Un estudio



con un seguimiento a 4-6 años mostró que los niveles de tau y P-tau se encuentran incrementados en pacientes con DCL que evolucionan a EA comparados con los que se mantienen estables, mientras que las cifras de  $A\beta_{42}$  están reducidas (12). Se ha descrito que los pacientes con EA y DCL presentan una actividad de BACE ( *$\beta$ -secretase cleaving enzyme*) en LCR mayor que los sujetos sanos, aunque su utilidad diagnóstica se desconoce (17).

Por otro lado, en pacientes con DFT los niveles de proteína tau se encuentran disminuidos (18).

### **Medición conjunta de $A\beta_{42}$ y proteína tau**

La combinación de la medición de tau total y  $A\beta_{42}$  en LCR permite aumentar la precisión del diagnóstico de EA (nivel de evidencia II-III) y contribuye a determinar el pronóstico en sujetos con DCL. La combinación de tau y  $A\beta_{42}$ /P-tau en LCR en sujetos con DCL puede predecir la evolución a EA con una sensibilidad del 95% y una especificidad en torno al 85% (12, 13). No obstante, existe un gran solapamiento entre los grupos, lo que limita su aplicación en la práctica clínica.

### **Proteína 14-3-3**

La determinación de la proteína 14-3-3 en LCR tiene una sensibilidad del 99% y una especificidad del 96% para el diagnóstico de la ECJ en pacientes con demencia sin historia de ictus (19) (nivel de evidencia I). Otras enfermedades como el ictus, la encefalitis o los cuadros paraneoplásicos pueden presentar falsos positivos. Un resultado negativo no excluye la ECJ (20).

#### **Recomendación**

No se recomienda el análisis sistemático del LCR en el estudio de una demencia degenerativa (grado de recomendación B). El examen del LCR para la detección de la proteína 14-3-3 es útil para confirmar el diagnóstico de ECJ (grado de recomendación A).

## **Biomarcadores en plasma**

En este apartado deben diferenciarse algunas determinaciones en plasma que tienen la finalidad de detectar comorbilidades frecuentes en sujetos con demencia de aquellas que se han estudiado expresamente para el diagnóstico de los procesos neurodegenerativos.

## **Alteraciones bioquímicas que se pueden observar asociadas a la demencia**

### **Déficit de cobalamina**

El déficit de cobalamina (vitamina B<sub>12</sub>) es común en ancianos. Los sujetos con demencia y déficit de cobalamina presentan un rendimiento ligeramente peor que los que tienen cifras normales de esta vitamina (21). Sin embargo, el número de pacientes en que la demencia está causada por el déficit de cobalamina es muy bajo.

### **Disfunción tiroidea**

El hipotiroidismo es común en ancianos. El número de casos de demencia atribuible a hipotiroidismo es bajo, aunque puede contribuir a un peor rendimiento cognitivo en sujetos con demencia.

### **Otras alteraciones metabólicas**

El hipoparatiroidismo y la encefalopatía hepática se incluyen entre las causas raras de demencia.

### **Serologías de sífilis**

Los casos de sífilis terciaria son actualmente raros en nuestro país y suelen limitarse a sujetos con factores de riesgo o procedentes de regiones con alta prevalencia. La utilidad en casos dónde no se sospecha este diagnóstico es reducida.

## **Marcadores diagnósticos en plasma**

### **Amiloide $\beta_{42}$**

Los casos de EA familiar debida a mutaciones en los genes de las presenilinas o de la proteína precursora del amiloide (*APP*) y los sujetos con síndrome de Down presentan concentraciones plasmáticas altas de A $\beta_{42}$  (nivel de evidencia I). En individuos con EA de inicio tardío, las cifras de A $\beta_{42}$  en plasma no difieren con respecto a los sujetos sanos (22). Las concentraciones plasmáticas de A $\beta$  aumentan con la edad y no hay una buena correlación entre las concentraciones de A $\beta$  en el plasma y el LCR, ni entre aquellas y los depósitos cerebrales de A $\beta$ . Se ha sugerido que las concentraciones de A $\beta_{40}$  en plasma se comportan como



un marcador del daño vascular y guardan relación con las lesiones de la sustancia blanca cerebral y los infartos lacunares en sujetos con EA, DCL o angiopatía amiloide (nivel de evidencia II) (23).

### **Isoformas de la APP**

Se ha demostrado que existe un cambio en la proporción entre las diversas isoformas de la APP determinadas en las plaquetas de pacientes con EA, aunque se desconoce su utilidad para el diagnóstico de esta enfermedad.

### **Determinación de paneles de proteínas**

La determinación en fase preclínica de un panel de biomarcadores constituido por un conjunto de 18 proteínas de “señalización celular” aporta buenos valores predictivos para la EA (9), aunque se desconoce su replicabilidad y aplicación en la práctica clínica.

### **Homocisteína**

Las concentraciones altas de homocisteína se asocian a un incremento del riesgo de demencia y EA en algunos estudios (24). Las cifras de homocisteína en sujetos con EA no difieren de las que se encuentran en otras enfermedades neurodegenerativas ni parecen influir en la evolución clínica (25).

### **Miscelánea**

Se han estudiado muchas otras proteínas en el plasma de sujetos con demencia (8), pero los resultados deben replicarse en más estudios.

### **Recomendación**

En el estudio inicial de una demencia debe realizarse una batería de pruebas analíticas en sangre, incluyendo hemograma, VSG, electrolitos, calcio, glucosa y función renal y hepática. El déficit de cobalamina o folato, y el hipotiroidismo son comorbilidades frecuentes en los ancianos, y deben diagnosticarse y tratarse adecuadamente. Por ello se recomienda incluir la determinación de TSH y niveles de cobalamina y ácido fólico.

La serología de sífilis o VIH puede reservarse para sujetos con factores de riesgo, infecciones previas o precedentes de regiones con elevado número de casos. No hay suficiente evidencia para incluir la determinación de homocisteína como prueba habitual (nivel de evidencia II, grado de recomendación B).

## Marcadores de neuroimagen

---

### Técnicas de neuroimagen estructural

#### *Utilidad en el diagnóstico diferencial*

Las pruebas de neuroimagen estructural permiten el estudio detallado del parénquima cerebral y detectar regiones con pérdida de volumen, que caracteriza a algunas demencias degenerativas. En la práctica clínica, el objetivo es excluir lesiones secundarias, como neoplasias, hematomas subdurales o una hidrocefalia crónica. Hay estudios que demuestran que la probabilidad de detectar una lesión estructural sin hallazgos en la historia o la exploración física es del 5% (nivel de evidencia II) (26). Por este motivo, se recomienda realizar una tomografía computarizada (TC) sin contraste o una resonancia magnética (RM) en la evaluación inicial de una demencia (27).

La RM craneal como técnica inicial puede ser útil cuando se sospechan lesiones vasculares, en pacientes jóvenes, con deterioro rápidamente progresivo y trastorno del lenguaje precoz. La TC puede ser más útil en casos de traumatismo craneal y uso de anticoagulantes orales o riesgo de diátesis hemorrágica. La RM con secuencias de difusión puede detectar hiperintensidades en los ganglios basales y corticales en sujetos con ECJ.

#### **Recomendación**

En el diagnóstico inicial de una demencia siempre debe realizarse una prueba de neuroimagen (TC sin contraste o RM craneal). La RM es más sensible para detectar cambios vasculares subcorticales y para el diagnóstico de la ECJ (nivel de evidencia II, grado de recomendación B).

#### *Utilidad como biomarcador*

Más allá de la exclusión de lesiones estructurales, las pruebas de neuroimagen se han estudiado intensamente como posibles biomarcadores de algunas formas de demencia.

#### **Estudios volumétricos en la EA y el DCL**

Las estructuras del lóbulo temporal medial, en concreto el hipocampo y la corteza entorrinal, se ven afectadas precozmente en la EA. Varios estudios han de-



mostrado una reducción del volumen del hipocampo en sujetos con EA y pacientes con DCL que evoluciona a EA (nivel de evidencia II) (28-30). Mediante secuencias de difusión por RM se ha observado un aumento del coeficiente de difusión aparente (ADC) del hipocampo en sujetos con EA y DCL, así como con DCL evolutivo comparado con los que presentan DCL que se mantiene estable, y su valor predictivo es igual o mejor que las mediciones de la atrofia del hipocampo (nivel de evidencia II) (31).

Otras regiones estudiadas mediante RM cuantitativa son la corteza entorrinal, el surco temporal superior y el cíngulo anterior (32-33). La medición combinada de estas regiones permite identificar a los pacientes que evolucionan a EA durante el seguimiento con una precisión del 75% (32-33). No obstante, la disparidad entre estudios, así como la dificultad del acceso a estas técnicas, limita su aplicación en la práctica clínica. Las escalas visuales semicuantitativas de la región medial del lóbulo temporal son más fáciles de aplicar en la práctica clínica y su precisión para detectar cambios es del 80-90%. Los estudios con escalas visuales semicuantitativas en sujetos con DCL han demostrado buena capacidad en la predicción de aquellos casos que evolucionan a demencia (34) (nivel de evidencia II). A pesar de estos datos, no se pueden extraer conclusiones firmes sobre las escalas visuales, pues las muestras son reducidas, los pacientes tienden a ser muy seleccionados y no reflejan la población de la práctica clínica habitual.

Otros estudios longitudinales han utilizado la tasa de atrofia cerebral localizada o global mediante RM seriadas y han estudiado su papel en el pronóstico de la EA y el DCL (35). Los sujetos con DCL que evolucionan a EA presentan una mayor tasa de atrofia global y, en algunos estudios, también de las estructuras temporales mediales (35). Por otro lado, estudios mediante RM seriada muestran una correlación entre la tasa de atrofia del hipocampo y el deterioro de la memoria (36). La necesidad de exploraciones seriadas limita su aplicación clínica en la práctica habitual.

Otras técnicas volumétricas han incorporado mediciones automatizadas aplicadas al estudio de las demencias, como la técnica de morfometría basada en *voxels* (*voxel-based morphometry*, VBM) o la imagen cerebral global volumétrica por transferencia magnética (*whole-brain magnetization transfer imaging*). Estas

# guía

técnicas permiten detectar el daño axonal y han mostrado buenos resultados en pacientes con EA, DCL y otras demencias degenerativas (37), aunque su papel en la práctica clínica está por establecer.

La combinación de mediciones volumétricas de las estructuras temporales mediales con técnicas de neuroimagen funcional o marcadores genéticos como el genotipo *APOE* mejora la capacidad de discriminación diagnóstica (38, 39).

En resumen, los estudios volumétricos mediante RM estructural muestran pérdida de volumen en regiones del lóbulo temporal medial en la EA y el DCL. Estudios en pacientes con DCL muestran que la atrofia de regiones afectadas en la EA, como el hipocampo, la corteza entorrinal o el cíngulo, son notablemente diferentes entre los sujetos que permanecen estables y los que evolucionan (nivel de evidencia II). No obstante, hay que destacar que todos los estudios muestran diferencias al nivel de grupo pero con un gran solapamiento entre ellos, lo que limita su valor predictivo cuando se aplican a un paciente individual.

## Estudios volumétricos en la demencia con cuerpos de Lewy

Los pacientes con demencia con cuerpos de Lewy presentan volúmenes conservados en el lóbulo temporal medial, y este hecho se ha reflejado en los criterios diagnósticos (40).

## Espectro de aminoácidos y metabolitos

La espectroscopia por RM de protón permite obtener un espectro de aminoácidos y metabolitos en una localización cerebral concreta. En los estadios iniciales de la EA se ha observado un descenso del *N*-acetilaspártato y una elevación del mioinositol en la corteza cerebral (41). La realización conjunta de espectroscopia por RM y estudios morfológicos mejora el rendimiento diagnóstico (42). En un estudio con espectroscopia por RM en 53 pacientes con DCL amnésico se obtuvieron valores predictivos elevados para conversión a EA (41).

### Recomendación

La RM volumétrica es útil para detectar patrones de atrofia en la EA, el DCL y otras demencias degenerativas, aunque no puede recomendarse su uso en la práctica clínica habitual (nivel de evidencia II, grado de recomendación B).



## Técnicas de neuroimagen funcional

### *Metabolismo cerebral regional*

La tomografía de emisión de positrones (PET) utilizando la F<sup>18</sup>-fluorodeoxi-D-glucosa (FDG-PET) proporciona una estimación del metabolismo cerebral de la glucosa y es una técnica útil en el diagnóstico precoz de la demencia y, en concreto, la EA. Estudios con FDG-PET en pacientes con EA muestran una reducción del metabolismo en el giro cingulado posterior, la corteza de asociación temporoparietal y la región hipocámpica. Estudios en sujetos con DCL han mostrado una reducción del metabolismo en el hipocampo (43) y el hipometabolismo en la región temporoparietal se ha asociado a la evolución del DCL a EA (44, 45). En la degeneración corticobasal se ha descrito un patrón de disminución unilateral del metabolismo en la corteza de asociación, el núcleo lenticular y el tálamo (46).

### *Perfusión cerebral regional y vasorreactividad cerebral*

La tomografía por emisión de fotón único (SPECT) con HMPAO (hexametil propilamina oximo) permite medir la perfusión cerebral, que es un signo de la actividad cerebral. En la EA se ha descrito una disminución de la perfusión en la corteza parietotemporal, el hipocampo, el cíngulo anterior y posterior y el núcleo anterior del tálamo (47). La sensibilidad y la especificidad de la SPECT para diferenciar la EA de otros tipos de demencia alcanzan el 86-95% y el 42-73%, respectivamente (nivel de evidencia I) (47). El volumen sanguíneo cerebral regional también se puede medir mediante RM tras una inyección rápida de contraste paramagnético. Se ha demostrado una disminución de dicho volumen sanguíneo regional en el área temporoparietal en los pacientes con EA (48).

### *Acumulación regional de proteínas de depósito*

Actualmente son varios los marcadores que pueden detectarse mediante PET con el fin de medir los depósitos anormales de proteínas de algunas enfermedades neurodegenerativas. El 2-(1-{6-[(2-[F-18]fluoroetilmetilamino)-2-naftililetildenomalnonitrilo (FDDNP) es una molécula que se une in vitro a las placas de amiloide y a las fibrillas de proteína tau. La FDDNP-PET ofrece un alto rendimiento diagnóstico para confirmar o descartar la EA (nivel de evidencia II) (49). Otros marcadores para amiloide  $\beta$ , como el compuesto B de Pittsburgh (PiB) (50) y el BF-227 (51) han mostrado resultados prometedores. El PiB es un trazador deri-

vado de la tioflavina T con elevada afinidad por los depósitos de A $\beta$  fibrilar y buena penetrabilidad en el sistema nervioso central. Los sujetos con EA estudiados con PiB muestran una retención de este trazador en diversas regiones corticales que no se ha observado en controles sanos (52). La retención de PiB en la EA guarda una relación inversa con las concentraciones de A $\beta$ <sub>42</sub> en el LCR, así como con el metabolismo cerebral medido mediante PET con fluorodesoxiglucosa (52). La retención de PiB en sujetos con DCL es más heterogénea y está ausente en pacientes con demencia frontotemporal. La aplicación del PiB podría ser de gran utilidad en el futuro para el diagnóstico de la EA, aunque está por determinar su papel en la práctica clínica.

### ***Densidad de neurotransmisores, receptores y proteínas transportadoras de neurotransmisores***

Existen varias técnicas de medicina nuclear para medir la densidad de proteínas transportadoras de neurotransmisores, receptores y proteínas transportadoras de neurotransmisores. Podemos enumerar los siguientes marcadores de neurotransmisores:

- Dopaminérgicos: DaTSCAN (transportadores de dopamina)
  - ◆ Receptores D1: <sup>123</sup>I-SCH 23390 (TISCH) y <sup>123</sup>I-SCH 23892 (IBZP)
  - ◆ Receptores D2: <sup>123</sup>I-IBZM, <sup>123</sup>I-yodolisurida y <sup>123</sup>I-2-espiperona
- Benzodiacepínicos: BZ/GABA <sup>123</sup>I-iomacénil
- Muscarínicos: M1/M2 <sup>123</sup>I-dexetimida y <sup>123</sup>I-QNB
- Serotoninérgicos: S2 <sup>123</sup>I-ketanserina
- Opiáceos: <sup>123</sup>I-diprenorfina

Uno de los biomarcadores por imagen que más se ha introducido en la práctica clínica habitual es el <sup>123</sup>I-FD-CIT-SPECT (DaTSCAN SPECT). El <sup>123</sup>I-ioflupano es un derivado de la cocaína que se une a los transportadores de dopamina, lo que permite medir la densidad de transportadores de dopamina en el cuerpo estriado mediante SPECT. La técnica de DaTSCAN está indicada para detectar la pérdida de terminaciones nerviosas dopaminérgicas funcionales en el cuerpo estriado de pacientes con síndromes parkinsonianos clínicamente dudosos. Puede ser de utilidad para el diagnóstico diferencial entre el temblor esencial y los síndromes parkinsonianos relacionados. El DaTSCAN no puede distinguir entre en-



fermedad de Parkinson y otros parkinsonismos, como la parálisis supranuclear progresiva (PSP) o la degeneración corticobasal, aunque sí se ha demostrado su utilidad para diferenciar entre la EA y la demencia con cuerpos de Lewy (53-55). En un estudio multicéntrico de fase III, la sensibilidad para el diagnóstico de demencia con cuerpos de Lewy probable fue del 77%, con una especificidad del 90% para excluir otros tipos de demencia (nivel de evidencia I) (53).

### ***Estudios de activación cerebral regional***

La técnica de resonancia magnética funcional (fRM) muestra en los sujetos con DCL una hiperactivación del hipocampo compensatoria en comparación con controles sanos, mientras que los pacientes con EA presentan una hipoactivación de estas estructuras. Estudios longitudinales muestran que los pacientes con DCL evolutivo tienden a activar regiones mayores del giro parahipocámpico durante la codificación de una tarea visual (56).

#### **Recomendación**

Actualmente no hay evidencia suficiente para aconsejar el uso habitual de la neuroimagen funcional en el diagnóstico de las demencias. Su papel en la práctica clínica se limita al diagnóstico diferencial de casos atípicos o a proyectos de investigación (grado de recomendación B). La realización de un DaTSCAN puede ser de utilidad en casos seleccionados para el estudio de demencias acompañadas de parkinsonismo y para diferenciar la EA de la demencia con cuerpos de Lewy (grado de recomendación A).

## **Conclusiones y direcciones futuras**

El número creciente de estrategias terapéuticas que se están ensayando en los sujetos con demencia, así como la necesidad de proporcionar un pronóstico adecuado, ponen de relieve la importancia de encontrar un biomarcador para la EA y otras demencias. Diversas medidas biológicas, principalmente bioquímicas y de neuroimagen, se han asociado a ciertas demencias degenerativas. No obstante, aunque los estudios han mostrado diferencias a nivel de grupo, existen dificultades para aplicar estos resultados a la práctica clínica habitual. Hacen falta marcadores que permitan una clara discriminación entre los pacientes con EA y los que presentan otras enfermedades subyacentes. En este sentido, la combinación de marcadores bioquímicos y nuevas aplicaciones de las técnicas de neuroimagen podría ser de gran utilidad en un futuro cercano.

## Bibliografía

1. The Ronald and Nancy Reagan Research Institute of the Alzheimer's Association and National Institute on Aging Working Group. Consensus Report of the Working Group on Molecular and Biochemical Markers of Alzheimer's Disease. *Neurobiol Aging* 1998; 19: 109-116.
2. Dubois B, Feldman H, Jacova C, DeKosky S, 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: 734-746.
3. Mayeux R, Saunders AM, Shea S, Mirra S, Evans D, Roses AD, et al. Utility of the apolipoprotein E genotype in the diagnosis of Alzheimer's disease. Alzheimer's Disease Centers Consortium on Apolipoprotein E and Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 1998; 338: 506-511.
4. Petersen RC, Smith GE, Ivnik RJ, Tangalos EG, Schaid DJ, Thibodeau SN, et al. Apolipoprotein E status as a predictor of the development of Alzheimer's disease in memory-impaired individuals. *JAMA* 1995; 273: 1274-1278.
5. Tierney MC, Szalai JP, Snow WG, Fisher RH, Tsuda T, Chi H, et al. A prospective study of the clinical utility of ApoE genotype in the prediction of outcome in patients with memory impairment. *Neurology* 1996; 46: 149-154.
6. Lleó A, Blesa R, Queralt R, Ezquerro M, Molinuevo JL, Peña-Casanova J, et al. Frequency of mutations in the presenilin and amyloid precursor protein genes in early-onset Alzheimer's disease in Spain. *Arch Neurol* 2002; 59: 1759-1763.
7. Guerreiro R, Baquero M, Blesa R, Boada M, Bras JM, Bullido NJ, et al. Genetic screening of Alzheimer's disease genes in Iberian and African samples yields novel mutations in presenilins and APP. *Neurobiol Aging* (en prensa) 2008.
8. Frank RA, Galasko D, Hampel H, Hardy J, de Leon MJ, Mehta MD, et al. Biological markers for therapeutic trials in Alzheimer's disease. Proceedings of the biological markers working group; NIA initiative in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 521-536.
9. Ray S, Britschgi M, Herbert C, Takeda-Uchimura Y, Boxer A, Blennow K, et al. Classification and prediction of clinical Alzheimer's diagnosis based on plasma signaling proteins. *Nat Med* 2007; 13: 1359-1362.
10. Molina L, Lleó A. Marcadores de progresión en el deterioro cognitivo leve. En: Molinuevo JL, ed. *Deterioro cognitivo leve*. Barcelona: Glosa; 2007.



11. Herukka SK, Helisalml S, Hallikainen M, Tervo S, Soininen H, Pirttila T. CSF A $\beta$ 42, Tau and phosphorylated Tau, APOE  $\epsilon$ 4 allele and MCI type in progressive MCI. *Neurobiol Aging* 2007; 28: 507-514.
12. Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, Londos E, Blennow K, Minthon L. Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. *Lancet Neurol* 2006; 5: 228-234.
13. Riemenschneider M, Lautenschlager N, Wagenpfeil S, Diehl J, Drzezga A, Kurz A. Cerebrospinal fluid tau and  $\beta$ -amyloid 42 proteins identify Alzheimer disease in subjects with mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2002; 59: 1729-1734.
14. Blennow K, Hampel H. CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2003; 2: 605-613.
15. Buerger K, Teipel SJ, Zinkowski R, Blennow K, Arai H, Engel R, et al. CSF tau protein phosphorylated at threonine 231 correlates with cognitive decline in MCI subjects. *Neurology* 2002; 59: 627-629.
16. Maruyama M, Matsui T, Tanji H, Nemoto M, Tomita N, Ootsuki M, et al. Cerebrospinal fluid tau protein and periventricular white matter lesions in patients with mild cognitive impairment: implications for 2 major pathways. *Arch Neurol* 2004; 61: 716-720.
17. Zetterberg H, Andreasson U, Hansson O, Wu G, Sankaranarayanan S, Andersson M, et al. Elevated cerebrospinal fluid BACE1 activity in incipient Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2008; 65: 1102-1107.
18. Grossman M, Farmer J, Leight S, Work M, Moore P, Van Deerlin V, et al. Cerebrospinal fluid profile in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 2005; 57: 721-9.
19. Hsich G, Kenney K, Gibbs CJ, Lee KH, Harrington MG. The 14-3-3 brain protein in cerebrospinal fluid as a marker for transmissible spongiform encephalopathies. *N Engl J Med* 1996; 335: 924-930.
20. Moussavian M, Potolicchio S, Jones R. The 14-3-3 brain protein and transmissible spongiform encephalopathy. *N Engl J Med* 1997; 336: 873-874.
21. Bernard MA, Nakonezny PA, Kashnrt TM. The effect of vitamin B12 deficiency on older veterans and its relationship to health. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46: 1199-1206.
22. Fukumoto H, Tennis M, Locascio JJ, Hyman BT, Growdon JH, Irizarry MC. Age but not diagnosis is the main predictor of plasma amyloid  $\beta$ -protein levels. *Arch Neurol* 2003; 60: 958-964.

23. Gurol ME, Irizarry MC, Smith EE, Raju S, Diaz-Arrastia R, Bottiglieri T, et al. Plasma beta-amyloid and white matter lesions in AD, MCI, and cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 2006; 66: 23-29.
24. Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D'Agostino RB, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2002; 346: 476-483.
25. Sala I, Sánchez-Saudinós MB, Molina-Porcel L, Lázaro E, Gich I, Clarimón J, et al. Homocysteine and cognitive impairment: relation with diagnosis and neuropsychological performance. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008; 26: 506-512.
26. Chui H, Zhang Q. Evaluation of dementia: a systematic review of the usefulness of the American Academy of Neurology's practice parameters. *Neurology* 1997; 49: 925-935.
27. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin H, et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). *Neurology* 2001; 56: 1143-1153.
28. Jack CR, Jr., Petersen RC, Xu YC, O'Brien PC, Smith GE, Ivnik RJ, et al. Rate of medial temporal lobe atrophy in typical aging and Alzheimer's disease. *Neurology* 1998; 51: 993-999.
29. Jack CR, Jr., Petersen RC, Xu YC, O'Brien PC, Smith GE, Ivnik RJ, et al. Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology* 1999; 52: 1397-1403.
30. DeCarli C, Mungas D, Harvey D, Reed B, Weiner M, Chui H, et al. Memory impairment, but not cerebrovascular disease, predicts progression of MCI to dementia. *Neurology* 2004; 63: 220-227.
31. Kantarci K, Petersen RC, Boeve BF, Knopman DS, Weigand SD, O'Brien PC, et al. DWI predicts future progression to Alzheimer disease in amnesic mild cognitive impairment. *Neurology* 2005; 64: 902-904.
32. Killiany RJ, Gomez-Isla T, Moss M, Kikinis R, Sandor T, Jolesz F, et al. Use of structural magnetic resonance imaging to predict who will get Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2000; 47: 430-439.
33. Desikan RS, Fischl LB, Cabral HJ, Kemper TL, Guttman CR, Blacker D, et al. MRI measures of temporoparietal regions show differential rates of atrophy during prodromal AD. *Neurology* 2008; 71: 819-825.
34. Korf ES, Wahlund LO, Visser PJ, Scheltens P. Medial temporal lobe atrophy on MRI predicts dementia in patients with mild cognitive impairment. *Neurology* 2004; 63: 94-100.



35. Schott JM, Price SL, Frost C, Whitwell JL, Rossor MN, Fox NC. Measuring atrophy in Alzheimer disease: a serial MRI study over 6 and 12 months. *Neurology* 2005; 65: 119-124.
36. Mungas D, Reed BR, Ellis WG, Jagust WJ. The effects of age on rate of progression of Alzheimer disease and dementia with associated cerebrovascular disease. *Arch Neurol* 2001; 58: 1243-1247.
37. Chetelat G, Desgranges B, De La Sayette V, Viader F, Eustache F, Baron JC. Mapping gray matter loss with voxel-based morphometry in mild cognitive impairment. *Neuroreport* 2002; 13: 1939-1943.
38. Jack CR, Jr., Petersen RC, Xu YC, O'Brien PC, Waring SC, Tangalos EG, et al. Hippocampal atrophy and apolipoprotein E genotype are independently associated with Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1998; 43: 303-310.
39. Mattman A, Feldman H, Forster B, Li D, Szasz I, Beattie BL, et al. Regional HmPAO SPECT and CT measurements in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Can J Neurol Sci* 1997; 24: 22-28.
40. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 2005; 65: 1863-1872.
41. Modrego PJ, Fayed N, Pina MA. Conversion from mild cognitive impairment to probable Alzheimer's disease predicted by brain magnetic resonance spectroscopy. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 667-675.
42. Arana E, Martínez-Granados B, Martí-Bonmatí L, Martínez-Bisbal M, Gil A, Blasco C, et al. Demencias: contribución diagnóstica de la imagen y de la espectroscopia de resonancia magnética de protón. *Neurología* 2007; 22: 267-74.
43. Mosconi L, Tsui WH, De Santi S, Li J, Rusinek H, Convit A, et al. Reduced hippocampal metabolism in MCI and AD: automated FDG-PET image analysis. *Neurology* 2005; 64: 1860-1867.
44. Chetelat G, Desgranges B, de la Sayette V, Viader F, Eustache F, Baron JC. Mild cognitive impairment: can FDG-PET predict who is to rapidly convert to Alzheimer's disease? *Neurology* 2003; 60: 1374-1377.
45. Drzezga A, Grimmer T, Riemenschneider M, Lautenschlager N, Siebner H, Alexopoulos P, et al. Prediction of individual clinical outcome in MCI by means of genetic assessment and (18)F-FDG PET. *J Nucl Med* 2005; 46: 1625-1632.
46. Juh R, Pae CU, Kim TS, Lee CU, Choe B, Suh T. Cerebral glucose metabolism in corticobasal degeneration comparison with progressive supranuclear palsy using statistical mapping analysis. *Neurosci Lett* 2005; 383: 22-27.

47. Johnson KA, Jones K, Holman BL, Becker JA, Spiers PA, Satlin A, Albert MS. Preclinical prediction of Alzheimer's disease using SPECT. *Neurology* 1998; 50: 1563-1571.
48. Bozzao A, Floris R, Baviera ME, Apruzzese A, Simonetti G. Diffusion and perfusion MR imaging in cases of Alzheimer's disease: correlations with cortical atrophy and lesion load. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22: 1030-1036.
49. Small GW, Kepe V, Ercoli LM, Siddart P, Bookheimer SY, Miller KJ, et al. PET of brain amyloid and tau in mild cognitive impairment. *N Engl J Med* 2006; 355: 2652-2663.
50. Price JC, Klunk WE, Lopresti BJ, Lu X, Hoge JA, Ziolkowski SK, et al. Kinetic modeling of amyloid binding in humans using PET imaging and Pittsburgh Compound-B. *J Cereb Blood Flow Metab* 2005; 25: 1528-1547.
51. Kudo Y, Okamura N, Furumoto S, Tashiro M, Furukawa K, Maruyama M, et al. 2-(2-[2-Dimethylaminothiazol-5-yl]ethenyl)-6-(2-[fluoro]ethoxy)benzoxazole: a novel PET agent for in vivo detection of dense amyloid plaques in Alzheimer's disease patients. *J Nucl Med* 2007; 48: 553-561.
52. Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, Holt DP, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol* 2004; 55: 306-319.
53. McKeith IG, O'Brien JT, 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: 305-313.
54. O'Brien JT. Role of imaging techniques in the diagnosis of dementia. *Br J Radiol* 2007; 80: S71-77.
55. Walker Z, Costa DC, Walker RW, Shaw K, Gacinovic S, Stevens T, et al. Differentiation of dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease using a dopaminergic presynaptic ligand. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 134-140.
56. Small SA, Perera GM, DeLaPaz R, Mayeux R, Stern Y. Differential regional dysfunction of the hippocampal formation among elderly with memory decline and Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1999; 45: 466-472.

# ASESORAMIENTO GENÉTICO EN DEMENCIAS

R. Sánchez-Valle Díaz y J.L. Molinuevo Guix

## Introducción

Los avances producidos en los últimos años en la genética molecular han permitido que cada vez se conozca un mayor número de elementos genéticos que participan en el origen o en el desarrollo de los diversos tipos de demencia. De forma paralela, en la práctica clínica, se aprecia una demanda creciente de información sobre la implicación de la genética en las diferentes enfermedades y de un correcto diagnóstico genético cuando este es posible.

Solo un pequeño porcentaje de las demencias, habitualmente con presentación familiar, se encuentran determinadas genéticamente. En estos casos, el estudio genético puede, no solo proporcionar un diagnóstico a los pacientes afectados, sino que ofrece la posibilidad de realizar un estudio predictivo a individuos en riesgo.

## Concepto de asesoramiento genético

En 1975, la Sociedad Americana de Genética Humana definió asesoramiento genético como: "Proceso de comunicación que se ocupa de los problemas humanos asociados a la presentación o el riesgo de presentación de un trastorno genético en una familia. Este proceso consiste en el hecho de que diferentes especialistas procuren ayudar al individuo o a la familia a: 1) comprender el diagnóstico, el posible curso de la enfermedad y de los tratamientos disponibles; 2) conocer la manera en que la herencia contribuye al trastorno y al riesgo de recurrencia en determinados pacientes/familias; 3) entender las alternativas para hacer frente al riesgo de recurrencia; 4) elegir una forma de actuación adecuada a su visión del riesgo, a sus objetivos familiares y a sus normas éticas y religiosas, y actuar de acuerdo con esta decisión, y 5) llevar a cabo la mejor adaptación posible al trastorno y/o al riesgo de recurrencia".

Un diagnóstico genético no solo repercute en el individuo en riesgo, sino que afecta al resto de miembros de la familia y sus consecuencias superan los límites del ámbito médico habitual. A pesar de ello, existe cierto grado de vacío legal respecto al asesoramiento genético. Por otra parte, por las características intrín-

secas del proceso de diagnóstico genético, es difícil realizar estudios clínicos de validez como los que se llevan a cabo en otros aspectos de la práctica médica, por lo que hay pocos datos que puedan extraerse de la evidencia científica. En ese contexto, son los comités de expertos, entre ellos el de la Federación Europea de Sociedades Neurológicas (EFNS) (1), y la experiencia clínica acumulada en los procesos de asesoramiento genético los que guían la “buena práctica” en esta materia basándose en el respeto de los principios éticos fundamentales de autonomía, beneficencia, justicia y confidencialidad, y en los conocimientos científicos disponibles.

El principio de autonomía en asesoramiento genético protege el derecho a decidir, de una manera independiente, sin la influencia del médico o de terceras personas, si se quiere recibir o no una información de tipo genético que puede implicar al sujeto, es decir, el derecho a decidir si se quiere “saber”, pero también el derecho a decidir “no saber”. Para poder decidir con autonomía, es fundamental que el sujeto disponga de la información previa necesaria sobre lo que implicaría para él y/o para sus familiares dicha información.

El principio básico de no maleficencia (*primum non nocere*) rige también el asesoramiento genético. En los casos en los que de un diagnóstico genético no pueda derivarse un tratamiento profiláctico o curativo, como en la actualidad ocurre con las demencias degenerativas, el posible beneficio de un diagnóstico genético no es tan evidente y los efectos negativos que de él se pudieran derivar adquieren mayor protagonismo. Respecto al asesoramiento genético, este principio exige que, antes de facilitar una información genética, se deben ponderar todos los efectos que pudieran resultar de este proceso en el individuo concreto. Hay que tener presente, no obstante, que en última instancia la concepción actual del acto médico supedita el principio de beneficencia al de autonomía.

La confidencialidad o privacidad de los resultados implica que no se debe dar información genética sobre un sujeto a terceras personas, salvo en caso de que exista un consentimiento explícito en este sentido por parte de este.

Finalmente, el principio de justicia aplicado en este contexto hace referencia a que un sujeto no debería ser discriminado social, legal o laboralmente como resultado de una información genética y que los estamentos competentes del estado deberían establecer mecanismos para garantizar este hecho.



## Asesoramiento genético en demencias: niveles de actuación

---

El asesoramiento genético tiene fundamentalmente tres niveles de actuación: el sujeto sintomático, el sujeto asintomático en riesgo y el consejo prenatal.

En primer lugar, ante un **sujeto sintomático** en el que él o su familia solicitan asesoramiento, hay que establecer el papel que corresponde al componente genético y, si es posible, realizar un diagnóstico genético de la enfermedad que padece.

Respecto al asesoramiento genético, se consideran heredables, es decir, de transmisión probable a generaciones sucesivas, fundamentalmente las enfermedades monogénicas.

Para poder realizar un diagnóstico genético se han de conocer los genes a estudiar, así como disponer de los medios técnicos adecuados. Para ello, se precisa de un diagnóstico clínico y de una caracterización fenotípica lo más certeros posible del tipo de demencia que padece el sujeto –determinadas alteraciones genéticas se presentan asociadas a diagnósticos y rasgos fenotípicos concretos–. Asimismo, es necesario conocer el patrón de transmisión de la enfermedad en dicha familia a través del estudio de la historia familiar. Con relativa frecuencia, sin embargo, el estudio del árbol genealógico familiar presenta limitaciones debido a fenómenos como la penetrancia, la expresividad, el *imprinting* o huella parental, las mutaciones de novo o la ausencia de datos fiables sobre la herencia biológica del sujeto, por lo que, por sí misma, la ausencia de historia familiar no descarta que el caso se encuentre determinado genéticamente. Sin embargo, los estudios genéticos no se han demostrado útiles en el diagnóstico de demencia en algunos casos esporádicos no seleccionados (1) (nivel de evidencia IV).

Cuando un paciente pueda ser objeto de un estudio genético, este debe estar precedido por una sesión informativa al paciente y a su familia acerca de las consecuencias de la realización de dicho estudio. Grupos de expertos recomiendan que esta decisión quede reflejada por escrito, al igual que la información proporcionada, al menos de forma sucinta, en un documento de consentimiento informado que habrá de firmar el paciente (nivel de evidencia IV). Si el

paciente no puede, debido a su enfermedad, tomar una decisión informada sobre la realización del estudio genético, un único familiar podría decidir en su nombre, si bien la participación de varios miembros de la familia facilita la toma de dicha decisión (2) (nivel de evidencia IV).

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. Sin embargo, el estudio genético puede objetivar variaciones en el código genético que no siempre son causantes de enfermedad (polimorfismos o mutaciones no patogénicas).

Para que un cambio en el genoma se considere la causa de la enfermedad, se ha de demostrar la segregación de dicho cambio con la enfermedad en la familia, su ausencia en la población general y que ese cambio provoque una alteración en el plano funcional biológico que justifique su implicación en la patogenia de la enfermedad.

Basándose en el estudio de una serie amplia de casos de enfermedad de Alzheimer y controles y la evidencia previa en este tema, Guerreiro et al. han formulado una propuesta de clasificación del grado de patogenicidad atribuible a un cambio genético detectado por primera vez. Así, una mutación se consideraría de patogenicidad definida si se segrega con la enfermedad en tres o más casos de la misma familia; probable, si se detecta en dos casos en una misma familia o bien si se ha detectado en tres casos no relacionados familiarmente y no en una muestra de al menos 100 controles, y posible, si solo se ha detectado en dos casos independientes y/o en menos de 100 controles. La existencia de datos

### **Recomendación**

El estudio de cribado de mutaciones conocidas puede realizarse en sujetos con demencia familiar autosómica dominante o con determinados fenotipos (grado de recomendación C).

Este estudio se debe llevar a cabo tras el asesoramiento adecuado del paciente y/o los familiares y tras su consentimiento explícito (grado de recomendación C).

El papel que un cambio genético desempeña en la aparición de la enfermedad debe evaluarse en estudios de segregación, asociación y/o implicación biológica (grado de recomendación C).



biológicos que apoyasen la posible patogenicidad de la mutación aumentaría en un grado el nivel establecido por los estudios de segregación y/o asociación (3) (nivel de evidencia III).

En otras ocasiones, el estudio genético no identificará ninguna alteración patológica, sin que por ello se pueda descartar definitivamente que el cuadro sea genético.

El segundo nivel de actuación se lleva a cabo sobre el **sujeto sano en riesgo de ser portador** de una mutación determinante de demencia.

La disponibilidad de test predictivos permite a los sujetos implicados tomar la decisión de “saber” o “no saber” sobre su “futuro estado de salud”, decisión que tendrá implicaciones a corto, medio y largo plazo.

Tanto desde el punto de vista psicológico, como desde el social o el legal, la realización de un estudio genético resulta mucho más compleja en el sujeto asintomático que en el ya afectado por la enfermedad (4).

La International Huntington Association (IHA) y el grupo de estudio de la enfermedad de Huntington de la World Federation of Neurology (WFN) elaboraron en 1989 la guía para abordar el test genético predictivo en la enfermedad de Huntington, que se actualizó tras el descubrimiento del gen causante de la enfermedad (5). En el momento actual, esta guía constituye el paradigma de actuación en el asesoramiento genético en cualquier tipo de demencia genéticamente determinada (6).

Las principales recomendaciones de esta guía son:

1. Todos los individuos que deseen realizar el test deben recibir una información relevante, puesta al día, de forma que puedan tomar una decisión informada.
2. El asesoramiento genético debe llevarlo a cabo un equipo multidisciplinar con experiencia en el tema. Este equipo constará de un neurólogo, un genetista, un psiquiatra o un psicólogo, un trabajador social y alguien con formación en cuestiones de ética médica.
3. El equipo de asesoramiento genético planificará con el individuo un protocolo de apoyo durante las fases anteriores y posteriores al test.

# guía

4. No se puede realizar un test genético sin consentimiento explícito previo. Se recomienda que el consentimiento informado se realice por escrito. No se aceptarán solicitudes ni coacciones por terceras partes.
5. El test solo se realizará a sujetos mayores de edad. Solo un test prenatal puede constituir una excepción a esta regla. Sin embargo, se considera indicado que el niño sea informado de su posible riesgo al llegar a la edad de la razón.
6. En caso de conflicto, cuando la realización de un test en un individuo proporcione información sobre otra persona que no lo ha solicitado (por ejemplo, cuando el resultado de un hijo es positivo y el padre no quiere conocer su propio estatus) se considera que debe primar el derecho de la persona a saber. En este caso se extremarán las medidas de confidencialidad.
7. En pacientes con un proceso psiquiátrico activo de consideración, se recomienda que se posponga el procedimiento y se les faciliten las medidas de apoyo necesarias.
8. El sujeto debería poder realizar la prueba independientemente de su situación económica y el estado tiene que velar por que ello se cumpla. Los individuos no serán discriminados de ninguna manera por el resultado de su test.
9. Los laboratorios que realicen el diagnóstico deben ser fiables técnicamente. El individuo es el dueño legal tanto de los resultados del estudio como del ADN extraído, si este es almacenado.

Siguiendo estas recomendaciones, la realización de un estudio predictivo en asintomáticos se ha demostrado segura (nivel de evidencia IV) (7, 8), si bien se dispone de escasos datos de seguimientos longitudinales a largo plazo.

A pesar de esta seguridad del procedimiento, en la práctica solo una minoría de los sujetos sanos en riesgo (aproximadamente de un 5 a un 20% de los casos) decide realizar el estudio (9). La percepción del riesgo, la gravedad, determinados rasgos de la personalidad y las diferentes estrategias de afrontamiento de los problemas son factores que intervienen en la decisión de un sujeto a la hora de realizar o no el test predictivo.



### Recomendación

El estudio genético presintomático o predictivo se puede realizar en sujetos mayores de edad con clara historia familiar de demencia y mutación conocida en sujetos afectados (grado de recomendación C).

Para el diagnóstico presintomático se recomienda la aplicación de las guías de diagnóstico de enfermedad de Huntington dentro de un equipo multidisciplinar con experiencia en asesoramiento genético, así como seguir los protocolos específicos anteriores y posteriores al test (grado de recomendación C).

Un tercer nivel de actuación del asesoramiento genético corresponde al **asesoramiento prenatal**.

El asesoramiento prenatal se inicia con una sesión de información a los progenitores sobre las probabilidades teóricas de transmisión de una enfermedad genética a sus descendientes y de las posibilidades existentes, según la legislación vigente, en su caso concreto para evitar dicha transmisión, ayudándoles de esta forma a elegir una actuación adecuada a su visión del riesgo, sus objetivos familiares y sus normas éticas y/o creencias, y actuar de acuerdo con esta decisión.

Existen actualmente tres procedimientos para evitar la transmisión de una alteración genética a los descendientes: diagnóstico prenatal por análisis de líquido amniótico y/o biopsia coriónica, selección preimplantacional de embriones sanos y, por último, utilización de gametos de donante sano que sustituyan a los del progenitor afectado. Los dos primeros procedimientos requieren que el defecto genético sea conocido en el afectado. En ambos casos, existe además la posibilidad teórica de realizar un estudio de exclusión (*linkage*) de riesgo en el hijo cuando el padre afectado no desee conocer directamente su estatus de portador. Sin embargo, este procedimiento no está libre de controversias y, por lo

### Recomendación

Los individuos en riesgo de transmitir una enfermedad genética a sus descendientes deberían ser informados de este hecho y de las posibilidades existentes según los conocimientos y la legislación vigente para evitar dicha transmisión, ayudándoles de esta forma a elegir una actuación adecuada a su visión del riesgo, a sus objetivos familiares y a sus normas éticas y/o creencias, y actuar de acuerdo con esta decisión (grado de recomendación C).

# guía

tanto, no se practica en todos los centros. El diagnóstico prenatal se realiza en el caso en que la pareja desee interrumpir el embarazo si el embrión fuese portador de la alteración genética. La selección preimplantacional de embriones sanos requiere de un procedimiento de fecundación in vitro y su accesibilidad es limitada, por lo que en la práctica menos parejas de lo esperado recurren a esta técnica.

## Asesoramiento genético en la enfermedad de Alzheimer

---

La enfermedad de Alzheimer (EA) se encuentra determinada genéticamente entre un 1 y un 5% de los casos, según las series. En los casos genéticos es posible identificar mutaciones patogénicas en tres genes diferentes: el de la proteína precursora del amiloide (*APP*), el de la presenilina 1 (*PSEN1*) y el de la presenilina 2 (*PSEN2*) (remitimos al lector a los capítulos 6 y 22 de esta guía)

Aunque no hay evidencias científicas sobre las indicaciones de la realización del estudio genético en la EA, la mayoría de los casos genéticos se han detectado en familias de inicio precoz y herencia autosómica dominante.

Se han objetivado algunos casos con mutaciones en *PSEN2* en pacientes con EA de inicio en la edad senil con antecedentes familiares con patrón autosómico dominante de EA de inicio presenil en alguno de sus miembros (nivel de evidencia IV).

Se han detectado algunos casos genéticos en algunos pacientes de inicio presenil (<58 años) sin historia familiar conocida por muerte precoz de alguno de sus progenitores o desconocimiento de progenitores biológicos (10) (nivel de evidencia IV).

En la EA de inicio senil, la presencia del alelo  $\epsilon 4$  en el gen de la apolipoproteína E (*APOE*) es el factor de riesgo genético de mayor potencia conocido.

La determinación del genotipo de *APOE*, por sí misma, no tiene valor diagnóstico de EA en sujetos con demencia (11) (nivel de evidencia II).

La presencia del alelo  $\epsilon 4$  tampoco tiene valor predictivo de padecer EA en un futuro, pues se estima que si el de la población general es de un 15%, el riesgo



de padecer EA en un portador de *APOE*  $\epsilon$ 4 no es mayor del 29% (12) (nivel de evidencia III).

### Recomendación

El estudio de los genes causantes de la EA genéticamente determinada estaría indicado en pacientes con historia familiar autosómica dominante de enfermedad de Alzheimer de inicio presenil (grado de recomendación C).

En los casos de EA de inicio en la edad senil podría estar indicado realizar un estudio de *PSEN2* cuando existan antecedentes familiares con patrón autosómico dominante de enfermedad de inicio presenil (grado de recomendación C).

El estudio genético no estaría indicado en casos de inicio senil, aun cuando hubiese historia familiar de la enfermedad, si todos los casos se hubieran iniciado pasados los 65 años (grado de recomendación C).

El estudio del genotipo de *APOE* no estaría indicado con fines de asesoramiento genético (grado de recomendación B).

## Asesoramiento genético en la degeneración lobular frontotemporal

Entre el 20 y el 40% de pacientes con degeneración lobular frontotemporal (DLFT) presenta antecedentes familiares de dicha enfermedad.

Se han identificado mutaciones causantes de DLFT en cuatro genes, que, sin embargo, no explican todos los casos familiares: el gen de la proteína asociada a microtúbulos tau (*MAPT*), el de la progranulina (*PGRN*) en el cromosoma 17, el de la proteína modificadora de la cromatina 2B (*CHMP2B*) y el de la proteína contenedora de valosina (*VCP*). Las mutaciones en *MAPT* y *PGRN* son las más frecuentes (remitimos al lector al capítulo 15 de esta guía).

La presencia de mutaciones es poco frecuente en cohortes no seleccionadas de DLFT diagnosticada clínicamente, y asciende si existe una historia familiar de DLFT con patrón de herencia autosómica dominante (13) (nivel de evidencia II). En los pacientes con mutaciones en *MAPT* la enfermedad se presenta a edades preseniles, lo que no sucede siempre en los casos con mutaciones en *PGRN*, condicionando una penetrancia incompleta en algunas familias (14-16). Las mutaciones en los genes *CHMP2B* y *VCP* son extremadamente infrecuentes y se

asocian a fenotipos clinicopatológicos específicos. La asociación del haplotipo H1/H1 de *MAPT* con la DLFT es controvertida y no tiene ninguna relevancia clínica en la actualidad.

#### Recomendación

El estudio de *MAPT* estaría indicado en pacientes con DLFT de inicio precoz y patrón autosómico dominante, especialmente si se observan depósitos de tau en el estudio patológico (grado de recomendación B).

El estudio de *PGRN* podría estar indicado en todos los casos de DLFT y patrón autosómico dominante, con independencia de la edad, especialmente en presencia de inclusiones de ubiquitina intranucleares (grado de recomendación B).

Dada la baja prevalencia de mutaciones en *CHMP2B* y *VCP*, este estudio se reserva a fenotipos específicos (grado de recomendación C).

## Asesoramiento genético en enfermedades por priones

Tiene origen genético entre un 10 y un 15% de los casos de enfermedades por priones, producidas por la presencia de una mutación en el gen de la proteína priónica (*PRNP*). Se han descrito casos asociados a mutaciones y a inserciones en la zona repetitiva del gen que se heredan con un patrón autosómico dominante (remitimos al lector al capítulo 15 de esta guía).

Algunas mutaciones se presentan asociadas a fenotipos específicos, mientras que otras lo hacen con un fenotipo y una edad de presentación que no puede distinguirse de la forma esporádica.

Entre un 12 y un 88% de los casos genéticos, dependiendo de la mutación implicada, se presenta sin historia familiar de una enfermedad similar (17) (nivel de evidencia II).

El genotipo del codón 129 en *PRNP* modifica la susceptibilidad y el fenotipo de las enfermedades por priones. Sin embargo, su estudio no tiene valor predictivo en un sujeto asintomático ni valor diagnóstico por sí mismo en un sujeto afectado.

#### Recomendación

El asesoramiento genético y el cribado de mutaciones en *PRNP* estarían indicados en todos los casos de enfermedad priónica, aun en ausencia de historia familiar (grado de recomendación B).



## Asesoramiento genético en la enfermedad de Huntington

Remitimos al lector al epígrafe “Asesoramiento genético en demencias: niveles de actuación” del presente capítulo y al capítulo 14 de esta misma guía.

## Asesoramiento genético en demencias no determinadas genéticamente

Hay otros procesos neurodegenerativos que cursan con demencia, y que son objeto de estas guías, en los que no se conocen casos genéticamente determinados, si bien pueden estar modificados por condicionantes de tipo genético.

El estudio de “variantes” genéticas poblacionales (polimorfismos) que predisponen a padecer un proceso o presentar un rasgo característico es importante desde el punto de vista de la investigación básica, pero, dado que la presencia de estas variantes por sí misma no implica la presencia del rasgo o del desarrollo de patología, la información que se puede aportar sobre el riesgo que supone para un paciente y sus descendientes es muy limitada.

### Recomendación

El asesoramiento genético en casos de demencias no determinadas genéticamente se debe limitar a realizar una explicación sobre la enfermedad y la posible implicación del factor genético en esta, según la literatura vigente en el contexto del sujeto concreto, prescindiendo de la realización de determinaciones moleculares que resultarán muy limitadas respecto a la estimación de riesgo directo (grado de recomendación C).

## Bibliografía

1. Waldemar G, Dubois B, Emre M, Georges J, McKeith IG, Rossor M, Scheltens P, Tariska P, Winblad B; EFNS. Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline. *Eur J Neurol* 2007; 14: e1-26.
2. AGS ethics committee. Genetic testing for late onset AD. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49: 225-226.
3. Guerreiro R, Baquero M, Blesa R, Boada M, Bras JM, Bullido NJ, et al. Genetic screening of Alzheimer's disease genes in Iberian and African sam-

- ples yields novel mutations in presenilins and APP. *Neurobiol Aging* 2008 (en prensa).
4. Evers-Kiebooms G, Welkenhuysen M, Claes E, Decruyenaere M, Denayer L. The psychological complexity of predictive testing for late onset neurogenetic diseases and hereditary cancers: implications for multidisciplinary counselling and for genetic education. *Soc Sci Med* 2000; 51: 831-841.
  5. International Huntington Association (IHA) and the World Federation of Neurology (WFN) Research Group on Huntington's Chorea. Guidelines for the molecular genetics predictive test in Huntington's disease. *Neurology* 1994; 44: 1533-1536.
  6. Brodaty H, Conneally M, Gauthier S, Jennings C, Lennox A, Lovestone S. Consensus statement on predictive testing for Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1995; 9: 182-187.
  7. Molinuevo JL, Pintor L, Peri JM, Lleó A, Oliva R, Marcos T, et al. Emotional reactions to predictive testing in Alzheimer's disease and other inherited dementias. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2005; 20: 233-238.
  8. Wiggins S, Whyte P, Huggins M. The psychological consequences of predictive testing for Huntington's disease. *N Engl J Med* 1992; 327: 1401-1405.
  9. Decruyenaere M, Evers-Kiebooms G, Boogaerts A, Cloostermans T, Cassiman JJ, Demyttenaere K, et al. Non-participation in predictive testing for Huntington's disease: individual decision-making, personality and avoidant behaviour in the family. *Eur J Hum Genet* 1997; 5: 351-363.
  10. Lleó A, Blesa R, Queralt R, Ezquerra M, Molinuevo JL, Peña-Casanova J, et al. Frequency of mutations in the presenilin and amyloid precursor protein genes in early-onset Alzheimer's disease in Spain. *Arch Neurol* 2002; 59: 1759-1763.
  11. Mayeux R, Saunders AM, Shea S, Mirra S, Evans D, Roses AD, et al. Utility of the apolipoprotein E genotype in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Disease Centers Consortium on Apolipoprotein E and Alzheimer's Disease. N Engl J Med* 1998; 338: 506-511.
  12. Seshadri S, Drachman DA, Lippa CF. Apolipoprotein E epsilon 4 allele and the lifetime risk of Alzheimer's disease. What physicians know, and what they should know. *Arch Neurol* 1995; 52: 1074-1079.
  13. Stanford PM, Brooks WS, Teber ET, Hallupp M, McLean C, Halliday GM, et al. Frequency of tau mutations in familial and sporadic frontotemporal dementia and other tauopathies. *J Neurol* 2004; 251: 1098-1104.



14. Cruts M, Gijselinck I, van der Zee J, Engelborghs S, Wils H, Pirici D, et al. Null mutations in progranulin cause ubiquitin-positive frontotemporal dementia linked to chromosome 17q21. *Nature* 2006; 442: 920-924.
15. Gass J, Cannon A, Mackenzie IR, Boeve B, Baker M, Adamson J, et al. Mutations in progranulin are a major cause of ubiquitin-positive frontotemporal lobar degeneration. *Hum Mol Genet* 2006; 15: 2988-3001.
16. Le Ber I, van der Zee J, Hannequin D, Gijselinck I, Campion D, Puel M, et al. Progranulin null mutations in both sporadic and familial frontotemporal dementia. *Hum Mutat* 2007; 28: 846-855.
17. Kovacs GG, Puopolo M, Ladogana A, Pocchiari M, Budka H, van Duijn C, et al. Genetic prion disease: the EUROCDJ experience. *Hum Genet* 2005; 118: 166-174.

## Centros de día y demencias: características y marco legal

---

Por sus características de cercanía, contacto regular y bajo coste, los centros de día se han convertido en lugares idóneos para la asistencia a las personas con demencia y a sus cuidadores (1).

Los centros de día para personas con demencia son unidades arquitectónicas que acogen, en régimen externo, generalmente de lunes a viernes, a personas con demencia ligera, moderada o grave. En España son centros cerrados bajo llave, y se les considera custodios de hecho de los pacientes. Los usuarios solo pueden salir de los centros acompañados del personal o de sus familiares. En casos excepcionales (por ejemplo, buena orientación temporal y espacial) la familia puede autorizar que la persona con demencia entre y salga libremente.

Las personas con demencia son llevadas a los centros de día por la familia o por otros cuidadores, o bien son recogidos y devueltos a casa en furgonetas, frecuentemente con espacio para una o dos sillas de ruedas. Los centros de día suelen ofrecer, además, desayuno, comida, merienda e hidratación adicional.

Los centros de día públicos, propiedad de comunidades autónomas o ayuntamientos, pueden ser gestionados por personal público o por entidades privadas. Los centros privados (empresas, asociaciones, fundaciones, etc.) ofrecen plazas concertadas o privadas. Para el usuario, los centros de día públicos y los concertados suelen resultar más económicos que los privados.

La ley 39/2006 de Promoción de la Autonomía Personal y Atención a las Personas en Situación de Dependencia (2) establece en sus artículos 14 y 15 que los “centros de día para atención especializada” entran dentro de las prestaciones prioritarias a las que tienen derecho las personas en función del grado de dependencia. La finalidad es mantener a la persona en su entorno habitual el mayor tiempo posible y retrasar el ingreso en una residencia, con el consiguiente ahorro social. Aunque la ley 39/2006 prevé el centro de noche (por ejemplo, para el tratamiento de las disfunciones del sueño) en la actualidad el uso de estos centros es anecdótico.

# guía

Los centros de día públicos, privados o concertados entran dentro de la red de servicios sociales, cuyo desarrollo normativo depende de cada comunidad autónoma. Este hecho ha dado lugar a una considerable variabilidad en lo que respecta a los requisitos arquitectónicos, el número de usuarios por cada cuidador profesional, la cualificación del personal, los servicios prestados y los programas de intervención. La concertación de servicios subvencionados se configura mediante los pliegos de condiciones, que también varían en función del ayuntamiento y la comunidad autónoma.

En la práctica, los centros de día acogen a personas, generalmente mayores, con demencia de causa neurodegenerativa, demencia combinada (neurodegenerativa y secundaria) o demencia secundaria irreversible.

## Objetivos

---

Sobre la persona con demencia, los centros de día deben incidir principalmente en el mantenimiento o la mejora de las actividades de la vida diaria (AVD), la afectividad, la conducta, la cognición, el área física y el área social.

Respecto al cuidador, la familia y la sociedad, los principales objetivos se encuadran en las áreas de la afectividad, el bienestar psicológico, la carga subjetiva, la carga objetiva y el retraso del ingreso en una residencia geriátrica.

## Principios generales de actuación

---

Cualquier intervención ha de basarse en la potenciación y el mantenimiento de las capacidades residuales, a través de la adaptación del entorno físico y personal, buscando el mayor esfuerzo posible por parte del paciente, pero evitando siempre el error. El horizonte será el bienestar subjetivo y la mejora en la calidad de vida, entendidos desde el respeto hacia la persona, con su historia y su dignidad (3). Estos principios y objetivos generales deberán conformar y guiar los objetivos y medios particulares. Por ejemplo, en una sesión de reminiscencia en la que se pretende mejorar la orientación y la afectividad a través de la activación de recuerdos y experiencias del pasado, se escogerán temas que en su día contribuyeron al refuerzo afectivo (por ejemplo, canciones del pasado) evitando, por lo general, temas ligados a experiencias dolorosas o negativas.



## Servicios y organización

Un centro de día debe contar, como mínimo, con servicios de transporte, manutención, toma de medicación, cuidados básicos y estimulación. Respecto a la estimulación, es deseable que exista algún programa de animación sociocultural, estimulación cognitiva y mantenimiento motor (psicomotricidad, gimnasia, ejercicio físico adaptado, etc.).

La Tabla 1 recoge, a modo orientativo, el personal que interviene en un centro de día. La presencia de algunas figuras, en principio deseables (musicoterapeuta, psicólogo, etc.) dependerá del tamaño, la ubicación y las posibilidades del centro. Lejos de caer en corporativismos profesionales, debe primarse la formación adaptada a las necesidades del puesto. En la práctica, la mayoría de las funciones vienen siendo desempeñadas por auxiliares de clínica o gerocultoras que, con mayor o menor formación específica en demencias, han ido ampliando sus funciones asistenciales tradicionales (alimentación, baños, etc.) con otras como la administración de programas de estimulación diseñados por psicólogos o terapeutas ocupacionales.

TABLA 1. Personal necesario en un centro de día para personas con demencia.

Personal a jornada completa	Personal a jornada parcial
Director o coordinador	Psicólogo*
Gerocultor o auxiliar de clínica	Médico*
Terapeuta ocupacional	Enfermero
	Limpiador
	Trabajador social
	Personal de comedor
	Musicoterapeuta*
	Psicomotricista*
	Conductor*
	Acompañante de ruta*
	Podólogo*
	Peluquero*

\*Personal deseable u opcional.

# guía

El centro de día debe ofrecer sus servicios de forma flexible e individualizada en lo que se refiere a horarios, días de asistencia e intervenciones no farmacológicas. Es deseable que los grupos de intervención se organicen teniendo en cuenta no sólo el grado de deterioro, sino también las afinidades personales. Dentro del proceso asistencial, pueden distinguirse tres componentes separados en el tiempo: admisión, programa individualizado y vigilancia, y evaluación y modificación continuas.

## Admisión

El diagnóstico de la demencia deberá confirmarse y enriquecerse en el proceso de admisión, mediante una valoración que incluya aspectos médicos, sociales y personales:

- **Valoración médica.** Incluye la historia clínica de la demencia, la evaluación funcional, cognitiva, sensorial y física, y la valoración de la comorbilidad.
- **Valoración social.** Incluye las características de la familia, la vivienda y las necesidades logísticas.
- **Valoración personal.** Incluye la historia personal (lugar de nacimiento, lugares de residencia, etc.), la personalidad, las aptitudes, la formación, la profesión, las creencias, los gustos, las aficiones y los intereses.

Aunque ningún profesional del centro puede realizar todas estas evaluaciones por sí solo, conviene que el número de profesionales implicados sea reducido. La valoración inicial culmina con el diseño del tratamiento individualizado por parte del equipo multidisciplinar.

## Programa individualizado

Se elaborará en función de las características y necesidades del paciente y del cuidador, y de las posibilidades del centro. Según sea el grado de deterioro cognitivo, se concederá prioridad a objetivos ligeramente diferentes (Tabla 2). Distintas terapias no farmacológicas (por ejemplo, ejercicio físico, musicoterapia) producen beneficios específicos (forma física, conducta). Las actividades que requieren mayor esfuerzo cognitivo (estimulación cognitiva, reminiscencia, entrenamiento de actividades instrumentales de la vida cotidiana) se realizarán por la mañana. La tarde es más adecuada para intervenciones que requieren un esfuerzo cog-



TABLA 2. Objetivos prioritarios según el grado de deterioro cognitivo.

	Deterioro cognitivo y demencia ligera (GDS 3-4)	Demencia moderada (GDS 5-6)	Demencia grave (GDS 7)
Motricidad	+	+	+
Afectividad-conducta	+	+	+
AVD básicas		+	+
AVD instrumentales	+		
Cognición	+	+	
Formación y apoyo al cuidador	+	+	+

AVD: actividades de la vida diaria; GDS: escala de deterioro global de Reisberg (20).

nitivo menor (por ejemplo, musicoterapia, aromaterapia, programas de relajación) y para actividades ocupacionales, de ocio y socialización. El ejercicio físico debe estar presente por la mañana y por la tarde. Los intermedios (aseo, comidas e hidratación) son especialmente útiles para el entrenamiento de las actividades de la vida diaria.

### Vigilancia, evaluación y modificación continuas

Siempre existen aspectos mejorables o cuestiones que prevenir en la asistencia a una persona con deterioro cognitivo o demencia. Deberá vigilarse permanentemente la posible aparición de un deterioro imprevisto o de otros problemas que obliguen a evaluar y modificar el plan de actuación (comorbilidad, caídas, rechazo a la intervención). Además, es recomendable realizar, al menos una vez al año, una revisión amplia y formal, que incluya aspectos funcionales, afectivos, conductuales, cognitivos y sociofamiliares. El éxito del plan de actuación dependerá en buena parte de la existencia de contactos periódicos y permanentes con los cuidadores principales (habitualmente familiares), para lo cual se establecerán vías ágiles de comunicación.

### Centros de día y medicina basada en la evidencia

Como ya se ha comentado, el centro de día es un lugar idóneo para llevar a cabo terapias no farmacológicas, ya sea sobre el paciente, sobre el cuidador, o sobre ambos. Los beneficios de algunas de estas terapias (por ejemplo, estimulación

# guía

cognitiva, musicoterapia, ejercicio físico) han sido bien contrastados y son objeto específico de otro capítulo de esta guía.

Los estudios que evalúan los efectos globales de los centros de día son escasos y de baja calidad debido al elevado coste de la intervención y al hecho de que el centro de día está socialmente considerado como un recurso básico y universal, con la consiguiente dificultad de obtener grupos de control adecuados (4, 5). En añadidura, los recursos y modelos organizativos de los centros de día son muy variables, por lo que las recomendaciones, que en el mejor de los casos alcanzan el grado B, no son necesariamente trasladables de unos centros a otros. Por ejemplo, los centros de día del Reino Unido cuentan con uno y hasta dos profesionales por cada cinco pacientes, mientras que en España este cociente es de 1/8 (6).

En un estudio clínico aleatorizado realizado en Oslo, la asistencia a un centro tres días a la semana redujo los costes de los cuidados de las personas con demencia, aunque no se obtuvieron beneficios cognitivos ni funcionales, ni se retrasó el ingreso en una residencia (7). Sin embargo, en un ensayo controlado no aleatorizado llevado a cabo en España, el centro de día resultó más caro que los cuidados habituales, tal vez debido a un sesgo en la selección (8).

En otro estudio clínico aleatorizado, un programa de estimulación en un centro de día durante cuatro horas semanales en pacientes con demencia ligera o moderada (GDS 4-5), más una reunión mensual de apoyo al cuidador, propició una mejoría afectiva en el cuidador al cabo de tres meses (9) (nivel de evidencia II, grado de recomendación B). Otro estudio controlado demostró beneficios afectivos y conductuales en las personas con demencia tras la inclusión en las actividades del centro de día de un programa de apoyo al cuidador (10) (nivel de evidencia III, grado de recomendación C).

En el ensayo controlado de mayor envergadura realizado hasta la fecha, la asistencia de las personas con demencia a un centro de día durante al menos dos días en semana redujo la sensación de carga y mejoró la afectividad del cuidador (11). Otros estudios controlados no aleatorizados han demostrado beneficios en los síntomas conductuales y psicológicos asociados a la demencia (12-14) y, específicamente, en la afectividad, la agitación (15) y el sueño nocturno (16). En uno de estos estudios se redujo además el número de horas que el cui-



## Recomendación

### (nivel de evidencia IV, grado de recomendación C)

- Considerar y, en general, recomendar la asistencia a un centro de día a las personas con demencia que cumplan los siguientes requisitos:
  - Demencia moderada o grave (GDS 5-7) con componente neurodegenerativo o, en caso de demencia secundaria, si no existen expectativas de reinserción laboral.
  - Soporte social que garantice la asistencia al centro de día.
  - Ausencia de un entorno estructurado y facilitador o, si lo tuvieran, deseo de recibir asistencia en un centro de día.
- Los centros de día no son recomendables para:
  - Personas encamadas, con enfermedades infectocontagiosas, enfermedades sistémicas descompensadas o enfermedades de difícil manejo.
  - Raros casos de violencia física.
  - Personas con deterioro cognitivo ligero y demencia ligera, especialmente si dan muestras de no querer asistir.
  - Personas que hayan dado instrucciones previas de no asistir a un centro de día.
- Promover la sensación de “desinstitucionalización” mediante construcciones asimétricas y hogareñas. Fomentar los espacios luminosos y amplios, poco ruidosos, sin barreras arquitectónicas. Evitar las grandes salas polivalentes con elevado número de pacientes.
- Homogeneizar los programas de valoración e intervención, y utilizar la escala de deterioro global (GDS) (20) como referencia básica a la hora de diseñar intervenciones y delimitar grupos.
- Evaluar los resultados, especialmente en los siguientes dominios: conducta, afectividad, actividades de la vida diaria y calidad de vida (paciente); bienestar psicológico y calidad de vida (cuidador); institucionalización y costes.
- Estudiar los factores que predicen una respuesta positiva al centro de día (factores relacionados con el entorno, con el programa, con el paciente o con el cuidador).
- Incrementar la presencia médica en el centro de día, integrando esta asistencia dentro del sistema sanitario. El centro de día propicia una cercanía y una continuidad en la relación médico-paciente que permite un control más estrecho de la enfermedad y de su tratamiento y puede evitar desplazamientos a la familia.
- Llevar a cabo programas de formación para el personal de los centros de día, incluyendo a auxiliares, personal de limpieza, conductores, y todos aquéllos que interactúan con los pacientes y familiares.
- Crear unidades independientes en todos los ámbitos (comedores, servicios, salas de terapia, etc.) para las personas con deterioro cognitivo ligero y demencia ligera (GDS 3-4). Estas personas suelen requerir un horario de media jornada (mañana o tarde), dos o tres días en semana y son capaces de desenvolverse de forma autónoma en la comunidad (a diferencia del grupo GDS 5-7 que, en general, precisa del centro de día de lunes a viernes, mañana y tarde, por cuestiones de supervisión y de descarga del cuidador).

# guía

dador familiar dedicaba a los problemas de conducta (12) y, en otro, mejoró la carga subjetiva (14) (nivel de evidencia III, grado de recomendación C).

Algunos estudios observacionales han descrito una mejoría en la carga del cuidador (17) y un retraso en el ingreso en una residencia gracias a la asistencia a un centro de día (18). La formación de los cuidadores profesionales y un reducido número de pacientes por cada profesional mejoraron la satisfacción personal de los cuidadores profesionales y, presumiblemente, elevan la calidad asistencial (19) (nivel de evidencia IV, grado de recomendación C).

## Bibliografía

1. Olazarán Rodríguez J, Marín Carmona JM, Arriola Manchola E, Barandiarán Amillano M, Fontecha Gómez B, Francés Román I, et al. Recomendaciones para la asistencia a personas con demencia en centros de día. En: Grupo de Trabajo de Demencias de la Sociedad Española de Geriatria y Gerontología. Manejo de la problemática del demente en diferentes niveles asistenciales. Majadahonda: Ergon; 2009 (en prensa).
2. Ley 39/2006, de 14 de diciembre, de Promoción de la Autonomía Personal y Atención a las Personas en Situación de Dependencia <http://www.imserso-mayores.csic.es/productos/dependencia/ley-dependencia/04-titulo-i-cap2.html>
3. Kitwood T. Dementia reconsidered: the person comes first. Buckingham: Open University Press. 1997.
4. Muñoz R, Olazarán J, Amador B, González MJ, Morillas N, Apesteguía L. La atención sociosanitaria de la demencia en la Comunidad de Madrid. En: Bermejo Pareja F, coordinador. Libro blanco sobre la demencia y enfermedad de Alzheimer. Madrid: Siglo; 2005. p. 55-71.
5. Mason A, Weatherly H, Spilsbury K, Arksey H, Golder S, Adamson J, et al. A systematic review of the effectiveness and cost-effectiveness of different models of community-based respite care for frail older people and their carers. Health Technol Assess 2007; 11: 1-157, iii.
6. Jarrott SE, Zarit SH, Berg S, Johansson L. Adult day care for dementia: a comparison of programs in Sweden and the United States. J Cross Cult Gerontol 1998; 13: 99-108.
7. Engedal K. Day care for demented patients in general nursing homes. Scan J Prim Health Care 1989; 7: 161-6.



8. Artaso Irigoyen B, Martín Carrasco M, Cabasés Hita JM. El coste del cuidado de los pacientes ancianos con patología psicogeriátrica en la comunidad. *Actas Esp Psiquiatr* 2002; 30: 135-141.
9. Quayhagen MP, Quayhagen M, Corbeil RR, Hendrix RC, Jackson JE, Snyder L, et al. Coping with dementia: evaluation of four nonpharmacologic interventions. *Int Psychogeriatr* 2000; 12: 249-265.
10. Dröes RM, Meiland F, Schmitz M, van Tilburg W. Effect of combined support for people with dementia and carers versus regular day care on behaviour and mood of persons with dementia: results from a multi-centre implementation study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19: 673-684.
11. Zarit SH, Stephens MA, Townsend A, Greene R. Stress reduction for family caregivers: effects of adult day care use. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 1998; 53: S267-277.
12. Gaugler JE, Jarrott SE, Zarit SH, Stephens MA, Townsend A, Greene R. Respite for dementia caregivers: the effects of adult day service use on caregiving hours and care demands. *Int Psychogeriatr* 2003; 15: 37-58.
13. Schols JM, van der Schriek, van Meel C. Day care for demented elderly in a dairy farm setting: positive first impressions. *J Am Med Dir Assoc* 2006; 7: 456-459.
14. Mossello E, Caleri V, Razzi E, Di Bari M, Cantini C, Tonon E, et al. Day care for older dementia patients: favorable effects on behavioral and psychological symptoms and caregiver stress. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008; 23: 1066-1072.
15. Zank S, Schacke C. Evaluation of geriatric day care units: effects on patients and caregivers. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2002; 57: P348-57.
16. Femia EE, Zarit SH, Stephens MA, Greene R. Impact of adult day services on behavioral and psychological symptoms of dementia. *Gerontologist* 2007; 47: 775-788.
17. Grinberg A, Lagunoff J, Phillips D, Stern B, Goodman M, Chow T. Multi-disciplinary design and implementation of a day program specialized for the frontotemporal dementias. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2007; 22: 499-506.
18. Wilson RS, McCann JJ, Li Y, Aggarwal NT, Gilley DW, Evans DA. Nursing home placement, day care use, and cognitive decline in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 910-915.

# guía

19. Yan E, Kwok T, Tang C, Ho F. Factors associated with life satisfaction of personal care workers delivering dementia care in day care centers. *Soc Work Health Care* 2007; 46: 37-45.
20. Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry* 1982; 139: 1136-1139.

### UNIDADES DE DEMENCIA

C. Antúnez Almagro, I. Hernández y J. Morera Guitart

#### Definición

De entre las numerosas denominaciones que se han propuesto para estas unidades, y que de hecho existen en nuestro país, entendemos que la que se corresponde con la realidad es la de *unidades de neurología de la conducta y demencias*. Así se recoge en el Manual de Acreditación de Unidades de la SEN.

#### Introducción

Está plenamente reconocido el aumento de la prevalencia de los trastornos cognitivos y de la conducta en la población española. En la población mayor de 65 años se sitúa alrededor del 15% y sobrepasa el 50% en la población residente en centros geriátricos, tanto en la red social como en la sociosanitaria.

Los trastornos cognitivos y de la conducta son procesos de elevada comorbilidad y complejidad clínica, que llevan asociadas complicaciones somáticas, psíquicas y de carácter sociofamiliar.

La exigencia social y sanitaria crea la necesidad de un diagnóstico certero que se debe hacer al inicio de los síntomas. Todo ello está motivado, en parte, por la actual oferta de fármacos específicos para la enfermedad de Alzheimer, la aplicación de terapias de estimulación y rehabilitación cognitiva específicas, y el mayor conocimiento y control de los factores de riesgo implicados.

El mayor conocimiento del proceso clínico, la competencia profesional de más calidad en el ámbito de las demencias y las innovaciones tecnológicas y de investigación, así como una mayor demanda social, imponen una adecuada gestión de estos procesos y una especialización en el campo de las neurociencias.

#### Justificación

La creación de las unidades de neurología de la conducta y demencias obedece al impacto social que ha generado un mayor grado de información y educa-

ción sobre las demencias, así como al nivel más elevado de capacitación médica, tecnológica y terapéutica que ha conseguido nuestro país.

Las unidades, de financiación pública, deben ser un recurso de referencia para la atención primaria y especializada, y deben dar una respuesta sanitaria y social, de carácter multidisciplinar e interdisciplinar.

Pueden estar ubicadas tanto en el ámbito hospitalario como en el extrahospitalario, en servicio ambulatorio y en régimen de consulta externa, y deben tener capacidad para cubrir la demanda asistencial generada. Deben disponer de capacidad operativa para realizar el diagnóstico global del proceso, tanto en los aspectos clínicos como en los sociales, y asegurar la continuidad de la prestación en los seguimientos y la evolución de las intervenciones recomendadas. Deben contar con la formación y la capacitación profesional suficientes para definir y consensuar protocolos de diagnóstico en la detección precoz y en la evolución de la enfermedad, así como en las medidas de evaluación de la calidad de vida. Y, por último, deben tener capacidad de gestión para organizar la actividad asistencial, docente, investigadora y de calidad asistencial.

## Objetivos

**Asistenciales:** la unidad ha de estar integrada por un equipo interdisciplinario con capacidad y habilidades reconocidas y demostradas para lograr sus objetivos, es decir, el abordaje integral del proceso a diferentes niveles:

- De diagnóstico: establecer en todos los casos un diagnóstico global lo más precoz posible, de localización sintomática, sindrómica, nosológica, etiológica y de certeza, si es posible, así como de impacto social. Se debe hacer uso de una historia clínica normalizada y protocolos de diagnóstico clínico, neuropsicológico y social, con mínimos comunes y específicos. El diagnóstico se debe establecer por consenso, en sesiones clínicas de cierre de casos, entre los profesionales implicados para determinar la concordancia diagnóstica. Además hay que registrar la codificación internacional de la enfermedad.
- De tratamiento: proponer el tipo de intervención adecuada al estadio de la enfermedad por medio de estrategias terapéuticas farmacológicas etiológicas,



sintomáticas y paliativas, y estrategias terapéuticas no farmacológicas, como reeducación de habilidades, estimulación cognitiva, psicomotriz y psicosocial. Se debe llevar a cabo un seguimiento y reevaluaciones periódicas.

- De soporte a la comunidad: constituyendo grupos de terapia familiar o grupos de autoayuda, además de dar formación e información a los familiares y cuidadores.
- De alcance asistencial: adultos con deterioro cognitivo a causa de un proceso orgánico que no se encuentren en estado avanzado o terminal del proceso; adultos con problemas psiquiátricos estabilizados que sobrepasen el deterioro cognitivo propio de la edad; adultos con quejas de memoria u otras funciones cognitivas; personas ansiosas o deprimidas que manifiesten trastornos cognitivos; todas aquellas personas adultas o ancianas en las que su médico de referencia haya detectado déficits cognitivos o cambios de conducta, independientemente de la queja expresada. Dentro de los **criterios de exclusión** de admisión en las unidades quedarán los pacientes con alteraciones cognitivas o conductuales cuyo origen se encuentre en la infancia o la adolescencia, los pacientes con enfermedades psiquiátricas activas y las personas con dependencias o adicciones activas.

**De investigación:** se deben incorporar investigadores que hayan realizado estudios clinicoepidemiológicos y básicos, hayan participado en ensayos clínicos de nuevos fármacos y hayan llevado a cabo estudios de farmacoeconomía, de calidad asistencial y de calidad de vida.

**Docentes:** de formación interna: revisiones clínicas y bibliográficas, revisión de casos clínicos, cierre de casos, elaboración de protocolos internos, etc.; de formación externa: sesiones conjuntas con otros profesionales de disciplinas complementarias, participación en congresos, jornadas, etc., y elaboración de protocolos conjuntos con profesionales de otros ámbitos; docencia a otros profesionales y cuidadores (formales e informales): esta actividad ha de tener el objetivo de garantizar el modelo de atención. Al tiempo, se debe generar una revisión constante de dicho modelo.

**De gestión:** este aspecto se desarrolla en la parte III de este capítulo; aquí sólo apuntaremos que la gestión debe estar determinada en todo el proceso por la

# guía

calidad en la asistencia al paciente y a su familia, en la coordinación, en la gestión de los circuitos, en la gestión de tratamientos, tanto farmacológicos como no farmacológicos y, desde luego, en el reconocimiento y la acreditada actitud ética en los tratamientos y en la duración de los ensayos clínicos, así como en el proceso de información y atención.

## Aspectos funcionales y necesidades de recursos

### **Enfoque asistencial**

Está demostrado que, para el **abordaje integral** de un proceso tan complejo y prevalente como la demencia, las unidades de neurología de la conducta y demencias (unidades clínicas especializadas) mejoran la eficacia asistencial, la relación coste/beneficio y la formación de profesionales y cuidadores. Constituyen un instrumento fundamental para la investigación, pero su puesta en funcionamiento requiere planificación y un aumento de la inversión en recursos materiales y humanos.

Además, en estas enfermedades crónicas de larga evolución, es imprescindible, por principios de calidad y ética, conseguir un “continuo asistencial” mediante el cual los pacientes y sus familias dispongan durante todo el proceso de un **abordaje completo sin solución de continuidad**, con una buena comunicación entre los distintos niveles asistenciales (asistencia integrada). En cada una de las fases del proceso hay que cubrir necesidades diferentes y resolver problemas distintos, tanto en el aspecto médico como en el social.

La asistencia durante todo el proceso de la demencia debe ser integral, integrada, de calidad y acorde con los principios de ética de máximos.

### **Cartera de servicios**

La Unidad de Neurología de la Conducta y Demencias debe tener definida su cartera de servicios, en primer término, con la Dirección del Centro donde esté ubicada. Los diferentes servicios que se presten deben estar explicitados en folletos informativos y, por supuesto, en los protocolos de actuación de la unidad. Un ejemplo de esta sería:



“La Unidad de Neurología de la Conducta y Demencias ofrece los siguientes servicios:

**Paciente:** atención sanitaria especializada y talleres de memoria.

**Familia:** atención psicológica individualizada, cursos de formación para cuidadores y terapia de grupo.

**Comunidad:** formación e investigación.”

Además, se debe explicar con esquemas el modelo de trabajo de la Unidad.

Otros ejemplos serían la información específica sobre cursos para cuidadores (especificando contenidos, horarios y persona a la que dirigirse), donación de tejido cerebral, etc.

## Funcionamiento y procesos

### *Metodología del diagnóstico*

El proceso de demencia es heterogéneo y progresivo, con fluctuaciones según el tipo de demencia. Las causas son muchas y la variabilidad premórbida de la persona y de su entorno suponen el reto más importante para establecer el diagnóstico.

La evaluación de los trastornos cognitivos y conductuales, así como de la demencia misma, no es fácil. Requiere el uso de protocolos e instrumentos diagnósticos complicados y extensos que necesitan de la participación de diferentes profesionales para hacer el diagnóstico global de la situación.

La metodología del trabajo asistencial exige establecer una sistemática en las intervenciones, con objeto de reunir la máxima información en el menor tiempo posible, rentabilizando el tiempo y los viajes del paciente y los acompañantes; así, la calidad ha de estar presente en cada una de las intervenciones de los profesionales (Fig. 1).

### **Primera visita. Secuencia de intervenciones**

**1.ª Auxiliar de enfermería.** Recepción del paciente y los familiares. Toma de datos y explicación del circuito. Acompañamiento.

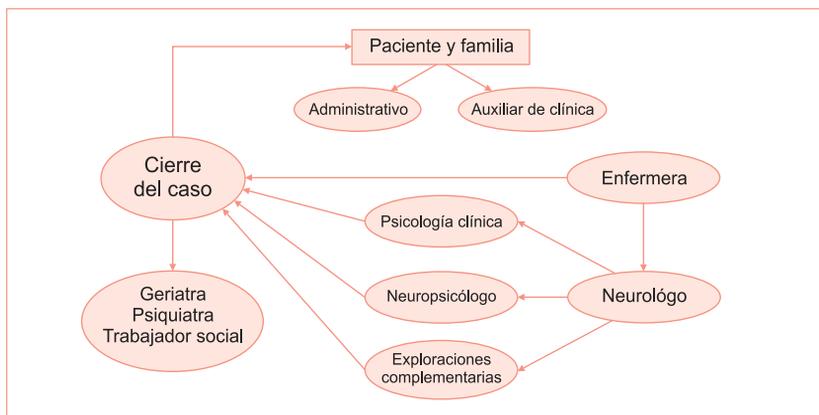


FIGURA 1. Metodología del proceso diagnóstico.

- 2.<sup>a</sup> **Enfermería.** Historia de enfermería. Toma de constantes. Electrocardiograma. Evaluación de las actividades de la vida diaria, que pasará al neurólogo antes de la entrevista clínica.
- 3.<sup>a</sup> **Trabajo social.** El estudio social recoge datos sociodemográficos y demandas sociosanitarias, hace la evaluación de la carga familiar directa e indirecta, y lleva a cabo un estudio sobre el grado de estabilidad emocional del entorno social del paciente. El análisis de estos datos es el primer paso para conocer la situación social del problema e iniciar el trabajo de gestión del caso más adecuado a cada situación.
- 4.<sup>a</sup> **Entrevista clínica con exploración general y neurológica.** La entrevista clínica la lleva a cabo el médico especialista con el paciente y los familiares. En esta entrevista se hace la historia clínica, donde se recogen los antecedentes personales y familiares de interés, el estado premórbido y la evolución del proceso. Después se realiza una exploración general y neurológica del enfermo. Según el resultado de la exploración, se hace una consulta a neuropsicología y se piden las pruebas complementarias pertinentes. Si se considera necesario, se puede consultar a especialistas en psiquiatría y/o psicología clínica, generalmente integrados en el equipo asistencial.



**5.ª Exploración neuropsicológica.** Hay que explorar al enfermo con profundidad y extensión, utilizando baterías y entrevistas diseñadas, validadas y adaptadas a cada entorno.

La exploración neuropsicológica general debe tener, como mínimo, los siguientes niveles de evaluación: cognitivo, funcional, emocional y conductual.

La diferenciación de síndromes focales y subsíndromes exige una exploración selectiva, individualizada y en profundidad, que permita emitir un diagnóstico correcto y establecer la estrategia terapéutica adecuada.

**6.ª Psicología clínica.** Tras la evaluación del neurólogo y según su criterio, se realizará la evaluación por parte del psicólogo clínico, tanto al paciente como a la familia. De esta evaluación se derivará, según el caso, el tratamiento individual hacia el familiar y/o grupal, así como las recomendaciones y la información.

Además, un elevado porcentaje de afectados (pacientes y familiares), tras ser informados, se resisten a aceptar la realidad de la enfermedad, por lo que pueden necesitar un apoyo psicológico.

También es frecuente que las cargas vayan comprometiendo la integridad del propio afectado o la de sus cuidadores o familiares más próximos. Con este soporte emocional, el proceso de adaptación les permite mejorar la calidad de vida.

**7.ª Informe clínico.** El paciente y su familiar acuden a la visita con el neurólogo para recibir el diagnóstico y el informe. El destinatario de la información es el paciente, pero en el caso de la demencia se ha de comunicar además a la familia, porque habrá que establecer con ella un plan de cuidados, ya que el paciente será dependiente al cabo de un tiempo.

**8.ª Visita de la familia y gestión del caso.** Es el acto más importante y distintivo de estas unidades. Esta información se da en una entrevista con la familia. El objetivo es informar a los familiares y, sobre todo, al cuidador principal, del diagnóstico y del pronóstico del proceso. En esta visita pueden participar varios miembros del equipo y se hace en ausencia del enfermo. Esta actuación suma a la práctica médica un valor de gran calidad asistencial, porque permite ejercer la labor de educadores en la salud, propiciar la terapia de

# guía

apoyo familiar y grupal y favorecer el asociacionismo y el voluntariado. Está plenamente dedicada a los familiares, vinculándolos ya desde el principio al problema y hasta las futuras estrategias de actuación.

## **Dictamen clínico**

La elaboración del dictamen clínico se realiza por consenso. En lenguaje comprensible, se contempla en él la orientación diagnóstica y el pronóstico, las recomendaciones adecuadas para el tratamiento del paciente en el entorno inmediato, así como el plan de evaluación y seguimiento.

Este informe se entrega a los familiares o al cuidador responsable, al médico que ha derivado al enfermo y al médico de atención primaria.

La gestión de cada caso es un proceso largo que exige una coordinación de profesionales, protocolos y tiempos. Puede durar un máximo de cinco horas en una primera evaluación, según su complejidad.

## **Dossier**

El dossier de cada enfermo deberá contener los siguientes documentos:

1. Hoja de solicitud del servicio con la siguiente información: profesional que hace la solicitud y motivo de la petición.
2. Historia clínica del enfermo en la que se contemplen: anamnesis, patologías intercurrentes, plan terapéutico, problemas, objetivos y acciones, tratamientos, exploraciones complementarias y hojas de seguimiento, por parte de cada uno de los profesionales que intervengan; la hoja de participación en proyectos de investigación o ensayos clínicos, y los consentimientos informados.
3. Registro de sesiones interdisciplinarias y cierre de casos.

## **Organización del trabajo**

### ***Funciones del equipo***

1. Diagnóstico global de la situación, que integre aspectos clínicos, psicológicos y sociales e incida en el pronóstico de la evolución de la situación.



2. Diseño y ejecución del plan de atención personalizada y continuada a partir del diagnóstico global.
3. Formación continuada de los profesionales, con el fin de garantizar una adecuada capacitación en aspectos técnicos, de apoyo psicológico y de calidad humana en todo lo relacionado con el deterioro cognitivo y la demencia.
4. Docencia para otros profesionales y cuidadores informales.
5. Valoración de los problemas bioéticos y médico-legales que genera la demencia.

### ***Funciones de los profesionales***

#### **Jefe de la unidad**

Debe ser un especialista en neurología y sus funciones son:

1. Supervisar la historia médica.
2. Coordinar la elaboración del plan de objetivos y su seguimiento.

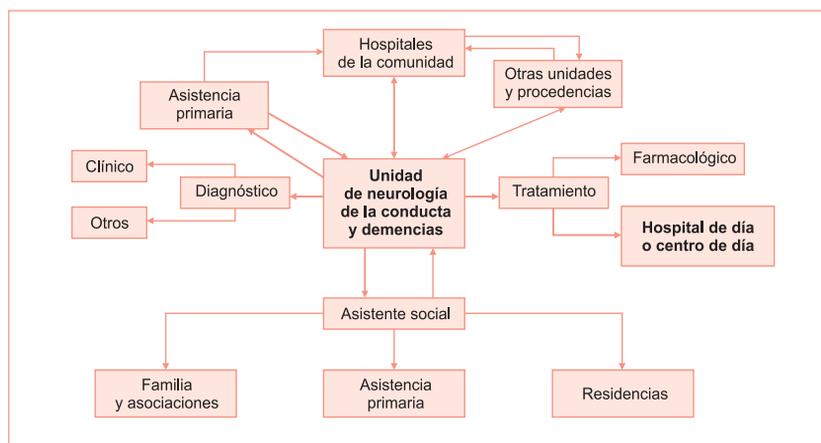


FIGURA 2. Esquema del modelo de relaciones de una unidad de neurología de la conducta y demencias.

3. Asesorar en el tratamiento.
4. Supervisar el control y seguimiento médico.
5. Diseñar las tareas de formación continuada del equipo.
6. Alcanzar la responsabilidad de la gestión.
7. Liderar los estudios de investigación.
8. Fomentar la formación en bioética y en el ejercicio de éticas de la responsabilidad.

### **Médicos especialistas en neurología**

Llevan a cabo las labores médicas de diagnóstico y seguimiento:

1. Elaborar la historia clínica.
2. Solicitar las pruebas complementarias cuando sea necesario.
3. Detectar los problemas clínicos activos, tanto en el diagnóstico principal como en la comorbilidad. Controlar los síntomas.
4. Ajustar o adecuar el tratamiento.

### **Neuropsicólogos**

1. Realizar la valoración y el seguimiento neuropsicológico y conductual.
2. Colaborar en el diagnóstico etiológico de la demencia.
3. Diseñar y organizar el plan de psicoestimulación más apropiado a cada caso.

### **Diplomado en enfermería**

1. Realizar la historia de enfermería.
2. Valorar y supervisar las actividades de la vida diaria.
3. Responsabilizarse de la realización de técnicas propias de enfermería (medicación, analítica, curas, sondaje, etc.).
4. Controlar la dieta.
5. Informar y educar sobre las atenciones necesarias a los cuidadores.



### **Psicólogo clínico**

1. Hacer el seguimiento y dar apoyo específico al enfermo y a la familia: creación de grupos de apoyo.
2. Iniciar tratamientos psicoterapéuticos individuales, si fuera necesario.
3. Dar apoyo al equipo.
4. Informar, educar sobre los trastornos afectivos y de la conducta y cómo actuar ante situaciones conflictivas.

### **Trabajador social**

1. Acoger la demanda según los protocolos de admisiones y elaborar la historia social.
2. Prevenir y detectar la problemática social.
3. Potenciar la participación de los familiares y cuidadores durante el ingreso.
4. Informar sobre los aspectos administrativos, jurídicos y sobre los recursos económicos y sociales, y tramitarlos.
5. Coordinar los programas de voluntariado.

### **Psiquiatra**

1. Colaborar en el diagnóstico de los trastornos afectivos y conductuales de los pacientes.
2. Controlar los síntomas afectivos y los trastornos del comportamiento complejos.
3. Todos los miembros del equipo participarán en las reuniones interdisciplinarias y tareas de formación continuada del equipo, así como en la elaboración del plan de objetivos y en su seguimiento.

### **Recursos humanos**

Todos los profesionales de estas unidades han de acreditar formación y capacitación específicas en trastornos cognitivos y de la conducta.

# guía

Miembros del equipo multidisciplinar e interdisciplinar:

1. Neurólogos.
2. Médico de atención primaria.
3. Otros especialistas: psiquiatra, geriatra, cardiólogo, médico rehabilitador.
4. Enfermera.
5. Neuropsicólogo.
6. Psicólogo clínico.
7. Trabajador social.
8. Fisioterapeuta.
9. Terapeuta ocupacional.

De este grupo de profesionales, tendrán dedicación completa los siguientes: médicos especialistas en neurología, neuropsicólogos, psicólogo clínico, diplomado en enfermería y trabajador social. Tendrán dedicación parcial u opcional: consultores en psiquiatría y geriatría. El personal no asistencial a jornada completa será: administrativos, informáticos, recepcionista-telefonista y personal de limpieza.

## **Dependencias**

1. Tres despachos de consulta de uso diario, dotados del mobiliario necesario (camilla para exploraciones, etc.).
2. Una sala para el diplomado en enfermería. Un espacio para realizar punciones lumbares.
3. Dos despachos para los neuropsicólogos.
4. Una consulta para psicología clínica.
5. Una sala de espera para pacientes y familiares.
6. Una sala para el auxiliar administrativo.
7. Un área de recepción para el auxiliar de enfermería.
8. Una sala de sesiones clínicas.
9. Un área para talleres de memoria y estimulación cognitiva.



## Equipos e instalaciones

1. Material técnico en todas las salas: ordenadores, con acceso a historias clínicas electrónicas y la posibilidad de estar conectados por *intranet*.
2. Acceso a paquetes de datos radiológicos (RMN, PET y SPECT) y otros por la vía informática.
3. Acceso a revistas en la red.

## Gestión de las unidades

---

Gestionar una unidad de neurología de la conducta y demencias implica tomar las decisiones oportunas y necesarias para que, con los recursos disponibles, se alcancen los objetivos que se han planteado a priori. Por lo tanto, para poder gestionar será necesario, como mínimo, definir los siguientes aspectos:

- Los objetivos y metas que deseamos alcanzar (misión, objetivos estratégicos y operativos). Cómo queremos que sea la unidad en un futuro a medio plazo (visión).
- Los recursos necesarios, teniendo en cuenta que sabemos realmente de los que disponemos, tanto cuantitativa como cualitativamente.

La gestión en una unidad clínica tiene muchos ámbitos de intervención. En el marco de la gestión clínica de una unidad de neurología de la conducta y demencias, debemos enumerar una serie de aspectos. A continuación se presentan algunos de ellos, así como su alcance y una serie de recomendaciones generales para la toma de decisiones.

## Admisión de pacientes

Se debe especificar qué tipología o perfil de pacientes han de ser atendidos en la unidad, así como su procedencia, tanto desde el nivel asistencial desde el cual se solicita la atención, como desde el ámbito territorial de referencia.

Para la admisión de los pacientes, debe diseñarse el denominado *circuito de admisión* (o proceso de admisión) en el que hay que especificar los diferentes requisitos (criterios de admisión), pasos y aspectos administrativos que deben se-

guirse para que un paciente sea atendido en la unidad. Este proceso de admisión debe ser lo más sencillo posible, y permitir el control suficiente para comprobar que los pacientes que se envían cumplen los requisitos exigidos y la atención de los mismos sigue un cierto orden razonable.

## **Accesibilidad y control de la lista de espera**

Entendemos por accesibilidad a la unidad de neurología de la conducta y demencias la facilidad con la que los pacientes pueden llegar a ser atendidos en ella, una vez realizada la solicitud de asistencia.

Las barreras a la accesibilidad se pueden agrupar en:

- Barreras temporales: son el equivalente a la demora asistencial y vienen asociadas a una determinada lista de espera (pacientes en espera de ser atendidos).
- Barreras espaciales: se relacionan con la distancia entre la residencia del paciente y el centro donde va a ser atendido. También influye la disponibilidad de medios adecuados de transporte.
- Otras barreras: económicas (cuando la asistencia supone un gasto para el paciente), culturales, de comunicación, etc.

En nuestro medio, la principal barrera para la accesibilidad es la demora y la lista de espera, seguida a distancia por la barrera espacial.

El control de la demora y la lista de espera supone, en primer lugar, tener información fiable sobre estos puntos. Para ello, es preciso disponer de sistemas de información que monitoricen estos aspectos y nos ofrezcan periódicamente dicha información. Por otro lado, debemos definir la demora adecuada y, a continuación, los límites superior e inferior aceptables. No conocemos estudios que hayan analizado qué límites son los más adecuados, aunque sí existen recomendaciones de expertos (PENTIEN) que proponen en nuestro ámbito unas demoras aceptables de entre 15 y 30 días, como máximo.

Una vez establecidos estos límites aceptables, se deben diseñar las estrategias necesarias para que estas demoras alcancen los límites establecidos. Estas estrategias pueden ser distintas según el ámbito en el que se desarrolle la asistencia. Algunos ejemplos son:



- Aumentar los recursos, aumentar el número de profesionales, poner más instalaciones o ampliar el horario de uso de estas.
- Reducir la demanda.
- Modificar los criterios de admisión.
- Establecer modos más eficientes de atención.
- Poner en marcha dispositivos de cribado o de filtro o planes de contingencia, como por ejemplo un plan de demoras.

### **Relaciones y alianzas con otros dispositivos asistenciales y no asistenciales (para asistencia, investigación y docencia)**

La unidades están inmersas en un tejido social con el que deben colaborar y relacionarse para alcanzar sus objetivos, tanto asistenciales como de investigación y docencia. Consideramos de especial interés establecer acuerdos de colaboración y de funcionamiento con los siguientes dispositivos:

En el contexto asistencial:

- Centros de atención primaria.
- Servicios de neurología y otras unidades de neurología (trastornos del movimiento, esclerosis múltiple, enfermedades vasculares, epilepsia, etc.).
- Centros de salud mental.
- Servicios centrales de diagnóstico (laboratorio, radiología, genética).
- Unidades de asistencia domiciliaria.
- Hospitales asistenciales de pacientes crónicos.
- Centros de día.
- Residencias geriátricas.
- Asociaciones de familiares de pacientes con enfermedad de Alzheimer y otras demencias.

En el contexto no asistencial:

- Universidad y otros centros de investigación.
- Juzgados.
- Servicios sociales.

# guía

## **Gestión de la comunicación**

La transmisión de información entre las unidades y su entorno se debe planificar para que sea efectiva y pueda controlarse de modo que permita conocer si es eficaz al alcanzar sus objetivos. La comunicación es necesaria y consume recursos; por tanto, debe establecerse bajo los mismos criterios de eficacia, eficiencia y calidad exigibles para la propia asistencia.

Los planes de comunicación se han de establecer a distintos niveles:

- Comunicación interna horizontal: debe especificarse cómo se comunican los miembros de la unidad entre sí (reuniones de trabajo, tablón de anuncios, buzón de sugerencias, etc.) y con los otros profesionales de la organización (hojas de intercomunicación, sesiones conjuntas, cumplimentación de solicitudes de pruebas, etc.), así como el modo en que se registra y se analiza esta información.
- Comunicación interna vertical: debe especificarse cómo se comunica la unidad de neurología de la conducta y demencias con la dirección del centro y con el centro de atención primaria.
- Comunicación externa: con otros profesionales sanitarios que no trabajan en el centro o lo hacen en otras áreas de salud; con pacientes y familiares; con asociaciones de familiares de pacientes y con la sociedad en general (utilizando adecuadamente los medios de comunicación social).

## **Optimización del gasto (eficiencia)**

La asistencia a las demencias es cara. Por lo tanto, deben establecerse sistemas que permitan optimizar la utilización de los recursos. Para ello se recomienda diseñar protocolos diagnósticos y terapéuticos que indiquen el uso de las pruebas diagnósticas y los tratamientos específicos según criterios de eficacia demostrada y de elección de las opciones más económicas. Igualmente, se deben elaborar unas agendas de trabajo con tiempos especificados que permitan desarrollar una asistencia de calidad ajustada al coste en recursos humanos (tiempo asistencial). En este sentido, en la versión de 2008 del Manual de Criterios de Acreditación de la SEN para Unidades de Neurología de la Conducta y Demencias se recomienda:



- Tiempo para primeras visitas: 90 minutos (en total, incluyendo la valoración neuropsicológica). En el caso de que no se realice evaluación cognitiva formal, el tiempo de primera visita debe ser, como mínimo, de 40 minutos.
- Tiempo para revisiones: como mínimo, se recomiendan 40 minutos.

Si no se lleva a cabo una evaluación cognitiva formal en la primera visita, debe garantizarse la posibilidad de una consulta específica para realizar dicha función con un tiempo mínimo de 60 minutos. El tiempo máximo de una consulta médica no deberá exceder de cinco horas por sesión.

### **Rendimiento de la unidad**

El rendimiento se define a través de la relación entre la actividad realizada y la prevista. Así pues, las unidades deben establecer a priori, y con una visión realista, la actividad que se prevé llevar a cabo (tanto asistencial como de investigación y docencia) durante un periodo determinado (anual, trimestral, etc.). Los sistemas de información del centro y la memoria anual de la unidad servirán para fijar el numerador de la relación que nos dará el rendimiento de esta.

Determinar el rendimiento es de gran relevancia, puesto que una unidad con demoras o listas de espera largas, pero con un buen rendimiento, indica sin lugar a dudas que existe una carencia estructural en la asignación de recursos.

### **Control de la satisfacción**

La satisfacción de los pacientes y familiares atendidos es un reflejo de la calidad de la asistencia prestada y representa en sí mismo un resultado de la asistencia.

La prestación de la asistencia no solo debería ser satisfactoria para los pacientes, sino también para los profesionales que intervienen en ella e, incluso, para la propia administración o dirección del centro. De modo que una asistencia de calidad podría considerarse como aquella que consigue una satisfacción equilibrada de todas las partes que intervienen.

De esta forma, medir la satisfacción con métodos fiables y bien establecidos es un buen indicador que puede utilizarse para el control de la calidad de la asistencia.

Los sistemas de medición de la satisfacción de los usuarios están bastante desarrollados. La utilización de cuestionarios a través de cortes transversales durante diversos periodos al año es el método más utilizado. Sin embargo, todavía no están bien desarrollados los métodos de valoración de la satisfacción de los profesionales y de la administración del centro en relación con la asistencia prestada.

## **Indicadores**

Un indicador es una medida de una variable cuyo valor tiene un significado relevante en cuanto al logro de los objetivos de una organización.

Existen diversos tipos de indicadores, y entre los más utilizados se encuentran los indicadores de proceso, los de resultados en salud, los de gestión económica y los indicadores centinela (desarrollados para monitorizar situaciones concretas que deben detectarse inmediatamente, como efectos adversos, infecciones nosocomiales, etc.).

Aunque desde el punto de vista de la gestión de una unidad de demencias los indicadores son un elemento fundamental para conocer la evolución de esta en relación a sus objetivos, todavía no hay indicadores claramente establecidos ni homologados que puedan recomendarse para su uso general. El desarrollo de estos indicadores es un reto todavía pendiente de la Sociedad Española de Neurología.

## **Memoria anual de la unidad**

La realización de una memoria anual de la unidad es un criterio obligatorio según el Manual de Acreditación de Unidades de Neurología de la Conducta y Demencias de la SEN.

Existen diversos modelos de memoria anual. Un elemento común a todos ellos es la actividad de la unidad realizada en todos los ámbitos (asistencial, investigador y docente). Esta información debe considerarse como la mínima necesaria que debe constar en dicha memoria anual. Sin embargo, es recomendable la inclusión de otros aspectos, como:

- Una relación de los recursos con los que se ha contado y las “faltas” que se hayan producido (por ejemplo, una baja sin cubrir, un aparato estropeado durante cierto tiempo, problemas en los sistemas de información, etc.).



- Una relación detallada de la cartera de servicios que ha ofrecido la unidad a lo largo del año y los periodos en los que han estado en funcionamiento.
- Los objetivos pactados al inicio del ejercicio y el grado de cumplimiento de los mismos.
- La actividad desarrollada y el rendimiento de la unidad.
- Una relación de costes en los que ha incurrido la unidad (consumo de exploraciones y pruebas, estancias, costes de personal, etc.).
- Un análisis de los resultados obtenidos en los que se estudien las causas de los objetivos no alcanzados.
- Una propuesta de mejoras funcionales y de inversiones recomendables.
- Una conclusión final.

## Bibliografía

---

1. Els trastorns cognitius i de la conducta en l'atenció socio sanitària. Pla de Salut Quadern num. 10. Servei Català de la Salut.
2. Serveis socio sanitàris: Indicadors per mesurar els criteris de qualitat de l'atenció al pacient i la família. Planificació i avaluació sanitàries. Pla Director Socio-sanitari. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.
3. Sociedad Española de Neurología. Guías en demencias. Conceptos, criterios y recomendaciones para el estudio del paciente con demencia. Revisión 2002. Masson.
4. Plan Estratégico Nacional Para el Tratamiento Integral de las Enfermedades Neurológicas (PENTIEN). Sociedad Española de Neurología. <http://www.sen.es/pdf/planacional.pdf> (Revisado 14 de agosto de 2008).
5. Plan de Asistencia Integral a los Pacientes con Enfermedad de Alzheimer y otras Demencias (Comunidad Valenciana). PAIDEM 2006. Sociedad Valenciana de Neurología. <http://svneurologia.org/PAIDEM-VALENCIANO.pdf>. (Revisado 14 de agosto de 2008).
6. Morera J, ed. Guía de atención continuada al paciente neurológico. Recomendaciones de consenso entre atención primaria y neurología. Madrid: Luzán, S.A. Ediciones; 2005.
7. Morera J, Matías-Guiu J, eds. Gestión y asistencia en demencias. Barcelona: Sanidad y Ediciones, S.L.; 2004.

- Serra-Mestres J, López-Pousa S, Boada-Rovira M, Alberca-Serrano R, eds. Modelos de asistencia sanitaria para enfermos con demencia. Barcelona: JR Prous S.A.; 1997.

### TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

G. Amer Ferrer y E. Torrealba Fernández

La ausencia de un tratamiento farmacológico eficaz para la enfermedad de Alzheimer y otras demencias hasta hace unos 15 años, así como la limitada eficacia de los fármacos disponibles hasta la actualidad, ha motivado la búsqueda de estrategias no farmacológicas para el tratamiento de los pacientes con demencia, con la finalidad de mejorar o mantener en lo posible la capacidad funcional del paciente y reducir la carga del cuidador. La decreciente capacidad funcional y la necesidad de cuidados se deben al déficit cognitivo y los trastornos de conducta que padecen estos enfermos. El reconocimiento de la neuroplasticidad como mecanismo fisiológico reparador de las lesiones del SNC y el concepto de reserva funcional cerebral apoyan la rehabilitación y la estimulación como estrategias terapéuticas no farmacológicas (1).

#### Concepto

---

Se considera un tratamiento no farmacológico una intervención que no implica el uso de medicamentos, dirigida al paciente o al cuidador, estructurada, con objetivos específicos relativos a la clínica de la demencia. De forma similar al tratamiento farmacológico, consta de una definición precisa del procedimiento, habitualmente en forma de manuales que lo describen, con un patrón temporal de administración específico, estructurado en sesiones, durante un periodo de tiempo determinado.

El tratamiento no farmacológico se inició a mediados del siglo pasado, con escasa sistematización y fundamentado en multitud de hipótesis difíciles de contrastar mediante el método científico. Hace unos diez años se efectuaron las primeras revisiones sistemáticas que mostraron que se disponía de escasa información válida que aportara evidencia científica del beneficio para cada una de las intervenciones propuestas. Estas revisiones han revelado la necesidad de modificar la metodología en los estudios de evaluación de los tratamientos no farmacológicos, de modo que aporten datos evaluables similares a los ensayos clínicos de tratamientos farmacológicos para establecer recomendaciones terapéuticas según los criterios de la medicina basada en la evidencia (2-15).

En los años ochenta, la aplicación "rígida" de los métodos de "orientación en la realidad" tuvo como consecuencia, con relativa frecuencia, un trato irrespetuoso

# guía

del enfermo y la aparición de situaciones de confrontación entre enfermo y cuidador. La controversia generada por estos resultados ha estimulado un enfoque centrado en la persona, que considera su situación cognitiva, conductual y funcional, para establecer un programa de intervención no farmacológica que combina la orientación en la realidad con otras técnicas, como la validación y la reminiscencia, para generar un programa ajustado a la situación del enfermo, que puede denominarse *estimulación cognitiva* (16). Se han comunicado resultados de enfoques globales con el objetivo de estimular y mantener las capacidades preservadas en demencia moderada a severa en un entorno de apoyo al paciente, con el fin de disminuir los trastornos de conducta y reducir la sobrecarga del cuidador, que combinan terapia de validación, interacción social y estimulación cognitiva (entrenamiento verbal y de memoria), así como la terapia de estimulación motora y sensitiva. En un estudio llevado a cabo mediante un programa global de intervención en pacientes ingresados en residencias geriátricas se observaron resultados positivos en las capacidades cognitivas, el estado nutricional y la sobrecarga del cuidador (17), pero la muestra fue reducida. Se precisan estudios más extensos para confirmar estos hallazgos.

Revisamos el grado de evidencia de que se dispone en la actualidad para cada una de las técnicas terapéuticas no farmacológicas propuestas. No se incluyen los tratamientos con sustancias químicas, como la aromaterapia o las lociones de aplicación externa, debido a que pensamos que un enfoque de tratamiento farmacológico convencional sería el más adecuado para su evaluación.

## Tipos de tratamientos no farmacológicos

Existen diversos tipos de tratamientos no farmacológicos de las demencias, que difieren tanto en las técnicas utilizadas como en las hipótesis que las sustentan. En la presente revisión nos centramos en los siguientes:

Terapia de orientación en la realidad.

Terapia de reminiscencia.

Terapia de validación.

Entrenamiento de la memoria.

Estimulación sensorial.

Terapia cognitiva conductual.

Terapia conductual.



## Terapia de orientación en la realidad

Se desarrolló en Estados Unidos a finales de los años cincuenta. Intenta mejorar los déficit cognitivos y de conducta del paciente utilizando todos los “canales” posibles (visual, auditivo, verbal, etc.) para aportar información actualizada y veraz del entorno inmediato y distante, tanto físico como social, del paciente (p. ej. la fecha y el lugar, el nombre de las personas próximas al paciente, un tema general que sea noticia, etc.). Se administra en sesiones grupales o bien a lo largo de todo el día. El método de administración se ha modificado en el curso de los años, admitiendo cierta flexibilidad para evitar situaciones de enfrentamiento paciente-cuidador.

Se ha publicado una revisión Cochrane (12) en la que se analizan los resultados de seis estudios controlados y aleatorizados. Se observan los resultados en cognición y conducta que favorecen la orientación en la realidad. Se recomienda efectuar estudios adicionales para aclarar qué componentes de la orientación en la realidad son los más relevantes y la persistencia del beneficio una vez finalizado el tratamiento. Los datos disponibles en la actualidad sugieren que es necesario mantener la terapia de orientación en la realidad para que persistan sus beneficios.

En un estudio (18) no controlado de una serie de pacientes evaluados con detalle al inicio y al final del tratamiento basado en la orientación en la realidad, se observó beneficio cognitivo, funcional y de conducta (nivel de evidencia III).

En un estudio controlado y aleatorizado (19) de la orientación en la realidad más donepezilo frente a donepezilo solo, durante 25 semanas, se observó una mejoría cognitiva (Minimental State Examination, MMSE; parte cognitiva de la Alzheimer's Disease Assessment Scale, ADAS-Cog) en el grupo que recibió terapia de orientación en la realidad más donepezilo (3 sesiones semanales de 25 minutos administradas por el cuidador) frente a donepezilo solo. No se observaron diferencias en la conducta ni en la capacidad funcional. De este modo, la mejoría en la función cognitiva asociada a la orientación en la realidad se añade a la obtenida con el inhibidor de la acetilcolinesterasa (nivel de evidencia II).

En otro estudio controlado, aleatorizado y simple ciego, con análisis de intención de tratamiento de orientación en la realidad, asociada con otras técnicas de esti-

# guía

mulación cognitiva, como la reminiscencia, la estimulación sensorial y la estimulación del procesamiento de la información, se observó mejoría en el MMSE, la parte cognitiva de la Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS-Cog) y la escala de calidad de vida utilizada (nivel de evidencia II) (20).

Hemos encontrado un solo estudio que intenta identificar las características de los pacientes con mayor probabilidad de mejorar con la terapia de orientación en la realidad. En él se evalúan pacientes con demencia leve a moderada y se observa que los pacientes con menor puntuación en el MMSE y sin euforia tenían mayor probabilidad de mejorar con la orientación en la realidad (nivel de evidencia IV) (21).

En un estudio se evalúa de forma retrospectiva el impacto de la orientación en la realidad en la aparición de situaciones asociadas a la progresión de la demencia. Se valoró la situación de los pacientes 30 meses después de la primera sesión, comparando los que completaron dos o más ciclos de orientación en la realidad frente a los que solo completaron uno o ninguno. El grupo tratado presentó menor riesgo de progresión en el MMSE y de ingreso en una residencia geriátrica a los 30 meses de la primera sesión de orientación en la realidad. En el estudio se concluye que la orientación en la realidad mantenida en pacientes con demencia leve a moderada tiene un efecto beneficioso en la función cognitiva y en el riesgo de ingreso en un geriátrico (nivel de evidencia III) (22).

## Recomendación

Grado B para mejoría cognitiva; grado C para mejoría de conducta y mejoría funcional. La continuidad en la orientación en la realidad parece necesaria para el mantenimiento de sus beneficios. Los beneficios de la orientación en la realidad se añaden a los del tratamiento con donepezilo (grado de recomendación C).

## Terapia de reminiscencia

Se basa en que la revisión del propio pasado promovería un sentido de coherencia y ajuste adecuados con el entorno del paciente. Se intentan evocar recuerdos del paciente, con la ayuda de estímulos que son significativos para él (por ejemplo, fotos, música, etc.).

Una revisión sistemática Cochrane (2) identifica cuatro estudios evaluables. En ellos se observa mejoría en el rendimiento cognitivo, la afectividad y la conduc-



ta de los pacientes, así como en la carga del cuidador cuando este participa de forma activa en la aplicación del tratamiento. Sin embargo, se resalta que la información disponible es limitada debido a la escasez de estudios evaluables y la variabilidad en los métodos de aplicación de la reminiscencia y en los resultados. Se recomienda llevar a cabo nuevos estudios para obtener información suficiente con el fin de elaborar conclusiones robustas relativas a la terapia de reminiscencia (nivel de evidencia II).

Posteriormente se ha comunicado un estudio controlado, no aleatorizado, en el que se compara la terapia de validación y la terapia de reminiscencia sensorial frente a la ausencia de tratamiento no farmacológico. En este estudio se observa el beneficio de la terapia de reminiscencia sensorial con mejor rendimiento global respecto del grupo control, aunque sin alcanzar la significación estadística (nivel de evidencia II). Ahora bien, se observaron diferencias significativas antes y después del tratamiento en el rendimiento cognitivo, emocional y de conducta en el grupo de tratamiento activo (nivel de evidencia III) (23).

### Recomendación

Se dispone de nivel de evidencia (II y III) consistente para recomendar la terapia de reminiscencia (grado de recomendación B), con el objetivo de mejorar el rendimiento cognitivo, la afectividad y la conducta.

## Terapia de validación

Con este método se pretende establecer comunicación con los pacientes con demencia (24) por medio de la aceptación de la realidad y las convicciones tal como son experimentadas por el paciente, lo que se denomina *principio de validación*.

Para esta intervención terapéutica se dispone de una revisión Cochrane (8), que encontró dos estudios evaluables. Ambos realizan el análisis considerando únicamente el grupo que completó el tratamiento, no el de intención de tratamiento; uno de ellos frente al tratamiento habitual y el otro frente a actividades sociales. Los resultados favorecen la terapia de validación; sin embargo, los revisores concluyen que la evidencia no es suficiente y se precisan más estudios (nivel de evidencia II).

# guía

En un estudio de casos y controles (24), se observa mejoría en los trastornos de conducta y, en menor grado, en una medida global de la gravedad de la demencia, mediante la escala Bedford Alzheimer Nursing Severity Scale (BANSS), respecto al grupo control (nivel de evidencia II). En otro estudio (23) controlado, no aleatorizado, también se han observado los beneficios de la terapia de validación con respecto a los trastornos de conducta, aunque sin alcanzar la significación estadística (nivel de evidencia II).

## Recomendación

La terapia de validación puede ser útil (nivel de evidencia II, grado de recomendación B).

## Rehabilitación y entrenamiento cognitivos

Algunos aspectos del aprendizaje y la memoria están parcialmente conservados en la evolución de la enfermedad de Alzheimer. Este hecho sugiere que la capacidad funcional y el bienestar del paciente podrían mejorarse por medio de intervenciones que se apoyen en los aspectos preservados de la memoria y en la compensación de los déficits que dependen de los aspectos de la memoria peor conservados. Según el enfoque de la intervención propuesta se considera rehabilitación o bien entrenamiento cognitivo.

El entrenamiento cognitivo consiste en la repetición supervisada de un conjunto de actividades estandarizadas, relevantes para una función cognitiva específica, tales como la memoria, la atención o la planificación, que puede efectuarse en multitud de entornos y formatos. La hipótesis que la sustenta es que la repetición de una actividad podría mejorar o al menos mantener la capacidad funcional en el ámbito propio de la actividad entrenada, y que estos efectos se generalizarían más allá de la sesión de entrenamiento (9). Puede efectuarse en sesiones individuales, de grupo o en el entorno familiar. Hay versiones de lápiz y papel y versiones computarizadas, así como programas que incluyen situaciones análogas a las actividades de la vida diaria.

La rehabilitación cognitiva hace un abordaje individualizado, en el que se identifican las necesidades y los objetivos para cada paciente y se establece un plan para su consecución. El objetivo primordial no es mejorar el rendimiento en los test



neuropsicológicos, sino más bien en las actividades cotidianas del paciente, las cuales se ven muy reducidas debido al deterioro cognitivo. En este sentido, se entiende como rehabilitación cognitiva toda intervención o técnica que pretenda mejorar la capacidad cognitiva relevante en las actividades cotidianas del paciente (9).

Con relación a la memoria, el abordaje de la rehabilitación cognitiva intenta ayudar al paciente y a su familia fundamentalmente de dos formas:

- Obtener el máximo rendimiento de la capacidad de memoria remanente, por ejemplo, mediante la identificación de estrategias para obtener nueva información relevante.
- Encontrar estrategias de compensación, tales como usar ayudas a la memoria, o bien modificar el entorno, de modo que se requiera un menor uso de la memoria. Para ello hay que aplicar técnicas que apoyen el aprendizaje o bien facilitar cambios de la conducta, de manera que el enfermo pueda manejar mejor las actividades o situaciones cotidianas.

De este modo, se dispone de diversas estrategias dirigidas a facilitar o suplir la memoria episódica, tales como las ayudas del entorno, el aprendizaje de técnicas mnemotécnicas, la facilitación del proceso de aprendizaje y el uso de la memoria procedimental.

En la revisión Cochrane de 2003 (9), se identifican nueve estudios controlados y aleatorizados que evalúan técnicas de entrenamiento cognitivo, mientras que no se encuentra ninguno para la evaluación de la rehabilitación cognitiva.

Con respecto al entrenamiento cognitivo, concluyen que no hay evidencia de beneficio en comparación con la situación inicial. También comprueban que no hay evidencia de acontecimientos adversos (efecto negativo). Resaltan que la ausencia de evidencia de beneficio debe interpretarse con cautela debido a las importantes limitaciones metodológicas de los estudios disponibles, que pueden haber impedido la detección de efectos beneficiosos del entrenamiento.

Esta revisión no encontró evidencia que apoye el uso de la rehabilitación cognitiva debido a la ausencia de estudios adecuados.

# guía

Posteriormente se han comunicado otros estudios. En un estudio aleatorizado, controlado y simple ciego, en pacientes con deterioro cognitivo leve o enfermedad de Alzheimer en tratamiento con donepezilo o rivastigmina, se compara un programa de “intervención cognitivo-motora” (grupo de tratamiento activo) frente al apoyo psicosocial aislado (25). Se observa estabilización cognitiva a los seis meses y mejoría afectiva hasta los doce meses de seguimiento en el grupo de tratamiento activo. Además del entrenamiento cognitivo, la intervención incluye orientación en la realidad, entrenamiento en actividades de la vida diaria y psicomotricidad. Como los autores señalan, no puede conocerse qué parte de la intervención es la máxima responsable de los beneficios observados o si todo depende del conjunto (nivel de evidencia II para el conjunto de la intervención).

En un estudio controlado, no aleatorizado, en pacientes con demencia leve y deterioro cognitivo ligero, se observa mejoría cognitiva y afectiva en los pacientes que reciben entrenamiento cognitivo (computarizado), terapia ocupacional y entrenamiento de la conducta, frente al grupo control que sustituía el entrenamiento cognitivo por rehabilitación física. Además, sus datos apoyan que el entrenamiento cognitivo potenciaría el efecto de los anticolinesterásicos en los pacientes con demencia leve. Sus resultados apoyan la hipótesis de que un programa de entrenamiento cognitivo produce mejoría cognitiva y afectiva cuando se compara con un programa de estimulación inespecífica como puede ser la rehabilitación física (26).

En otro estudio se evalúa una serie de pacientes institucionalizados, con demencia moderada a severa, en los que se aplica un programa de intervención global que incluye terapia de validación e interacción social, entrenamiento de memoria y verbal, y estimulación motora y sensitiva, además del tratamiento farmacológico para la demencia. Cuando comparan la situación de los pacientes antes y después de la intervención, se observa mejoría cognitiva y del estado nutricional, además de una disminución en la sobrecarga del cuidador profesional (17). Las características del estudio limitan la validez de sus resultados (nivel de evidencia III).

## Recomendación

Se dispone de evidencia (II y III) de que el entrenamiento cognitivo puede ser útil en los pacientes con deterioro cognitivo ligero y demencia (grado de recomendación B), sin riesgo de efectos negativos sobre los pacientes.



## Estimulación sensorial

En sus inicios, el objetivo de la estimulación sensorial era modificar el entorno monótono y carente de estímulos que se observaba en los centros para el cuidado de los pacientes con demencia. De forma progresiva se aceptó como buena práctica clínica la consecución de un nivel mínimo de estimulación y actividad (27).

La estimulación multisensorial (“snoezelen”) ha sido objeto de varios estudios aleatorizados y controlados que muestran beneficio afectivo y de la conducta después de las sesiones de tratamiento, así como un efecto persistente en la disminución de conductas disruptivas (27).

Se han efectuado estudios que evalúan estrategias de estimulación más selectiva. Recientemente se ha revisado la respuesta a las técnicas de estimulación basadas en el masaje y el contacto físico (28). Se ha observado un beneficio a corto plazo durante la terapia para la agitación, así como mejoría en la alimentación cuando se añade el contacto físico al refuerzo verbal para comer (nivel de evidencia III).

Diversos estudios han evaluado los efectos de la musicoterapia en los pacientes con demencia. En una revisión de estudios aleatorizados y controlados no se han podido obtener conclusiones debido a problemas metodológicos en el diseño de los estudios (4). En un estudio de casos y controles reciente se observa mejoría significativa en la agitación y la ansiedad durante el tratamiento, pero no persistente (nivel de evidencia III) (29).

Otra estrategia terapéutica se basa en estimular al paciente para que participe en actividades artísticas creativas, ya sean danza, teatro o artes plásticas. Se dispone de escasa información sobre estudios clínicos que permitan obtener conclusiones relativas al beneficio esperado. Los resultados sugieren que todo ello puede facilitar la aceptación de la enfermedad por parte del paciente, aunque la información disponible no es concluyente (30).

En un estudio controlado, no aleatorizado, se observa que la “estimulación global” obtenida por medio de actividades recreativas, asociada al entrenamiento en actividades de la vida cotidiana, consigue mejores resultados –en el control

de los trastornos de conducta, la capacidad funcional en actividades de la vida diaria y la fluencia verbal fonética— que los obtenidos en pacientes que recibieron rehabilitación neuropsicológica de las capacidades cognitivas parcialmente preservadas (nivel de evidencia II) (31).

### **Recomendación**

La estimulación sensorial sola (nivel de evidencia III) o asociada a la participación en actividades recreativas y entrenamiento en actividades de la vida diaria (nivel de evidencia II) puede mejorar los trastornos de conducta (grado de recomendación B).

## **Terapia cognitiva conductual**

Se basa en la hipótesis que afirma que la forma en que pensamos en las cosas afecta a la manera en que las percibimos emocionalmente. El tratamiento cognitivo conductual es una técnica psicoterapéutica ampliamente utilizada en las enfermedades psiquiátricas, que pretende mejorar el cuadro clínico mediante la toma de conciencia por parte del paciente de su situación como enfermo, el conocimiento de sí mismo y la planificación. En las demencias, además de actuar sobre el enfermo, se incluye al cuidador. En la práctica, esta técnica combina estrategias de terapia conductual con terapia cognitiva. Su objetivo fundamental es la mejoría de los trastornos afectivos y de la conducta.

En un estudio controlado y aleatorizado, se han comunicado efectos beneficiosos del entrenamiento en relajación muscular progresiva, con mejoría en los trastornos de conducta, la ansiedad y en algunas funciones cognitivas (27).

En otro estudio controlado y aleatorizado en el que se evalúa la eficacia de las técnicas cognitivas conductuales para la depresión en pacientes con demencia se observó una mejoría persistente en los síntomas depresivos del paciente y del cuidador. En este estudio el cuidador identificaba y facilitaba acontecimientos agradables para el paciente o bien se entrenaba en estrategias de tratamiento conductual de problemas relacionados con la depresión, frente a un programa simple de información y apoyo al cuidador (27).

En una revisión sistemática del tratamiento no farmacológico de los trastornos de conducta en las demencias (32), se observa que la implicación y la formación



de los cuidadores en estrategias para el tratamiento de los trastornos de conducta, así como en estrategias de terapia conductual centrada en el paciente o el cuidador, proporcionan beneficios persistentes.

El entrenamiento en la comunicación eficiente entre cuidador y paciente mejora los trastornos de conducta, sin mejoría cognitiva ni funcional (nivel de evidencia II) (33).

### **Recomendación**

La terapia cognitiva conductual puede mejorar los trastornos de conducta en los pacientes con demencia (grado de recomendación B).

## **Terapia conductual**

Se fundamenta en la siguiente hipótesis: se mantendría la capacidad de aprendizaje de habilidades motoras y patrones de conducta frente a estímulos específicos gracias a la preservación relativa, especialmente en la enfermedad de Alzheimer, de los procesos de memoria a largo plazo no verbal y no episódica, fundamentalmente la procedimental, la facilitación, el condicionamiento y, en menor medida, la memoria semántica.

En la terapia conductual pueden distinguirse dos orientaciones. La primera va dirigida a promover la independencia del paciente, mediante el aprendizaje de habilidades de actividades de la vida diaria perdidas y el mantenimiento de las preservadas en el momento de iniciar la intervención. La segunda pretende reducir los trastornos de conducta por medio de estrategias de modificación de la conducta. Todo ello debe hacerse considerando la complejidad de los trastornos de conducta en las demencias, que están condicionados por mecanismos biológicos, psicológicos y del entorno físico y social, distintos en cada paciente y situación.

### ***Promoción de la independencia***

El entrenamiento en las habilidades relacionadas con las actividades de la vida diaria se ha evaluado en varios estudios con resultados positivos. Estos resultados se han corroborado en un reciente estudio controlado, aleatorizado y simple ciego (34) en el que se evaluó el beneficio de la terapia ocupacional centrada en

# guía

actividades de la vida diaria consideradas relevantes por el paciente y el cuidador, en pacientes con demencia leve a moderada, no internados, en tratamiento farmacológico estable, en los que era posible establecer objetivos bien definidos para la terapia ocupacional, que disponían de un cuidador sin enfermedad grave en contacto con el paciente al menos una vez a la semana, sin síntomas depresivos relevantes (Geriatric Depression Scale menor de 13 puntos) y sin trastornos de conducta importantes ni enfermedad sistémica grave. En este estudio se implicaba al cuidador en las sesiones de entrenamiento, de modo que aprendiese las técnicas de supervisión necesarias para que el paciente mantuviera su rendimiento en las actividades de la vida diaria. En el análisis de los resultados se observa una clara mejoría en la capacidad funcional del paciente en las actividades cotidianas, así como una disminución en la carga del cuidador principal que participaba en el estudio. Estos resultados fueron persistentes después de tres meses del tratamiento, resultado que se atribuye, según el estudio, a la participación activa de los cuidadores (nivel de evidencia II).

## **Modificación de conducta**

Su objetivo es la disminución de las conductas problemáticas, la identificación y modificación de las situaciones que preceden a las conductas problemáticas y a las consecuencias de estas, mediante terapias de solución de problemas que aumentan los eventos placenteros, así como la intervención individualizada dirigida a la reducción progresiva del estrés. Todo ello incluye la solución de problemas y la modificación del entorno y satisface los criterios de terapias psicológicas basadas en la evidencia. Sin embargo, en una revisión sistemática, los autores concluyen que se precisan más estudios controlados y aleatorizados para confirmar estos resultados (35). En esta línea de trabajo se ha iniciado un estudio dirigido al tratamiento de los trastornos de conducta y síntomas psicológicos (proyecto ACT3), que está pendiente de finalizar en el momento de la preparación de esta guía (36).

El ejercicio físico se ha propuesto como una forma de intervención no farmacológica en las demencias; se basa en el estudio de modelos animales que sugieren que la actividad física es capaz de modificar algunas características fisiopatológicas de las demencias. En una revisión Cochrane reciente, los autores refieren que hay evidencia de que las actividades aeróbicas tienen un efecto be-



neficioso sobre las funciones motoras, la velocidad de procesamiento de la información y la atención en individuos mayores de 55 años sin demencia, aunque la mayoría de los estudios no alcanzaron significación estadística entre los grupos comparados (37). En la revisión del efecto de programas de actividad física para personas con demencia, se concluye que no hay evidencia suficiente del efecto beneficioso (38); aunque en el caso específico de la deambulación, una revisión sistemática ha observado que el ejercicio físico sí puede ser beneficioso (nivel de evidencia II) (39).

### Recomendación

La terapia conductual en forma de terapia ocupacional centrada en actividades de la vida diaria, en la que el cuidador toma parte activa como terapeuta, mejora la capacidad funcional del paciente y reduce la carga del cuidador (grado de recomendación B). La terapia conductual de modificación de conducta puede mejorar algunos trastornos de conducta (grado de recomendación B).

## Conclusiones

La valoración de los tratamientos no farmacológicos difiere de la que se realiza en los ensayos clínicos convencionales que utilizan fármacos; en estos, el diseño de muestras aleatorias con placebo y doble ciego se ha establecido como el método óptimo de la evidencia. Estas condiciones representan una gran ventaja en la evaluación de la evidencia para los tratamientos no farmacológicos, ya que es difícil ponerse de acuerdo en cuál es el tipo de actividad que puede ser considerada un “placebo”, y el elemento “ciego” solo es aplicable a los evaluadores de los resultados. A este respecto, han sido de gran utilidad los estudios cruzados que comparan distintos tratamientos (no farmacológicos entre sí con y sin fármacos asociados).

La estandarización de un tratamiento no farmacológico es otra diferencia importante respecto a los ensayos con medicamentos ya que, en general, el tratamiento sin fármacos implica actividades complejas que pueden variar por múltiples factores como la motivación, la dificultad, la empatía con el terapeuta, la experiencia, las habilidades y los hábitos del paciente.

Por todo lo anterior, es importante recordar que la ausencia de datos que confirmen el beneficio, según los criterios de la medicina basada en la evidencia, no es una prueba de ausencia de beneficio.

# guía

Al margen de las dificultades en el ámbito de la investigación para la evaluación del beneficio de los tratamientos no farmacológicos, en la práctica clínica estos pueden tener ciertas ventajas que podrían parecer paradójicas, como es el caso de la falta de estandarización de algunas intervenciones. El entorno y la forma de aplicar las técnicas escogidas de intervención pueden variar mucho de un paciente a otro para alcanzar los mejores resultados posibles. No es infrecuente que en un mismo paciente se obtengan conductas muy diferentes cuando es estimulado en su hogar y cuando la estimulación se lleva a cabo en un centro especializado. Estas mismas diferencias pueden observarse si se involucran algunos familiares en el proceso terapéutico; en algunos pacientes tiene un efecto positivo y en otros puede llegar a ser inadecuado.

A diferencia de los tratamientos farmacológicos, muchos de los tratamientos no farmacológicos requieren flexibilidad en las técnicas de aplicación e incluso en algunas formas de valoración de los resultados, como es el caso de las llamadas *pruebas ecológicas*, en las que se toma en cuenta el entorno natural del individuo y de algunas escalas de valoración de la demencia severa como la batería Modified Ordinal Scales of Psychological Development (M-OSPD), en la cual se permite usar diferentes instrumentos y técnicas para medir una misma función.

## Recomendaciones generales

Las diferentes intervenciones no farmacológicas en los pacientes con demencia, aisladas o combinadas entre sí, pueden tener algún efecto beneficioso para el paciente y el cuidador. En conjunto, la mejor evidencia disponible es de clase II, que se corresponde con un grado de recomendación B.

A pesar de los avances metodológicos en el campo de las intervenciones no farmacológicas, es necesario lograr acuerdos para aumentar tanto la eficacia de estos tratamientos como la evidencia disponible de los mismos. Consideramos que podrían ser de utilidad las siguientes recomendaciones generales:

Los estudios deberían controlar las características de los pacientes incluidos que pueden interferir a priori con la respuesta a la intervención, como la edad, la escolarización y el diagnóstico etiológico de la demencia.

Se debería realizar un esfuerzo por conseguir un mayor consenso entre los investigadores para utilizar escalas, test y baterías de valoración neuropsicológica



con la máxima estandarización posible, e intentar que los nuevos diseños consigan la mayor brevedad de aplicación posible. Especial importancia pueden tener las escalas de medida de la discapacidad y la dependencia. De este modo, en enfermedades en las que no se dispone de tratamiento curativo o que evite la progresión de la enfermedad, son especialmente importantes las intervenciones que puedan disminuir el grado de dependencia del paciente en sus actividades habituales, mejore o no el rendimiento en los test neuropsicológicos. Sirva de ejemplo el enorme impacto en la reducción de la dependencia que consigue el entrenamiento de las personas con ceguera, a pesar de no mejorar en absoluto la función visual.

Se debería promover la investigación que permita detectar correlaciones clínicas y neuropsicológicas con técnicas complementarias, como por ejemplo neuroimagen estructural y funcional, que permitan, por una parte, detectar posibles cambios objetivos inducidos por los tratamientos no farmacológicos y, por otra, encontrar marcadores que ayuden a identificar qué pacientes pueden responder mejor a un tipo específico de técnica.

## Bibliografía

---

1. Cotelli M, Calabria M, Zanetti O. Cognitive rehabilitation in Alzheimer's Disease. *Aging Clin Exp Res* 2006; 18: 141-143.
2. Woods B, Spector A, Jones C, Orrell M, Davies S. Reminiscence therapy for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD001120.
3. Hermans DG, Htay UH, McShane R. Non-pharmacological interventions for wandering of people with dementia in the domestic setting. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD005994.
4. Vink AC, Birks JS, Bruinsma MS, Scholten RJ. Music therapy for people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD003477.
5. Forbes D, Morgan DG, Bangma J, Peacock S, Pelletier N, Adamson J. Light therapy for managing sleep, behaviour, and mood disturbances in dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD003946.
6. Britton A, Russell R. Multidisciplinary team interventions for delirium in patients with chronic cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD000395.
7. Thorgrimsen L, Spector A, Wiles A, Orrell M. Aroma therapy for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD003150.

8. Neal M, Briggs M. Validation therapy for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD001394.
9. Clare L, Woods RT, Moniz Cook ED, Orrell M, Spector A. Cognitive rehabilitation and cognitive training for early-stage Alzheimer's disease and vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD003260.
10. Chung JC, Lai CK, Chung PM, French HP. Snoezelen for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; CD003152.
11. Spector A, Orrell M, Davies S, Woods RT. Reminiscence therapy for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD001120.
12. Spector A, Orrell M, Davies S, Woods B. Reality orientation for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD001119.
13. Price JD, Hermans DG, Grimley Evans J. Subjective barriers to prevent wandering of cognitively impaired people. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD001932.
14. Neal M, Briggs M. Validation therapy for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD001394.
15. Koger SM, Brotons M. Music therapy for dementia symptoms. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD001121.
16. Woods B. Reality orientation: a welcome return? *Age Ageing* 2002; 31: 155-156.
17. Wenisch E, Stoker A, Bourrellis C, Pasquet C, Gauthier E, Corcos E, et al. [A global intervention program for institutionalized demented patients]. *Rev Neurol (Paris)* 2005; 161: QW290-298.
18. Raggi A, Iannaccone S, Marcone A, Ginex V, Orrell M, Nonis A, et al. The effects of a comprehensive rehabilitation program of Alzheimer's Disease in a hospital setting. *Behav Neurol* 2007; 18: 1-6.
19. Onder G, Zanetti O, Giacobini E, Frisoni GB, Bartotelli L, Carbone G, et al. Reality orientation therapy combined with cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2005; 187: 450-455.
20. Spector A, Thorgrimsen L, Woods B, Royan L, Davies S, Butterworth M, et al. Efficacy of an evidence-based cognitive stimulation therapy programme for people with dementia: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2003; 183: 248-254.
21. Zanetti O, Oriani M, Geroldi C, Binetti G, Frisoni GB, Di Giovanni G, et al. Predictors of cognitive improvement after reality orientation in Alzheimer's disease. *Age Ageing* 2002; 31: 193-196.



22. Metitieri T, Zanetti O, Geroldi C, Frisoni GB, De Leo D, Dello Buono M, et al. Reality orientation therapy to delay outcomes of progression in patients with dementia. A retrospective study. *Clin Rehabil* 2001; 15: 471-478.
23. Deponte A, Missan R. Effectiveness of validation therapy (VT) in group: preliminary results. *Arch Gerontol Geriatr* 2007; 44: 113-117.
24. Tondi L, Ribani L, Bottazzi M, Viscomi G, Vulcano V. Validation therapy (VT) in nursing home: a case-control study. *Arch Gerontol Geriatr* 2007; 44(Suppl. 1): 407-411.
25. Olazarán J, Muñiz R, Reisberg B, Peña-Casanova J, del Ser T, Cruz-Jentoft AJ, et al. Benefits of cognitive-motor intervention in MCI and mild to moderate Alzheimer disease. *Neurology* 2004; 63: 2348-2353.
26. Talassi E, Guerreschi M, Feriani M, Fedi V, Bianchetti A, Trabucchi M. Effectiveness of a cognitive rehabilitation program in mild dementia (MD) and mild cognitive impairment (MCI): a case control study. *Arch Gerontol Geriatr* 2007; 44(Suppl. 1): 391-399.
27. Qizilbash N, Schneider L, Chui H, et al., eds. Evidence-based dementia practice, 1 ed. Oxford, UK: Blackwell Science Ltd, 2002.
28. Viggo Hansen N, Jorgensen T, Ortenblad L. Massage and touch for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD004989.
29. Svansdottir HB, Snaedal J. Music therapy in moderate and severe dementia of Alzheimer's type: a case-control study. *Int Psychogeriatr* 2006;18:613-621.
30. Schmitt B, Frolich L. [Creative therapy options for patients with dementia - a systematic review.]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2006.
31. Farina E, Mantovani F, Fioravanti R, Pignatti R, Chiavari L, Imbornone E, et al. Evaluating two group programmes of cognitive training in mild-to-moderate AD: is there any difference between a 'global' stimulation and a 'cognitive-specific' one? *Aging Ment Health* 2006; 10: 211-218.
32. Livingston G, Johnston K, Katona C, Paton J, Lyketsos CG. Systematic review of psychological approaches to the management of neuropsychiatric symptoms of dementia. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1996-2021.
33. Silvestri A, Rosano G, Zannino G, Ricca F, Marigliano V, Fini M. Behavioral disturbances in Alzheimer's disease: a non-pharmacological therapeutic approach. *Arch Gerontol Geriatr Suppl* 2004; 379-386.
34. Graff MJ, Vernooij-Dassen MJ, Thijssen M, Dekker J, Hoefnagels WH, Rikkert MG. Community based occupational therapy for patients with dementia and their care givers: randomised controlled trial. *Bmj* 2006; 333: 1196.

# guía

35. Logsdon RG, McCurry SM, Teri L. Evidence-based psychological treatments for disruptive behaviors in individuals with dementia. *Psychol Aging* 2007; 22: 28-36.
36. Gitlin LN, Winter L, Dennis MP, Hauck WW. A non-pharmacological intervention to manage behavioral and psychological symptoms of dementia and reduce caregiver distress: design and methods of project ACT3. *Clin Interv Aging* 2007; 2: 695-703.
37. Angevaren M, Aufdemkampe G, Verhaar HJ, Aleman A, Vanhees L. Physical activity and enhanced fitness to improve cognitive function in older people without known cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; CD005381.
38. Forbes D, Forbes S, Morgan DG, Markle-Reid M, Wood J, Culum I. Physical activity programs for persons with dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; CD006489.
39. Robinson L, Hutchings D, Dickinson HO, Corner L, Beyer F, Finch T, et al. Effectiveness and acceptability of non-pharmacological interventions to reduce wandering in dementia: a systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007; 2: 9-22.

# TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LOS SÍNTOMAS COGNITIVOS Y LOS SÍNTOMAS CONDUCTUALES Y PSICOLÓGICOS

S. López-Pousa, P.E. Jiménez Caballero y H.J. Bueno Perdomo

## Introducción

Desde el punto de vista del tratamiento, se deben distinguir, por un lado, los síntomas cognitivos y, por otro, los síntomas conductuales y psicológicos de las demencias. Mientras que los primeros van ligados principalmente a la mejora de la cognición, es decir, aquellas funciones fundamentalmente de tipo intelectual (la memoria, el lenguaje, la capacidad visual-espacial, la función ejecutiva y la orientación), los segundos están relacionados con el área afectiva (los cambios de humor, la apatía, la tristeza, la labilidad emocional, la irritabilidad, la culpa, la baja autoestima y la ansiedad) y el área motora (la hiperactividad, la agitación, la agresividad verbal, el vagabundeo, los movimientos repetitivos y la conducta motora aberrante, entre otros).

El tratamiento de las demencias debe realizarse desde los puntos de vista sintomático y etiológico. Hasta el momento sólo existe tratamiento etiológico para las demencias secundarias (alteraciones tiroideas, déficit de cobalamina, sífilis, etc.), que apenas representan entre el 1% y el 3% del total. En cuanto al tratamiento sintomático, la mayoría de los fármacos que se han desarrollado están autorizados exclusivamente en las demencias degenerativas primarias y, más concretamente, en la enfermedad de Alzheimer y la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson. Existen factores de riesgo cardiovascular, como la hipertensión, la diabetes mellitus, la dislipidemia, las cardiopatías y la aterosclerosis, que se han relacionado tanto con la enfermedad de Alzheimer como con las demencias secundarias a las enfermedades vasculares cerebrales. A la hora de evaluar a los pacientes con enfermedad de Alzheimer es importante un tratamiento adecuado de la patología vascular cerebral para reducir el riesgo de aparición de eventos vasculares, ya que éstos pueden influir en la expresión y las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

Actualmente se investigan varios fármacos encaminados a actuar sobre los mecanismos patológicos desencadenantes de la enfermedad y su prevención, algunos de los cuales ya están en fases avanzadas de investigación. Junto con el desarrollo de la terapia génica, abren esperanzas para un tratamiento etiológico de esta enfermedad.

# guía

## **Criterios diagnósticos de los síntomas cognitivos en la enfermedad de Alzheimer**

---

Se aplican los criterios diagnósticos para la demencia del DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition*) y los CIE-10 (National Center for Health Statistics: *International Classification of Diseases, Tenth Revision-Clinical Modification*).

El grado de afectación del paciente se puede medir con la escala GDS-FAST (Global Deterioration Scale/Functional Assessment Staging) o con la CDR (Clinical Dementia Rating).

Los pacientes con sospecha clínica de enfermedad de Alzheimer deben cumplir los criterios de inclusión y exclusión del NINCDS/ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and Alzheimer's Disease and Related Disorders Association).

El seguimiento del paciente se evalúa con el MMSE (Mini-Mental State Examination) y la escala de demencia de Blessed.

## **Criterios de indicación de los tratamientos de los síntomas cognitivos**

---

### **Introducción**

En la actualidad, los fármacos autorizados por el Ministerio de Sanidad y Consumo para el tratamiento de las demencias sólo están indicados para la enfermedad de Alzheimer y la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson (en vías de autorización, para la demencia con cuerpos de Lewy). Estos fármacos son la tacrina, el donepezilo, la rivastigmina, la galantamina y la memantina. Los cuatro primeros fármacos son inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa y están indicados para formas desde leves a moderadamente graves de la enfermedad de Alzheimer (GDS 3 a GDS 5). La rivastigmina también está indicada en las fases leves y moderadas de la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson idiopática. La memantina es un antagonista no competitivo del receptor del glutamato NMDA y está indicado en las fases moderadas y graves de la enfermedad de Alzheimer (GDS 5 a GDS 7).



Ninguno de los inhibidores de la acetilcolinesterasa ha demostrado retrasar la conversión del deterioro cognitivo leve a demencia en un plazo de tres años (1-3).

## Tratamientos

### *Tacrina*

La tacrina fue autorizada en 1996 para las formas leves y moderadas de la enfermedad de Alzheimer. Actualmente está en desuso por su hepatotoxicidad.

### *Donepezilo*

El donepezilo fue autorizado en 1998 para las formas desde leves a moderadamente graves de la enfermedad de Alzheimer (nivel de evidencia I) (4). Varios estudios han demostrado su eficacia en fases graves de la enfermedad de Alzheimer (nivel de evidencia I) (5, 6), aunque no está autorizada su utilización. El donepezilo es una piperidina que inhibe selectivamente y de modo reversible la acetilcolinesterasa. Tiene una vida media plasmática elevada y se administra una sola vez al día, preferiblemente por la mañana, para evitar el insomnio. El tratamiento se inicia con 5 mg/día y se aumenta a 10 mg/día a partir de la cuarta semana. Es efectivo y bien tolerado con ambas dosis. Existe una presentación dispersable con las mismas dosis.

La eficacia del donepezilo muestra beneficios cognitivos desde fases tempranas de la enfermedad de Alzheimer (nivel de evidencia I) (7), aunque no mejora el deterioro cognitivo leve. Ha mostrado eficacia cognitiva en estudios en demencia vascular (nivel de evidencia I) (8, 9), demencia asociada a la enfermedad de Parkinson y demencia con cuerpos de Lewy (nivel de evidencia II) (10), trastornos en los que no está autorizada su utilización.

El donepezilo no es aconsejable para los pacientes que presenten arritmias cardíacas o cuadros sincopales.

### *Rivastigmina*

La rivastigmina es un inhibidor pseudoirreversible de la acetilcolinesterasa, relativamente selectivo para esta enzima en el sistema nervioso central. También inhibe la butirilcolinesterasa a nivel periférico. Esta acción dual la diferencia de los otros fármacos del grupo. La rivastigmina se autorizó en el año 1998 para las formas desde leves a moderadamente graves de la enfermedad de Alzheimer a

# guía

dosis de entre 6 y 12 mg/día (nivel de evidencia I) (11, 12). Pese a no estar indicada en fases graves, varios estudios han demostrado su eficacia en fases avanzadas (nivel de evidencia I) (13). Hay estudios que demuestran su eficacia en la demencia con cuerpos de Lewy (nivel de evidencia I) (14) y en la demencia subcortical (nivel de evidencia II) (15), aunque no está aprobada su indicación. En la actualidad, la rivastigmina está indicada en la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson idiopática en fases leves y moderadas (nivel de evidencia I) (16). La rivastigmina ha sido eficaz en la función cognitiva en fases graves de la enfermedad de Alzheimer en estudios de extensión abiertos (nivel de evidencia II) (17).

Su administración oral se inicia con una dosis de 1,5 mg/12 horas, que se irá aumentando de forma escalonada para mejorar la tolerabilidad gastrointestinal. El escalado se realiza cada mes, pasando de 3 a 4,5 mg y, finalmente, 6 mg cada 12 horas. El tratamiento es eficaz en dosis de 6-12 mg/día. Actualmente se recomienda iniciar la prescripción en parches, aunque también se presenta en solución oral y en comprimidos. Los parches se comercializan en dos formatos: el de inicio (5 cm<sup>2</sup>), con 9 mg de rivastigmina, que liberan 4,6 mg en 24 horas, y el de mantenimiento (10 cm<sup>2</sup>), con 18 mg de rivastigmina, que liberan 9,5 mg en 24 horas. Esta forma de presentación permite una liberación continuada y sostenida del fármaco, una eficacia clínica similar a las otras formas de administración y una menor incidencia de efectos secundarios. Los parches favorecen el cumplimiento del tratamiento y son la forma preferida por los cuidadores (18-21).

La rivastigmina no es aconsejable en pacientes asmáticos o con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

## **Galantamina**

La galantamina se autorizó en el año 2000 para las formas desde leves a moderadamente graves de la enfermedad de Alzheimer, gracias a ensayos clínicos que demostraban su eficacia (nivel de evidencia I) (22). También se ha demostrado su utilidad en la demencia vascular probable y en la enfermedad de Alzheimer asociada a enfermedad vascular cerebral, tanto en el ámbito cognitivo como en el de las actividades de la vida diaria y los síntomas conductuales (niveles de evidencia I y II) (23-25). Este fármaco también ha mostrado ser eficaz en fases graves de la enfermedad de Alzheimer en estudios de extensión abiertos (nivel de evidencia I) (22).



La galantamina es un inhibidor competitivo y reversible de la acetilcolinesterasa. Además es un modulador alostérico de los receptores nicotínicos, efecto que podría aumentar la transmisión colinérgica y, en consecuencia, mejorar los síntomas cognitivos. Precisa una administración escalonada para reducir la intolerancia digestiva. Se inicia a dosis de 4 mg cada 12 horas, que se aumenta al mes a 8 mg y, posteriormente, 12 mg cada 12 horas. Es eficaz en dosis de 16-24 mg/día. El fármaco se presenta en solución oral y en comprimidos. Está disponible en cápsulas de liberación prolongada de 8, 16 y 24 mg. En este caso, se utiliza una cápsula al día, con un escalonado mensual.

Las cápsulas de liberación prolongada tienen una mayor tolerabilidad que la presentación clásica de comprimidos cada 12 horas, y disminuyen el insomnio como efecto secundario (niveles de evidencia I y II) (26, 27).

### ***Utilidad de los fármacos anticolinesterásicos***

No parece que existan diferencias significativas de eficacia entre los distintos inhibidores de la acetilcolinesterasa. Todos ellos retrasan el deterioro de la función cognitiva asociada a la enfermedad de Alzheimer (niveles de evidencia I y II) (28, 29). Su utilización viene determinada, entre otros factores, por los efectos secundarios derivados de su acción colinérgica y dependiente de la dosis (Tabla 1).

### ***Memantina***

La memantina se aprobó en el año 2003 para las formas moderadas y graves de la enfermedad de Alzheimer, a partir de estudios que mostraron un beneficio significativo en las áreas básicas de funcionalidad, cognición y estado global en pacientes ambulatorios (nivel de evidencia I) (30, 31). Estudios recientes han demostrado la eficacia y la seguridad de la memantina en la enfermedad de Alzheimer en fases leves y moderadas, con mejoría en la cognición, la conducta y el estado global, aunque al final del estudio (24 semanas) estos efectos no fueron significativos, resultado atribuido a la inexplicable respuesta a placebo en la última evaluación (nivel de evidencia I) (32, 33). Otros dos estudios han mostrado datos de eficacia en pacientes con demencia vascular leve y moderada, aunque su prescripción en estos casos no está autorizada (nivel de evidencia I) (34, 35).

La memantina es un antagonista no competitivo de los receptores de NMDA, de afinidad moderada, que se une de forma reversible a estos receptores, bloquea la entrada excesiva de calcio y disminuye así las altas concentraciones de glu-

TABLA 1. Efectos secundarios de los inhibidores de la acetilcolinesterasa.

<b>Efectos secundarios</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Digestivos:</b> náuseas, vómitos, diarreas, dolor abdominal, epigastralgia.</li> <li>– <b>Trastornos de la alimentación:</b> anorexia, pérdida de peso.</li> <li>– <b>Cardiacos:</b> bradicardia, bloqueo auriculoventricular, síncope.</li> <li>– <b>Trastornos neuropsiquiátricos:</b> insomnio, pesadillas, calambres musculares, astenia, depresión, ansiedad.</li> <li>– <b>Neurológicos:</b> empeoramiento de los trastornos extrapiramidales.</li> </ul>
<b>Contraindicaciones</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Enfermedades cardiacas:</b> bloqueo auriculoventricular, enfermedad del seno e insuficiencia cardiaca.</li> <li>– <b>Enfermedades de las vías urinarias:</b> síndrome prostático.</li> <li>– <b>Enfermedades respiratorias:</b> asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.</li> <li>– <b>Enfermedades digestivas:</b> ulcus gastroduodenal agudo, enfermedad hepática grave.</li> <li>– <b>Enfermedades oftálmicas:</b> glaucoma.</li> <li>– <b>Enfermedades renales:</b> insuficiencia renal.</li> </ul>
<b>Interacciones</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Colinomiméticos.</li> <li>– Fármacos con efectos de disminución de la frecuencia cardiaca (digoxina, betabloqueantes, bloqueantes canales del calcio y amiodarona).</li> <li>– Paroxetina, fluoxetina.</li> </ul>
<b>Recomendaciones especiales</b>	Vigilar la frecuencia cardiaca en pacientes con fármacos bradicardizantes por el efecto aditivo.

tamato causantes de la disfunción neuronal. Gracias a ello se produce una mejoría sintomática y un efecto neuroprotector con enlentecimiento de la progresión de la enfermedad. La medicación se inicia con dosis de 5 mg/día, con un escalonado semanal hasta llegar a dosis de 10 mg cada 12 horas. Posteriormente, se recomienda administrar una sola dosis diaria de 20 mg (36).

Los efectos adversos más frecuentes se muestran en la tabla, así como las interacciones farmacológicas (Tabla 2).

### **Tratamiento combinado: anticolinesterásico y memantina**

La memantina puede asociarse con un fármaco anticolinesterásico en los pacientes que se encuentren en un estadio de la enfermedad en que ambos fár-



TABLA 2. Efectos secundarios e interacciones farmacológicas de la memantina.

Efectos secundarios	Interacciones farmacológicas
<ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Digestivos:</b> náuseas, estreñimientos, diarreas.</li> <li>– <b>Trastornos neuropsiquiátricos:</b> trastornos del sueño, somnolencia.</li> <li>– <b>Neurológicos:</b> cefalea, cansancio, mareo.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Aumentan la acción:</b> L-dopa, agonistas dopaminérgicos, anticolinérgicos.</li> <li>– <b>Disminuyen la acción:</b> barbitúricos, antipsicóticos.</li> <li>– <b>Aumentan las concentraciones plasmáticas:</b> cimetidina, ranitidina, procainamida, quinidina, nicotina.</li> <li>– <b>Aumentan la excreción:</b> hidroclorotiazida.</li> <li>– <b>Evitar con:</b> amantadina.</li> </ul>

macos estén indicados, debido a que tienen mecanismos de acción diferentes y no presentan interacciones. En un estudio de asociación sobre pacientes en tratamiento estable con donepezilo se observó una mejoría significativamente mayor que la obtenida sólo con donepezilo en las áreas de funcionalidad, cognición y estado global (nivel de evidencia I) (37, 38).

## Precauciones

Los fármacos anticolinesterásicos deben utilizarse con precaución en los siguientes procesos:

- Alteraciones de la conducción cardiaca.
- Trastornos gastrointestinales.
- Asma o enfermedad pulmonar obstructiva.
- Hipertrofia prostática.
- Epilepsia.
- Trastornos de las vías urinarias distales (próstata, obstrucción del conducto urinario...).
- Administración de anestésicos (potenciación farmacológica durante la anestesia).

Los fármacos agonistas de los receptores de *N*-metil-D-aspartato (NMDA) deben utilizarse con precaución en los siguientes procesos:

- Epilepsia (riesgo de crisis).
- Insuficiencia renal (elevación de las concentraciones del fármaco).
- Administración de protectores gástricos (interacción farmacológica).
- Administración de diuréticos (interacción farmacológica).
- Administración de otros antagonistas del NMDA (amantadina, ketamina y dextrometorfano).
- Prostatismo (riesgo de retención urinaria).

## **Criterios de exclusión**

No deben recibir tratamiento con fármacos anticolinesterásicos los pacientes que presenten demencia secundaria a:

- Patología vascular cerebral.
- Otras patologías.

## **Criterios para la suspensión del tratamiento**

- Supuesta falta de eficacia por empeoramiento grave del paciente.
- Reacciones adversas graves.
- Presencia de patologías que contraindiquen la administración.

## **Aspectos prácticos en la clínica**

- Deben utilizarse dosis que hayan demostrado su efectividad.
- Se aconseja cambiar de fármaco anticolinesterásico si la evolución no es la esperada. Un punto de referencia podría ser la caída en el MMSE en más de 5 puntos en 12 meses, o si hay efectos adversos que obliguen a interrumpir el tratamiento.
- El tratamiento farmacológico debe retirarse cuando el deterioro sea grave y no se constate ningún beneficio.
- Es necesario evaluar la utilización de memantina por uso compasivo en fases leves de la enfermedad de Alzheimer si los anticolinesterásicos están contraindicados.
- La memantina sólo está indicada en fases moderadas y avanzadas de la enfermedad de Alzheimer.



## Criterios diagnósticos de los síntomas conductuales y psicológicos de la demencia

---

La evaluación de los trastornos conductuales puede realizarse con el NPI (Neuropsychiatry Inventory) o con la Alzheimer's Disease Assessment Scale Non-Cognitive Section.

Para los pacientes con sospecha clínica de depresión se recomienda utilizar la escala de Cornell.

## Criterios de indicación de los tratamientos de los síntomas conductuales y psicológicos

---

### Introducción

En la enfermedad de Alzheimer y otras demencias aparecen frecuentemente síntomas no cognitivos: los llamados síntomas conductuales y psicológicos de las demencias (SCPD), admitidos en la actualidad como parte esencial de esta enfermedad junto con el déficit cognitivo o funcional. Estas alteraciones conductuales constituyen un amplio grupo de manifestaciones, que pueden ser incluso el síntoma inicial de la enfermedad y representan un motivo muy importante de consulta en la práctica clínica diaria. Además ocasionan una sobrecarga considerable para el cuidador y mayor sufrimiento en el enfermo que los déficit cognitivos y, por lo tanto, empeoran la calidad de vida de ambos. En muchas ocasiones, son la causa del ingreso del paciente en una residencia geriátrica.

Hasta un 80% de los pacientes con deterioro cognitivo y demencia presentan síntomas conductuales y psicológicos. El reconocimiento y tratamiento de estas manifestaciones puede aliviar el sufrimiento del paciente y mejorar el bienestar del cuidador.

La base neurobiológica de los trastornos conductuales no sólo puede encontrarse en una lesión o degeneración focal de determinadas áreas corticales, sino que está relacionada con la disfunción de circuitos funcionales complejos, interconectados y entre los que se incluyen estructuras corticales y subcorticales. La fisiopatología y la etiología precisa de los síntomas neuropsiquiátricos que con-

curren en las demencias está todavía por definir con detalle, pero se acepta su presencia como inherente a la propia demencia.

## **Síntomas no cognitivos y gravedad de la demencia**

Los SCPD son variables a lo largo de la evolución de la enfermedad de Alzheimer. Para algunos autores, los SCPD son más frecuentes en los estadios iniciales, mientras que otros relacionan su frecuencia con la gravedad (niveles de evidencia I y II) (14, 16, 28, 39). La gravedad de los síntomas no cognitivos se relaciona directamente con la intensidad del deterioro cognitivo (nivel de evidencia I) (16) e inversamente con la puntuación global en el MMSE y las ideas delirantes de falsas identificaciones, la sintomatología depresiva y la puntuación total de los SCPD (pero no sobre ideas delirantes paranoides) (nivel de evidencia II) (15).

Hay otros elementos que condicionan la aparición de los SCPD, como los factores ambientales, la actitud del cuidador, la comorbilidad, los fármacos, etc. Es importante identificarlos y adoptar las medidas necesarias previas al tratamiento farmacológico. Los fármacos relacionados con la aparición de síntomas conductuales en la demencia se recogen en la tabla 3.

## **Tratamientos**

### ***Inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACE)***

Los SCPD pueden estar relacionados con el déficit colinérgico, por lo que los anticolinesterásicos podrían ser útiles en el control de algunos de ellos, como la apatía, la ansiedad, la disforia y la depresión. Su utilidad se demuestra sobre todo en la demencia con cuerpos de Lewy, la enfermedad de Alzheimer y la demencia vascular.

Todos los estudios con IACE publicados hasta el momento presentan importantes limitaciones, dado que su objetivo principal era valorar los aspectos cognitivos y funcionales y dejaban en segundo plano los trastornos de la conducta. Las escalas utilizadas en los diversos estudios no han sido homogéneas. En muchos de ellos, la aparición de los SCPD excluía al paciente del estudio. Por lo tanto, en la actualidad no existen trabajos que avalen estadísticamente la eficacia de los IACE en los SCPD. Aun teniendo en cuenta todo esto, la buena tolerabilidad



TABLA 3. Fármacos relacionados con los trastornos conductuales en demencias.

Familia de fármacos	Fármaco	Efectos adversos
Analgésico/antiinflamatorio	Ácido acetilsalicílico, indometacina, diclofenaco, naproxeno, sulindaco, tramadol, mórficos	Confusión, paranoia, delirios, trastornos emocionales, conducta hostil, hipomanía, alucinaciones, conducta atípica, depresión, ansiedad, somnolencia
Anticonvulsivos	Carbamazepina, primidona, fenitoína, etosuximida, ácido valproico, topiramato, oxcarbacepina	Acciones laxas, psicosis, somnolencia, agitación, confusión
Antidepresivos	Amitriptilina, imipramina, nortriptilina, trazodona	Delirios, trastornos mnemónicos, pensamiento ilógico, paranoia, trastornos del sueño, delirios paranoides, manía, hiperactividad
Antiparkinsonianos	Amantadina, bromocriptina, levodopa, apomorfina, agonistas dopaminérgicos	Agitación, delirios, paranoia, alucinaciones, insomnio, síntomas psicóticos
Benzodiacepinas	Diazepam, flurazepam, trazolam	Delirios, depresión, paranoia, efecto paradójico (mayor agitación, insomnio, etc.)
Cardiovasculares	Digoxina Metildopa Nadolol Propranolol Tiazidas Clonidina Reserpina	Delirios, depresión, astenia, paranoia, incoherencia Depresión, disprosexia Insomnio, tristeza Depresión, astenia, paranoia Alucinaciones Depresión Delirios, alucinaciones, depresión
Bloqueadores H <sub>2</sub>	Cimetidina, ranitidina	Agitación, confusión, insomnio, manía
Corticosteroides	Prednisona	Depresión, hipomanía, alucinaciones, paranoia
Hormonas tiroideas	–	Manía, depresión, psicosis
Antihistamínicos	–	Ansiedad, alucinaciones, delirio

y el efecto moderado para el tratamiento de algunos de los SCPD, así como el posible retraso del uso de neurolépticos, hacen recomendable su introducción precoz en pacientes con enfermedad de Alzheimer leve o moderada.

Se necesitan nuevos estudios sobre los efectos de los IACE en pacientes con SCPD bien definidos en los que se utilice la conducta como variable principal.

### **Donepezilo**

El donepezilo ha demostrado ser eficaz en el control de los síntomas conductuales y psicológicos referentes a la apatía, la ansiedad y la depresión a dosis de 5-10 mg/día (niveles de evidencia I y II) (40-44).

### **Rivastigmina**

La rivastigmina ha demostrado tener un efecto sobre los síntomas conductuales y psicológicos a dosis de 3-12 mg/día, sobre todo en relación con las alucinaciones, la agitación, la apatía, la irritabilidad, la conducta motora aberrante, los trastornos del apetito y el ritmo de sueño-vigilia (nivel de evidencia II) (39, 45).

### **Galantamina**

La galantamina ha demostrado ser eficaz para retrasar los síntomas conductuales a dosis de 12 y 24 mg/día, especialmente en casos de conducta motora aberrante, apatía, desinhibición y estrés del cuidador (nivel de evidencia II) (25, 44).

### ***Antagonistas del receptor NMDA (memantina)***

La memantina, a dosis de entre 10 y 20 mg/día, ha demostrado ser efectiva tanto en la prevención como en el control de los síntomas conductuales y psicológicos en pacientes con enfermedad de Alzheimer moderada o grave, según las puntuaciones de la escala NPI y de forma estadísticamente significativa, en casos de delirios, irritabilidad/labilidad, cambios de apetito/alimentación y, especialmente, agitación/agresividad (niveles de evidencia I y II) (30, 37, 46-50).

### ***Antipsicóticos***

Los neurolépticos convencionales son los fármacos que más se han utilizado para el tratamiento de los síntomas conductuales y psicológicos. El mecanismo de acción se basa en el bloqueo de los receptores dopaminérgicos y el aumen-



to de la dopamina en el sistema nervioso central, fundamentalmente en los ganglios de la base y el sistema límbico. La mayoría de los pacientes tratados con antipsicóticos experimentan efectos secundarios, como acatisia, parkinsonismo, discinesia tardía, sedación, hipotensión postural, riesgo de caídas y alteraciones de la conducción cardíaca (Tabla 4). Los trastornos psicóticos, los comportamientos violentos y la hostilidad son los síntomas que mejor responden a estos fármacos.

### Haloperidol

El haloperidol es más efectivo en el control de los SCPD, hasta un 26% superior al placebo, a dosis de 2-3 mg/día, aunque produce numerosos efectos adversos (nivel de evidencia I) (51). El empleo continuado de haloperidol durante más de seis semanas empeora el deterioro cognitivo. En la actualidad sólo está indicado para la agresividad, y de forma limitada (nivel de evidencia I) (52).

### Risperidona

La risperidona es un antagonista monoaminérgico selectivo que tiene una gran afinidad por los receptores 5-HT<sub>2</sub> y D<sub>2</sub>, y no por los receptores colinérgicos. Se absorbe bien por vía oral y alcanza concentraciones plasmáticas máximas al cabo de 1-2 horas. Ha demostrado buenos resultados en el control de los síntomas conductuales y psicológicos a dosis medias de 1,1 mg/día (nivel de evidencia I) (53). Dosis superiores a 2 mg se asocian a la aparición de síntomas extrapiramidales y no mejoran el control de los síntomas. El empleo de este fármaco debería realizarse por periodos cortos de tiempo. Se aconseja no superar las 12 semanas.

Monoterapias a corto plazo con olanzapina, haloperidol o risperidona producen una mejoría significativamente mayor, sobre todo en síntomas como la agresividad activa, pasiva y verbal, el comportamiento manipulativo-ruidoso y los delirios-alucinaciones (nivel de evidencia III) (54).

A dosis de 1 mg/día, la risperidona mejora significativamente los síntomas psicóticos y la conducta agresiva en ancianos dementes ingresados en residencias, sin provocar de forma significativa más efectos extrapiramidales que el placebo (nivel de evidencia I) (55); aunque dosis medias de menos de 0,95 mg/día también mejoran significativamente la agresividad, la agitación y los síntomas psicóticos (nivel de evidencia I) (56).

TABLA 4. Efectos secundarios de los antipsicóticos.

Fármaco	Hipotensión ortostática	Efecto anticolinérgico	Sintomatología extrapiramidal	Potencia	Sedación	Elevación prolactina	Prolongación QT
Haloperidol	+	+	+++	+++	+	++	+
Tiordacina	++	+++	++	++	+++	±	±
Clozapina	+++	+++	+	+	++	±	+
Risperidona	++	+	++	+++	+	++	±
Olanzapina	++++	+++	+	+	+	±	±
Quetiapina	+	++	±	+	++	±	±
Ziprasidona	±	±	±	+	±	±	+
Aripiprazol	±	±	±	+	±	±	±

±: raramente significativo o sólo a dosis altas, +: gravedad o frecuencia media o baja a dosis habituales, ++: gravedad o frecuencia moderada, +++: clínicamente significativo en rango de dosis.



## Olanzapina

La olanzapina es un derivado tienobenzodiazepínico con afinidad por varios receptores. Se muestra como un potente agonista de los receptores  $D_2$  y alcanza una concentración plasmática máxima en cinco horas. Ha demostrado ser eficaz a dosis de 5-10 mg/día para el control de SCPD como la agitación, las alucinaciones y la agresión, ayudando a reducir el estrés del cuidador (nivel de evidencia II) (57). Dosis superiores a 10 mg no han mostrado una mayor eficacia y aumentan los efectos secundarios, fundamentalmente la somnolencia, las caídas y el aumento del umbral convulsivo. Diversos autores han observado mejoría clínica de la ansiedad y las alucinaciones, sin incremento de la somnolencia, con dosis de 5 mg (nivel de evidencia II) (58, 59). También es eficaz y segura mediante administración intramuscular, a dosis de 2,5-5 mg, en los episodios de agitación de instauración aguda, eficacia que se mantiene a las 24 horas (nivel de evidencia II) (60).

## Quetiapina

La quetiapina es un fármaco antipsicótico con pocos efectos extrapiramidales. Ha mostrado buena tolerabilidad y seguridad en ancianos con psicosis de otra etiología por su ausencia de efectos anticolinérgicos. Dosis de entre 25 y 200 mg/día han resultado más eficaces que el placebo para el control de la agitación sin afectar las funciones cognitivas (nivel de evidencia II) (61). Como efectos secundarios más importantes se destaca la somnolencia, los mareos y la hipotensión postural (nivel de evidencia I) (62). La dosis media idónea son 100 mg/día para el control de los síntomas psicóticos. El empleo de este fármaco debería realizarse por periodos cortos de tiempo.

## Amisulprida

Este antipsicótico presenta afinidad por los receptores dopaminérgicos  $D_2$  y  $D_3$ . Su mayor selectividad por las estructuras límbicas y del hipocampo que por las estructuras estriatales supone una baja propensión a inducir efectos extrapiramidales (nivel de evidencia I) (63). La utilización a dosis de 50-200 mg/día parece mejorar la sintomatología negativa conductual en la enfermedad de Alzheimer.

## Ziprasidona

Actúa básicamente bloqueando los receptores dopaminérgicos  $D_2$ , con una afinidad ocho veces mayor sobre los serotoninérgicos  $5-HT_{2A}$  y  $5-HT_{1A}$  (inhibe la

# guía

recaptación de serotonina y noradrenalina). Tiene, por tanto, un perfil similar a la risperidona, pero su capacidad agonista 5-HT<sub>1A</sub> lo dota de cierto poder ansiolítico y antidepresivo. Se ha utilizado con eficacia y seguridad en pacientes ancianos. Al igual que la olanzapina, ofrece una presentación parenteral. En la ficha técnica se indica su uso para el tratamiento de la esquizofrenia y los episodios maníacos o mixtos de gravedad moderada asociados con el trastorno bipolar.

En la actualidad existe una gran controversia acerca de la posibilidad de que los pacientes con enfermedad de Alzheimer tratados con antipsicóticos atípicos tengan mayor riesgo de ictus y muerte. En un metaanálisis de 15 ensayos clínicos en los que se distribuyeron aleatoriamente 3.353 pacientes que recibieron un fármaco (risperidona, olanzapina, quetiapina y aripiprazol) y 1.757 a los que se administró placebo, de 0-12 semanas de duración, hubo más muertes entre los que recibieron tratamiento, 3,5% frente a 2,3%, que los que recibieron placebo, sin que el exceso de mortalidad se examinara de forma individual en cada ensayo. En otro estudio comparativo entre antipsicóticos típicos y atípicos se observó una mayor mortalidad de pacientes tratados con antipsicóticos típicos (nivel de evidencia II) (64).

La risperidona es el único fármaco con indicación aprobada para el tratamiento de los SCPD por la Agencia Española del Medicamento, que establece que la indicación del fármaco se restringe al tratamiento de los cuadros de agresividad grave o los síntomas psicóticos graves que no hayan respondido a medidas no farmacológicas. La duración del tratamiento será lo más breve posible y es imprescindible valorar su necesidad, sobre todo en pacientes con antecedentes de enfermedad vascular cerebral.

## **Antidepresivos**

La sintomatología depresiva es frecuente en los pacientes con demencia, sobre todo en aquellos que se encuentran en las fases iniciales de la enfermedad de Alzheimer. Las cifras sobre depresión son muy variables, desde el 0% hasta el 80%, con cálculos de depresión mayor entre el 5% y el 15%. La depresión se ha relacionado con las pérdidas neuronales del locus coeruleus y de los núcleos del rafe que provocan una disminución, respectivamente, de noradrenalina y serotonina cortical en la corteza cerebral. Los síntomas más frecuentes son la apatía, la pérdida de apetito, el insomnio, la inquietud, los trastornos de la memoria y la



alteración de la concentración. Para el diagnóstico de depresión existe una gran variedad de escalas clínicas, utilizadas para su valoración y seguimiento en pacientes con demencia. En nuestro medio se recomienda la escala de Cornell (65).

Hay que tener en cuenta que algunos de los síntomas neuropsiquiátricos de la enfermedad de Alzheimer, entre ellos la depresión, pueden mejorar conjuntamente con el déficit cognitivo al instaurar el tratamiento con IACE. En caso de que esto no ocurra, se debe recurrir a un tratamiento específico de la depresión.

### **Antidepresivos tricíclicos**

Son efectivos en el 60-70% de los enfermos depresivos en general, sobre todo en la depresión mayor. En el tratamiento de las demencias quedan limitados por los efectos anticolinérgicos, la cardiotoxicidad y la hipotensión ortostática. No son aconsejables en ancianos ni en la demencia en general.

### **Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)**

En la práctica clínica diaria se utilizan exclusivamente en los pacientes en los que ha fracasado el tratamiento con tricíclicos. No tienen indicación en las demencias y presentan limitaciones importantes por sus interacciones con la tiramina. Además pueden provocar hipotensión ortostática, taquicardia, cefalea, insomnio, agitación e irritabilidad.

### **Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS)**

Son los fármacos de elección en el tratamiento farmacológico de la sintomatología depresiva. No existen datos clínicos que sustenten la elección de un determinado fármaco y, por lo tanto, suelen elegirse en función de las enfermedades concomitantes y de sus tratamientos.

**TRAZODONA:** se utiliza a dosis de 50-200 mg/día, sobre todo por su efecto sedante y en el control del insomnio y la ansiedad (nivel de evidencia II, grado de recomendación B).

**FLUOXETINA:** se emplea por su efecto estimulante, a dosis de 20 mg/día. En algunos pacientes puede desarrollarse una ligera acción extrapiramidal y un efecto anoréxico.

# guía

**PAROXETINA:** se administra a dosis de 20 mg/día. Presenta un ligero efecto anti-colinérgico y puede aparecer una ligera acción extrapiramidal.

**FLUVOXAMINA:** utilizada a dosis de 50-150 mg/día, presenta un ligero perfil sedante y está recomendada en los estados de impulsividad.

**SERTRALINA:** se utiliza a dosis de 50-200 mg/día.

**CITALOPRAM:** se utiliza a dosis de 20-40 mg/día.

**ESCITALOPRAM:** se utiliza a dosis de 10-30 mg/día.

## Antidepresivos de acción dual

**VENLAFAXINA:** se emplea a dosis de 75-150 mg/día. Se ha utilizado en pacientes con depresión y demencia.

**MIRTAZAPINA:** se administra a dosis de 7,5-30 mg/día. Por su perfil sedante, es útil en los casos de insomnio y se ha utilizado en pacientes con depresión y demencia.

**DULOXETINA:** se utiliza a dosis de 60-90 mg/día. Se le atribuye un efecto sobre el dolor. Ha sido utilizada en pacientes con depresión geriátrica.

Los fármacos antidepresivos pueden presentar interacciones con otros medicamentos que habitualmente se utilizan en las patologías propias de edades avanzadas, como los antihipertensivos, los betabloqueantes (los ISRS potencian el propranolol), los antagonistas del calcio (pueden inactivar los efectos antidepresivos de la fluoxetina y la fluvoxamina). La teofilina debe utilizarse con precaución con la fluvoxamina. En general, debe vigilarse la administración de anticoagulantes orales, al igual que los niveles de glucemia en pacientes diabéticos tratados con antidiabéticos orales y/o insulina, cuando se emplean los ISRS.

Varias revisiones sobre el tratamiento con antidepresivos en pacientes con demencia han llegado a la conclusión de que no existe evidencia suficiente sobre su eficacia (nivel de evidencia I) (66). Los estudios existentes presentan importantes problemas metodológicos: los criterios utilizados no están bien definidos, las escalas no son valorables ni comparables, el tamaño de la muestra suele ser escaso, y, por tanto, son necesarios estudios bien diseñados.



## Ansiofíticos

Las manifestaciones de ansiedad son muy frecuentes en las demencias y se pueden presentar a través de diversas formas: fobia social o específica, sintomatología obsesiva compulsiva, estrés agudo o trastornos de ansiedad generalizada. En ocasiones, la ansiedad puede haber sido inducida por los diversos medicamentos utilizados en las enfermedades que acompañan a la demencia. Se recomienda realizar el tratamiento de la ansiedad cuando ésta es estresante para el paciente o sus cuidadores, cuando es peligrosa para el paciente o para otras personas, o cuando interfiere con las actividades básicas (higiene), la socialización y la calidad de vida.

El tratamiento farmacológico se realiza con benzodiacepinas, ISRS (paroxetina, sertralina, citalopram, escitalopram, trazodona), buspirona, o betabloqueantes (propranolol, naldodol y pindolol).

Los ansiolíticos pueden ser de acción corta, intermedia o larga.

### DE ACCIÓN CORTA

**MIDAZOLAM:** en dosis de 7,5 mg/día, generalmente como inductor del sueño.

**TRIAZOLAM:** en dosis de 0,125-0,25 mg/día, generalmente como inductor del sueño.

### DE ACCIÓN INTERMEDIA

**ALPRAZOLAM:** en dosis de 0,25-0,5 mg/día.

**LORAZEPAM:** en dosis de 1-2 mg/día.

**CLONAZEPAM:** en dosis de 0,5-1,5 mg/día.

**OXAZEPAM:** en dosis de 10-30 mg/día.

**HALAZEPAM:** en dosis de 20-40 mg/día.

**CLORAZEPATO:** en dosis de 7,5-15 mg/día.

**LOPRAZOLAM:** en dosis de 0,5-2 mg/día, generalmente como inductor del sueño.

**BROMAZEPAM:** en dosis de 1,5-9 mg/día.

## DE ACCIÓN LARGA

**CLORDIACEPÓXIDO:** en dosis de 5-20 mg/día, se utiliza también en el síndrome de privación alcohólica.

**DIAZEPAM:** en dosis de 2-10 mg/día, tiene marcados efectos ansiolíticos y propiedades hipnóticas.

**FLURAZEPAM:** en dosis de 15-30 mg/día, generalmente como inductor del sueño.

Las benzodiazepinas provocan efectos secundarios que deben ser evaluados minuciosamente, ya que reducen la capacidad para realizar movimientos coordinados y, por tanto, aumentan el riesgo de caídas, amnesia anterógrada, somnolencia, hipotonía, astenia, apatía, obnubilación, nerviosismo, pesadillas y depresión respiratoria.

Otros fármacos con efectos ansiolíticos son los ISRS (paroxetina, sertralina, citalopram, escitalopram, trazodona), la buspirona (que se utiliza a dosis de 20-30 mg/día), los betabloqueantes (propranolol, nalodol y pindolol), los estabilizadores del ánimo (gabapentina y lamotrigina) y los neurolepticos (risperidona, olanzapina y ziprasidona).

## Estabilizadores del humor

Los antiepilepticos se han investigado para el tratamiento de los síntomas de difícil control, como la desinhibición, la labilidad emocional, los episodios de agresión física perseverante, la sexualidad inapropiada y el control de impulsos. La utilización de este tipo de fármacos en el control de los SCPD estaría justificada por la constatación de una disminución del GABA y la serotonina en pacientes con demencia. Se deben utilizar como alternativa a los neurolepticos (nivel de evidencia III) (67).

## CARBAMAZEPINA

No hay evidencia significativa para recomendar su uso para los SCPD (nivel de evidencia II) (68) y debe emplearse con precaución y como alternativa a los antipsicóticos. Algunos autores la han utilizado en el control de la agitación grave, la impulsividad y la agresividad (niveles de evidencia II y III) (69-71). La dosis aconsejable es 300 mg/día. Es conveniente comenzar con 50 ó 100 mg y aumentar progresivamente cada semana. Las concentraciones plasmáticas no se



correlacionan con su efecto terapéutico. Presenta importantes efectos adversos, como sedación, ataxia, hiponatremia, toxicidad medular y hepática, entre otros, y numerosas interacciones farmacológicas.

### **VALPROATO SÓDICO**

No hay evidencia significativa para recomendar su uso para los SCPD (nivel de evidencia II) (68), aunque algunos autores han observado su utilidad como estabilizador del ánimo y de la agitación (niveles de evidencia II y III) (72, 73). Presenta un mejor perfil de tolerabilidad y menos interacciones farmacológicas que la carbamazepina. Las dosis recomendadas oscilan entre 750 y 1.250 mg/día. Debe iniciarse con dosis de 125 mg/día y aumentarse 125 mg cada 3-5 días. Precisa el control de las concentraciones séricas del fármaco. Entre los efectos secundarios destacan las molestias gastrointestinales, el aumento de peso, la sedación, la alteración de la función hepática, la alopecia y la leucopenia transitoria.

### **GABAPENTINA**

No hay evidencia significativa para recomendar su uso para los SCPD, aunque algunos autores la recomiendan para el control de la agitación y el insomnio (nivel de evidencia III) (74). Puede ser eficaz y presentar mejor perfil de seguridad que los otros antiepilépticos mencionados.

### **Otros síntomas no cognitivos**

Hay una serie de trastornos de conducta que no pueden incluirse en alguno de los grupos anteriores. Su presencia da lugar a una sobrecarga en los familiares, los cuidadores y los profesionales que atienden a los pacientes con demencia.

### **INCONTINENCIA URINARIA**

La incontinencia urinaria se observa entre el 26% y el 40% de los pacientes con demencia. Su presentación tiene importancia pronóstica, ya que un 47% de los pacientes fallece en los 30 meses siguientes a la aparición de este trastorno (nivel de evidencia IV) (75).

### **TRASTORNOS DE LA CONDUCTA ALIMENTARIA**

Los trastornos de la conducta alimentaria son frecuentes, en lo que se refiere tanto a un aumento como a una disminución del consumo de alimentos, o bien en la elección de éstos y en el modo de comer (nivel de evidencia IV) (76).

# guía

Para la anorexia se recomienda la ciproheptadina y el acetato de megestrol; para la pérdida de peso, la mirtazapina; y para la bulimia, la fluoxetina.

## TRASTORNOS EN LA CONDUCTA SEXUAL

Para la hiperactividad sexual se recomiendan los ISRS y la gabapentina. Como tratamiento hormonal, el acetato de ciproterona.

## TRASTORNOS DEL SUEÑO

Aunque no hay evidencia significativa para recomendar su uso para controlar los trastornos del sueño, la trazodona puede ser útil por su capacidad sedante.

## DOLOR

Aunque no hay evidencia significativa para recomendar su uso para el control del dolor, se recomiendan la venlafaxina y la duloxetina.

## Bibliografía

---

1. Petersen RC, Thomas R, Grundman M, Bennett D, Doody R, Ferris S, et al. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med* 2005; 352: 2379-2388.
2. Feldman HH, Ferris S, Winblad B, Sfikas N, Mancione L, He Y, et al. Effect of rivastigmine on delay to diagnosis of Alzheimer's disease from mild cognitive impairment: The inDDEX study. *Lancet Neurology* 2007; 6: 501-512.
3. Winblad B, Gauthier S, Scinto L, Feldman H, Wilcock GK, Truyen L, et al.; GAL-INT-11/18 Study Group. Safety and efficacy of glantamine in subjects with mild cognitive impairment. *Neurology* 2008; 70: 2024-2035.
4. Rogers SL, Farlow MR, Doody RS, Mohs R, Friedhoff LT. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. Donepezil Study Group. *Neurology* 1998; 50:136-145.
5. Black SE, Boody R, Li H, McRae T, Jambor KM, Xu Y, et al. Donepezil preserves cognition and global function in patients with severe Alzheimer disease. *Neurology* 2007; 69: 459-469.
6. Winblad B, Kilander L, Eriksson S, Minthon L, Båtsman S, Wetterholm AL, et al.; Severe Alzheimer's Disease Study Group. Donepezil in patients with



- severe Alzheimer's disease: double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *Lancet* 2006; 367:1057-1065.
7. Seltzer B, Zolnouri P, Nunez M, Goldman R, Kumar D, Ieni J, et al.; Donepezil "402" Study Group. Efficacy of donepezil in early-stage Alzheimer's disease: A randomized placebo-controlled trial. *Arch Neurol* 2004; 61: 1852-1856.
  8. Wilkinson D, Doody R, Helme R, Taubman K, Mintzer J, Kertesz A, et al.; Donepezil 308 Study Group. Donepezil in vascular dementia. A randomized, placebo-controlled study. *Neurology* 2003; 61: 479-486.
  9. Black S, Román G, Geldmacher P, 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: 2323-2332.
  10. Thomas AJ, Burn DJ, Rowan EN, Littlewood E, Newby J, Cousins D, et al. A comparison of the efficacy of donepezil in Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005; 20: 938-944.
  11. Rosler M, Anand R, Cicin-Sain A, Gauthier S, Agid Y, Dal-Bianco P, et al. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trial. *BMJ* 1999; 318: 633-638.
  12. Farlow M, Anand R, Messina J Jr, Hartman R, Veach J. A 52-week study of the efficacy of rivastigmine in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. *Eur Neurol* 2000; 44: 236-241.
  13. Bullock R, Moulais R, Steinwachs KC, et al. Effects of rivastigmine on behavioral symptoms in nursing home patients with Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatric* 2001; 13: 242.
  14. McKeith I, Del Ser T, Spano PF, 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: 2031-1036.
  15. Moretti R, Torre P, Antonello RM, Cazzato G, Bava A. Rivastigmine in subcortical vascular dementia: a open 22-month study. *J Neurol Sci* 2002; 203:141-146.
  16. Emre M, Aarsland D, Albanese A, Byrne EJ, Deuschl G, De Deyn PP, et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *New Engl J Med* 2004; 351: 2509-2518.
  17. Farlow MR, Lilly ML, ENA713B352 Study Group. Rivastigmine: an open-label, observational study of safety and effectiveness in treating patients with Alzheimer's disease for up to 5 years. *BMC Geriatr* 2005; 5: 3.

18. Cummings J, Lefèvre G, Small G, Appel-Dingemanse S. Pharmacokinetic rationale for the rivastigmine patch. *Neurology* 2007;69(Suppl 1):S10-3.
19. Blesa R, Ballard C, Orgogozo JM, Lane R, Thomas SK. Caregiver preference for rivastigmine patches versus capsules for the treatment of Alzheimer disease. *Neurology* 2007;69(Suppl 1):S23-8.
20. Winblad B, Grossberg G, Frölich L, Farlow M, Zechner S, Nagel J, et al. IDEAL: a 6-month, double-blind, placebo-controlled study of the first skin patch for Alzheimer disease. *Neurology* 2007;69(Suppl 1):S14-22.
21. Chan AL, Chien YW, Jin Lin S. Transdermal delivery of treatment for Alzheimer's disease: development, clinical performance and future prospects. *Drugs Aging* 2008;25:761-75.
22. Raskind MA, Peskind ER, Wessel T, Yuan W. Galantamine in AD: A 6-month randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension. The Galantamine USA-1 Study Group. *Neurology* 2000; 54: 2261-2268.
23. Erkinjuntti T, Kurz A, Gauthier 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* 2002; 359: 1283-1290.
24. Bullock R, Erkinjuntti T, Lilienfeld S; GAL-INT-6 Study Group. Management of patients with Alzheimer's disease plus cerebrovascular disease: 12-month treatment with galantamine. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004; 17: 29-34.
25. Patterson CE, Passmore AP, Crawford VL. A 6-month open-label study of the effectiveness and tolerability of Galantamine in patients with Alzheimer's disease. *Int J Clin Pract* 2004; 58: 144-148.
26. Brodaty H, Corey-Bloom J, Potocnik FC, Truyen L, Gold M, Damaraju CR. Galantamine prolonged-release formulation in the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005; 20: 120-132.
27. Stahl SM, Markowitz JS, Papadopoulos G, Sadik K. Examination of nighttime sleep-related problems during double-blind, placebo-controlled trials of galantamine in patients with Alzheimer's disease. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 517-524.
28. López-Pousa S, Turon-Estrada A, Garre-Olmo J, Pericot-Nierga I, Lozano-Gallego M, Vilalta-Franch M, et al. Differential efficacy of treatment with acetylcholinesterase inhibitors in patients with mild to moderate Alzheimer's disease over a 6-month period. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005; 19: 189-195.



29. Wilkinson DG, Passmore AP, Bullock R, Hopker SW, Smith R, Potocnik FC, et al. A multinational, randomised, 12-week, comparative study of donepezil and rivastigmine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Int J Clin Pract* 2002; 56: 441-446.
30. Reisberg B, Doody R, Stoffler A. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 1333-1341.
31. Winblad B, Jones RW, Wirth Y, Stöffler A, Möbius HJ. Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; 24: 138-145.
32. Bakchine S, Loft H. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled 6-month study. *A Alzheimer Dis* 2008; 13: 97-107.
33. Peskind ER, Potkin SG, Pomara N, Ott BR, Graham SM, Olin JT, et al. Memantine treatment in mild to moderate Alzheimer disease: a 24-week randomized, controlled trial. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; 14: 704-715.
34. Wilcock G, Mobius HJ, Stoffler A. A double-blind, placebo-controlled multicenter study of memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM500). *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17: 297-305.
35. Orgogozo JM, Rigaud AS, Stoffler A. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: a randomized, placebo-controlled trial (MMM 300). *Stroke* 2002; 33: 1834-1839.
36. Grossberg GT, Manes F, Allegri R, Gutiérrez Robledo LM, Gloger S, Xie L, et al. A multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of memantine extended-release capsule in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. CXXXIII Reunión Anual de la Academia Americana de Neurología. 23 de septiembre de 2008, segunda sesión de pósters.
37. Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonald S, Gergel I; Memantine Study Group. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 317-324.
38. Raina P, Santaguida P, Ismaila A. Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2008; 148: 379-397.
39. Aupperle PM, Koumaras B, Chen M, Rabinowicz A, Mirski D. Long-term effects of rivastigmine treatment on neuropsychiatric and behavioral disturbances in nursing home residents with moderate to severe Alzheimer's dis-

- ease: results of a 52-week open label study. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 1605-1612.
40. Gauthier S, Feldman J, Hecker J, Vellas B, Ames D, Subbiah P, et al.; Donepezil MSAD Study Investigators Group. Efficacy of donepezil on behavioural symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer´s disease. *Int Psychogeriatr* 2002; 14: 389-404.
  41. Feldman H, Gauthier S, Hecher J, Vellas B, Subbiah P, Whalen E; Donepezil MSAD Study Investigators Group. A 24 week, randomised, double blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer´s disease. *Neurology*. 2001; 57: 613-620.
  42. Holmes C, Wilkinson D, Dean C, Vethanayagam S, Olivieri S, Langley A, et al. The efficacy of donepezil in the treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Neurology* 2004; 63: 214-219.
  43. Howard RJ, Juszcak E, Ballard CG, Bentham P, Brown RG, Bullock R, et al.; CALM-AD Trial Group. Donepezil for the treatment of agitation in Alzheimer's disease. *NEJM* 2007; 357: 1382-1392.
  44. Cummings JL, Schneider L, Tariot PN, Kershaw PR, Yuan W. Reduction of behavioural disturbance and caregiver distress by galantamine in patients with Alzheimer´s disease. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 532-538.
  45. Cummings JL, Koumaras B, Chen M, Mirski D; Rivastigmine Nursing Home Study Team. Effects of rivastigmine treatment on neuropsychiatric and behavioural disturbances of nursing home residents with moderate to severe probable Alzheimer's disease: a 26-week, multicenter, open-label study. *Am J Geriatr Pharmacother* 2005; 3: 137-148.
  46. Cummings JL, McRae T, Zhang R. Effects of donepezil on neuropsychiatric symptoms in patients with dementia and severe behavioral disorders. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14:605-612.
  47. Gauthier S, Wirth Y, Mobius HJ. Effects of memantine on behavioral symptoms in Alzheimer's disease patients: an analysis of the Neuropsychiatric Inventory (NPI) data of two randomised, controlled studies. *Int J Geriatr Psychiatr* 2005; 20: 459-464.
  48. Gauthier S, Loft H, Cummings J. Improvement in behavioural symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer´s disease by memantine: a pooled data analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008; 23: 537-545.
  49. Wilcock GK, Ballard CG, Cooper JA, Loft H. Memantine for agitation/aggression and psychosis in moderately severe to severe Alzheimer's disease: a pooled analysis of 3 studies. *J Clin Psychiatry*. 2008; 69: 341-348.



50. Cummings JL, Schneider E, Tariot PN. Behavioral effects of memantine in Alzheimer disease patients receiving donepezil treatment. *Neurology* 2006; 67: 57-63.
51. Devanand DP, Marder K, Michaels KS, Sackeim HA, Bell K, Sullivan MA, et al. A randomized, placebo-controlled dose-comparison trial of haloperidol for psychosis and disruptive behaviors in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*. 1998; 155: 1512-1520.
52. Lonergan E, Luxenberg J, Colford J. Haloperidol para la agitación en la demencia (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.). Fecha de la modificación más reciente: 30 de agosto de 2002. Fecha de la modificación significativa más reciente: 27 de febrero de 2002.
53. De Deyn PP, Rabheru K, Rasmussen A, Bocksberger JP, Dautzenberg PL, Eriksson S, Lawlor BA. A randomized trial of risperidone, placebo, and haloperidol for behavioral symptoms of dementia. *Neurology* 1999; 53: 946-955.
54. Edell WS, Tunis SL. Antipsychotic treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia in geropsychiatric inpatients. *J Geriatr Psychiatry* 2001; 9: 289-297.
55. Katz IR, Jeste DV, Mintzer JE, Clyde C, Napolitano J, Brecher M. Comparison of risperidone and placebo for psychosis and behavioural disturbances associated with dementia: a randomised, double-blind trial. Risperidone Study Group. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 107-115.
56. Brodaly H, Ames D, Snowdon J, Woodward M, Kirwan J, Clasnette R, et al. A randomised placebo-controlled trial of risperidone for the treatment of aggression, agitation, and psychosis of dementia. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 134-143.
57. Street J, Scott Clark W, Gannon KS, Cummings JL, Bymaster FP, Tamura RN, et al. Olanzapine treatment of psychotic and behavioural symptoms in patients with Alzheimer disease in nursing care facilities. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 968-976.
58. Mintzer J, Faison W, Street JS, Sutton WK, Breier A. Olanzapine in the treatment of anxiety symptoms due to Alzheimer's disease: a post hoc analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001; 16: S71-77.

59. Kinon B, Targum S, Basson B, Johnson SE, Stauffer VL. Olanzapine in the management of behavioural disturbances and/or psychosis in demented nursing home patients. *J Amer Geriatr Soc* 2000; 48: 48.
60. Meehan KM, Wang H, David SR, Nisivoccia JR, Jones B, Beasley CM, et al. Comparison of rapidly acting intramuscular olanzapine, lorazepam, and placebo: a double blind, randomized study in acutely agitated patients with dementia. *Neuropsychopharmacology* 2002; 26: 494-504.
61. Tariot PN, Salzman C, Yeung PP, Pultz J, Rak IW. Long-term use of quetiapine in elderly patients with psychotic disorders. *Clin Ther* 2000; 22: 1668-1684.
62. Tariot PN, Schneider L, Katz IR, Mintzer JE, Street J, Copenhaver M, et al. Quetiapine treatment of psychosis associated with dementia: a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Am J Geriatr Psychiatry*.2006; 14: 767-776.
63. Leucht S. Amisulpiride a selective dopamine antagonist and atypical antipsychotic: results of a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004 (supl 1): 15-20.
64. Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J, Fischer MA, Mogun H, Solomon DH, et al. Risk of death in elderly users of conventional vs atypical antipsychotic medications. *N Engl J Med*. 2005; 353: 2335-2341.
65. Pujol J, de Azpiazu P, Salamero M, Cuevas R. Depressive symptoms in dementia. The Cornell scale: validation of spanish version. *Rev Neurol* 2001; 33: 397-398.
66. Bains J, Birks JS, Denning TR. The efficacy of antidepressants in the treatment of depression in dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002; (4): CD003944.
67. Tariot PN, Jakimovich JJ, Erb R, Cox C, Lanning B, Irvine C, et al. Withdrawal from controlled carbamazepine treatment in patients with dementia. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 684-689.
68. Sink KM, Holden KF, Yaffe K. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: a review of the evidence. *JAMA* 2005; 293: 596.
69. Grossman FA. Review of anticonvulsants in treating agitated demented elderly patients. *Pharmacotherapy* 1998;18: 600-606.
70. Tariot PN, Erb R, Podgorski CA, Cox C, Pattel S, Jakimowich L, et al. Efficacy and tolerability of carbamazepine for agitation and aggression in dementia. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 54-61.



71. Olin JT, Fox LS, Pawluczyk S, Taggart NA, Schneider LS. A pilot randomised trial of carbamazepine for behavioural symptoms in treatment-resistant outpatients with Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2001; 9: 400.
72. Lonergan ET, Cameron M, Luxenberg J. Valproato para la agitación en la demencia (revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 2. Oxford: Update software Ltd. Disponible en: [www.update-software.com](http://www.update-software.com).
73. Tariot PN, Raman MD, Jakimovich L, Schneider L, Porsteinsson A, Thomas R, et al. Dipalproex sodium in nursing home residents with possible or probable Alzheimer disease complicated by agitation. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005; 13: 942-949.
74. Herrmann N, Lanctot K, Myszak M. Effectiveness of gabapentine for treatment of behavioural disorders in dementia. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 90.
75. Fairburn CG, Hope RA. Changes in behaviour in dementia: A neglected research area. *Br J Psychiatry* 1998; 152: 406-407.
76. Morris ChH, Hope RA, Fairburn ChG. Eating habit in dementia. A descriptive study. *B J Psychiatry* 1989; 154: 801-806.

**ANEXO.** Recomendaciones en el tratamiento de los síntomas conductuales y psicológicos en las demencias.

Grupo genérico	Fármaco	Dosis recomendada	Síntomas diana	Nivel de evidencia Grado de recomendación
<b>Antipsicóticos</b>				
Típicos (convencionales)	Haloperidol	1 mg (0,5-3 mg)	Psicosis (delirio, alucinaciones), hostilidad, agitación, agresión, comportamiento violento,	Los únicos fármacos autorizados son el haloperidol y la risperidona. Se recomienda utilizar la dosis más baja posible y el menor tiempo posible. Nivel de evidencia: I-II Grado de recomendación: A-B
	Levomepromacina	—	inquietud, alteración del ciclo vigilia-sueño, conductas sexuales inapropiadas	
	Tiaprizal	—		
Atípicos	Risperidona	1 mg (0,5-2 mg)		Si el paciente no tolera la risperidona pueden utilizarse otros atípicos (quetia- pina, olanzapina) por uso compasivo según sus efectos adversos y también la menor dosis y el menor tiempo posibles.  Nivel de evidencia: I-II Grado de recomendación: A-B
	Olanzapina	5 mg (5-10 mg)		
	Quetiapina	200 mg (50-400 mg)		
	Clozapina	25 mg (25-100 mg)		
	Ziprasidona	20 mg (20-40 mg)		
	Aripiprazol	5 mg (5-10 mg)		
<b>Antidepresivos</b>				
Inhibidores de la recaptación de la serotonina	Fluoxetina	20 mg (20-40 mg)	Síntomas depresivos, agitación asociada a depresión, irritabilidad	Algunos estudios avalan el citalopram y la sertralina como fármacos más efica- ces y con menos efectos adversos.  Nivel de evidencia: II Grado de recomendación: B
	Paroxetina	20 mg (10-50 mg)		
	Fluoxamina	50 mg (50-100 mg)		
	Citalopram	20 mg (20-40 mg)		
	Sertralina	50 mg (50-200 mg)		
	Escitalopram	20 mg (10-30 mg)		



Inhibidores no selectivos de recaptación de las aminas (heterocíclicos)	Trazodona Nefazodona	50 mg (50-200 mg) 400 mg (200-600 mg)	Alteración del ciclo sueño-vigilia, agitación, agresión, ansiedad, distorsión sexual	El efecto sedante de la trazodona ha demostrado su utilidad en la inquietud y el insomnio.	Nivel de evidencia: IV Grado de recomendación: B
Inhibidores no selectivos de recaptación de las aminas (tríclicos)	Imipramina Nortriptilina Amirtriptilina	10 mg (10-25 mg) 50 mg (50-100 mg) 10 mg (10-25 mg)	Síndromes depresivos, agitación asociada a depresión, trastornos del sueño, excitación neuronal	No están indicados en ancianos.	Nivel de evidencia: IV Grado de recomendación: C
Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina y la noradrenalina	Venlafaxina Duloxetina	100 mg (50-225 mg) 60 mg (30-60 mg)	Síndromes depresivos		Nivel de evidencia: IV Grado de recomendación: C
Anti depresivo noradrenérgico y serotoninérgico específico	Mirtazapina	15 mg (15-30 mg)	Síndromes depresivos		Nivel de evidencia: IV Grado de recomendación: C
<b>Ansiofíticos</b>					
Benzodiazepinas	Lorazepam Alprazolam Oxazepam	1 mg (0,5-6 mg) 0,25 mg (0,25-1 mg) 30 mg (20-60 mg)	Ansiedad, agitación, tensión emocional, alteración del sueño, agresividad	Se recomienda que se utilicen los de vida media corta y durante el menor tiempo posible.	Nivel de evidencia: II Grado de recomendación: B Nivel de evidencia: IV Grado de recomendación: C
No benzodiazepínicos	Zolpidem Clometiazol	10 mg (5-10 mg) 192 mg (192-576 mg)	Alteración del ciclo sueño-vigilia		

(Continúa)

**ANEXO.** Recomendaciones en el tratamiento de los síntomas conductuales y psicológicos en las demencias. *(Continuación)*

Grupo genérico	Fármaco	Dosis recomendada	Síntomas diana	Nivel de evidencia Grado de recomendación
<b>Ansiolíticos</b>				
Antiepilépticos	Carbamazepina	300 mg (50-400 mg)	Ansiedad, agitación, alteraciones del ciclo sueño-vigilia, hostilidad, manía	Se recomienda como alternativa para el control de la agitación y la impulsividad.
	Ácido valproico	750 mg (125-1250 mg)		
	Gabapentina	800 mg (300-1200 mg)		
	Lamotrigina	100 mg (50-200 mg)		
	Topiramato	100 mg (50-200 mg)		
	Oxcarbazepina	300 mg (100-600 mg)		
Inhibidores de la acetilcolinesterasa	Donepezilo	10 mg (5-10 mg)	Apatía, depresión, ansiedad, delirios, conducta motora aberrante	Son eficaces en los trastornos cognitivos y funcionales. Nivel de evidencia: II (en enfermedad de Alzheimer) Grado de recomendación: A
	Rivastigmina	9 mg (6-12 mg)		
	Galantamina	24 mg (16-24 mg)		
				Nivel de evidencia: II (en enfermedad vascular, cuerpos de Lewy y demencia-Parkinson) Grado de recomendación: A



<p>No han demostrado una mejora en el control de los síntomas conductuales y psicológicos. Aun así, se recomienda su uso desde estadios leves de la enfermedad de Alzheimer.</p> <p>Nivel de evidencia: II Grado de recomendación: B</p> <p>No se ha demostrado su efectividad en el deterioro cognitivo leve.</p> <p>Nivel de evidencia: I Grado de recomendación: A</p>	<p>Inhibidores de la NMDA</p> <p>Memantina</p> <p>20 mg (10–20 mg)</p> <p>Ansiedad, agitación</p>	<p>Son eficaces en los trastornos cognitivos y funcionales para la enfermedad de Alzheimer de moderada a grave.</p> <p>Nivel de evidencia: II (en enfermedad de Alzheimer)</p> <p>Grado de recomendación: B</p>
	<p>Betabloqueantes</p> <p>Propranolol</p> <p>120 mg (80–240 mg)</p> <p>Ansiedad, agitación</p>	<p>Se recomienda como alternativa para el manejo de la ansiedad.</p> <p>Nivel de evidencia: IV Grado de recomendación: C</p>

## CAPÍTULO 27

### BIOÉTICA Y DEMENCIA

C. Antúnez Almagro

*“En el mundo civilizado, la ley flota en un mar de ética.”*

**EARL WARREN**

Presidente del Tribunal Supremo de los EE.UU.

## Los valores en la práctica médica

*“Todo anciano que muere es una biblioteca que se pierde”*

Proverbio africano

La ética debe realizar el mundo de los valores. Los problemas éticos que se presentan en la práctica clínica en los pacientes con demencia se basan en el conocimiento de principios éticos generales, con las peculiaridades que conlleva el padecer una demencia. Aquí los objetivos son:

- Conocer los cuatro principios básicos de la bioética: autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia.
- Saber cuál es su aplicación en la práctica diaria y su alcance.
- Conocer los problemas concretos que plantea el tener un familiar con demencia, cuál es el papel de la familia y cuáles son sus límites.

Hablar de ética es hablar de valores, de aquello por lo que cada ser humano (quien, además, como afirmó E. Kant, es un valor en sí mismo) cree y lucha en la vida y que, a la hora de enfermar, tiene una influencia determinante en cómo queremos vivir la enfermedad y todo lo que la rodea, incluido el proceso de morir.

En este capítulo identificaremos “valores” en la relación médico-paciente-familia, y cómo estos influyen en la toma de decisiones médicas (en el caso de pacientes con demencia), las modulan y las hacen más acordes con la realidad del paciente y de su entorno.

Los cuatro principios en los que se basa la bioética –autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia– van siendo poco a poco reconocidos universalmente. Se enunciaron desde el mundo sanitario como un reconocimiento expreso de aquellas directrices por las que los seres humanos se deben orientar cuando se ocupan del cuidado, del respeto a la vida y, en general, de la salud. Estos principios se formularon por primera vez en el Informe Belmont de 1978 (Belmont Report) (1), elaborado por la Comisión Nacional creada en EE.UU. para la protección de personas que son objeto de experimentación biomédica, y conforman los pilares de referencia de la bioética actual. Tanto su contenido como la manera de ponerlos en práctica siguen debatiéndose.

Estos cuatro principios pueden definirse así:

**Principio de autonomía.** Toda persona es capaz de tomar decisiones y disponer de sí misma libremente. Este principio nos obliga a respetar las decisiones tomadas de forma autónoma.

**Principio de beneficencia:** Hemos de buscar y promover el mayor bienestar y beneficio para los otros, según lo que ellos entienden por su propio beneficio, no según nuestro entender.

**Principio de no maleficencia:** No hacer daño intencionado a los demás; no procurarles ningún mal ni perjuicio.

**Principio de justicia:** Actuar sin discriminación, tratando a todos con igual consideración y respeto, y distribuyendo de forma equitativa los recursos disponibles.

Los principios de la bioética son referentes éticos generales, es decir, orientaciones que, para aplicarse, requieren un momento, un lugar, unas personas y unas circunstancias concretas (2).

Para entender estos principios hemos de hacer una referencia al mundo antiguo. La historia de la ética, tal y como la concebimos ahora, está muy ligada a la concepción griega del mundo, de la salud y de la enfermedad. El modelo griego era un **modelo paternalista** en el que no se dudaba quién llevaba la razón. Era el médico el único capaz de restablecer el orden natural al individuo. Se hacía lo que



él decía. Este modelo ha ido evolucionado hacia una visión más autonomista. Su máxima expresión es el modelo americano, mucho más autonomista que el europeo. Asistimos, por tanto, a un **cambio de modelo** en el que se introducen los valores a la hora de aceptar una indicación médica basada en hechos objetivos.

Los principios de no maleficencia y justicia podemos decir que constituyen una **ética de mínimos**, una ética civil en la que los límites los pone la ley. Los otros dos principios (autonomía y beneficencia) podrían ser lo que llamamos una **ética de máximos**. Podemos decir que no hacer el mal es obligatorio (ética de mínimos) y hacer el bien es deseable (ética de máximos), pero no exigible. Es legítimo dialogar y persuadir.

Para no traspasar los límites a los que antes nos referíamos, es necesario conocer en profundidad 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 (3).

## Capacidad de decisión de las personas con demencia. El consentimiento informado

*“Hijo, cuida de tu padre en su vejez y mientras viva no le causes tristeza.  
Aunque haya perdido la cabeza, sé indulgente,  
no le desprecies en la plenitud de tu vigor”*

(Libro del Eclesiástico 3, 12-13)

La **capacidad de decisión** es fundamental en cualquier situación de la vida. Es imprescindible que esté intacta a la hora de respetar las disposiciones de las personas. Es decir, es una condición necesaria para ejercer el principio de autonomía (4).

Una decisión es válida si:

- El paciente es competente y está bien informado.
- La decisión es libre.
- No perjudica a terceros.
- Es legal.

Hay algunas situaciones médicas en las que la capacidad de decidir se ve alterada –por ejemplo, en ciertas enfermedades psiquiátricas, como la depresión u otras–, y la demencia es uno de los trastornos en que la capacidad de decisión está disminuida sin lugar a dudas, ya que el órgano afectado es el cerebro, donde reside dicha capacidad.

Esto plantea problemas específicos, en los que la familia y la sociedad tienen un papel muy relevante (decisiones por sustitución). En estas situaciones el conocimiento y el respeto de los valores del paciente son fundamentales (5).

Partiendo de la base de que tenemos que respetar todas las decisiones libres tomadas por un adulto para sí mismo si no dañan los derechos de los demás y son legales (6), uno de los problemas más importantes que nos encontramos en la práctica clínica cotidiana con algunos pacientes es que su capacidad de decisión está alterada, no tenemos unas voluntades anticipadas (8) y hemos de decidir qué hacemos.

La relación clínica debe basarse en el proceso de la información y la consecuencia formal de ello es el consentimiento informado (7). Toda actuación sobre el paciente precisa de su consentimiento libre y voluntario tras haber sido debidamente informado y haber podido valorar las opciones disponibles (artículo 8 de la ley 41/2002) (3).

Sólo hay tres situaciones en las que no se solicita el consentimiento informado:

- Grave peligro para la salud pública.
- Orden judicial.
- Urgencia en la que peligró la vida del paciente.

El principio de autonomía en la toma de decisiones está vinculado a dos derechos básicos: el derecho a la información y el derecho a aceptar o rechazar.

Según el artículo 5 de la ley 41/2002 (3), los titulares del derecho a la información son el paciente o las personas a él vinculadas si éste lo autoriza expresa o tácitamente. Cuando el paciente esté incapacitado también se le debe informar, de un modo adecuado a sus capacidades de comprensión, así como a su representante legal.



Los actores implicados en la toma de decisiones son el paciente y el médico, la familia o el cuidador y la sociedad, sujetos todos ellos a lo establecido por la legislación vigente.

El **consentimiento informado** es un proceso, enmarcado en la relación clínica, cuyo resultado se plasma en un documento. Hay que hacer hincapié en que lo verdaderamente importante no es este documento final, sino el proceso de deliberación que se lleva a cabo en dicha relación clínica a raíz de una información adecuada.

En cualquier caso, con protocolo o sin él, es misión del médico informar siempre de todas las posibles opciones diagnósticas y terapéuticas, con sus ventajas e inconvenientes, incluida la de no hacer nada.

## Ética e investigación

---

*“Ponte en pie ante las canas y honra el rostro del anciano”*

(Levítico 19, 32)

Es importante conocer los principios de la investigación, sus bases, el porqué y cómo tenemos que realizarla. Mediante la investigación hemos aprendido y aprendemos nuevas técnicas y tratamientos que mejoran la vida de muchos seres humanos. Todo ello gracias a la generosidad de otros.

La investigación está regulada por principios científicos y éticos. En el caso de las demencias, hay que hacer especial hincapié en la investigación clínica, genética, la donación de cerebros (9) y la investigación con nuevos fármacos.

Las principales consecuencias positivas de la investigación son el aumento de la esperanza de vida y la mejora de su calidad, así como la disminución del sufrimiento. Sus puntos más débiles son la dificultad para establecer límites y la posibilidad de que se produzcan abusos –en palabras de V.R. Potter, que acabe haciéndose todo lo que puede hacerse–.

Con todo, la investigación es necesaria y debe llevarse a cabo, respetando siempre ciertas condiciones:

# guía

- Una metodología correcta y un equipo competente.
- Una aceptable relación riesgo/beneficio.
- Una supervisión independiente.
- Una distribución justa de las cargas: distribución aleatoria, con igual probabilidad de eficacia y seguridad en todos los grupos.
- Consentimiento informado y confidencialidad.
- Garantías (seguro).
- Una remuneración adecuada (a más dinero, menos libertad).

Los investigadores deben conocer el convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina (Convenio de Oviedo) (10) y la Declaración de Helsinki (11), así como la ley de investigación biomédica (12).

## El método de la ética clínica: la deliberación moral

La clínica y la ética comparten un mismo método. De primeras puede parecer extraño, pero están en íntima relación, porque es muy posible que el método de la ética proceda del método de la clínica hipocrática. Fue Aristóteles el que llegó a la ética desde la medicina (13). La deliberación, la prudencia, la búsqueda del término medio, el razonamiento probable, la toma de decisiones en situación de incertidumbre, etc., se aplican por igual a la clínica y a la ética.

En la práctica clínica nos movemos en la incertidumbre: los juicios que hagamos de una realidad se situarán en el campo de la probabilidad, no en el de la certeza. Las decisiones clínicas deben ser ponderadas en aras a reducir esa incertidumbre generada por los numerosos factores en juego. La **deliberación** es el proceso de toma de decisiones razonables basadas en la ponderación, y a la **decisión** tomada de este modo se la llama *prudente*. Este proceso admite la posibilidad de que, para un mismo problema, haya diversas soluciones válidas, siempre que todas ellas sean prudentes.

La deliberación ética no es fácil. Requiere, al igual que la clínica, evaluar todos los factores que entran en juego –en este caso, los valores del paciente–. Del mismo modo que, para tomar decisiones clínicas correctas, es necesario eva-



luar al paciente el tiempo necesario, las decisiones éticas requieren tiempo para deliberar y una gran madurez psicológica para **no convertir los problemas en dilemas**, que siempre conducen a soluciones extremas.

La deliberación tiene una metodología (14). Es en sí misma un método. Para que el proceso de análisis bioético de los casos sea correcto, ha de recorrer una serie de fases:

1. Presentación del caso clínico por el responsable de tomar la decisión.
2. Análisis de los aspectos clínicos del caso.
3. Identificación de los problemas éticos que plantea.
4. Elección del problema ético objeto de análisis por la persona responsable del caso.
5. Identificación de los valores morales que entran en conflicto en ese problema.
6. Identificación de los cursos extremos de acción.
7. Búsqueda de los cursos de acción intermedios.
8. Elección deliberada del curso o cursos óptimos de acción.
9. Toma de decisión.
10. Pruebas de consistencia de los cursos elegidos:
  - a. Prueba de la publicidad
  - b. Prueba de la legalidad
  - c. Prueba del tiempo

En cada caso es preciso tener en cuenta, por una parte, los principios y los valores implicados –los problemas éticos son siempre conflictos de valores– y, por otra, las circunstancias y consecuencias de cada caso. Con este método se podrán plantear varios cursos de acción posibles, de los que, al menos, hay que identificar cinco y, como máximo, diez. Habitualmente, el curso óptimo de acción suele estar en medio o cercano a los cursos de acción extremos, pero nunca en ellos.

Así como una buena historia clínica es la base de una buena sesión clínica, también lo es de una buena sesión de ética. Ayudará a poder identificar con más claridad los valores en conflicto.

Un problema ético es todo aquel que para el médico lo sea. Sin embargo, a veces, problemas técnicos mal resueltos se pueden confundir con problemas éticos.

La más complicada de las fases de la deliberación antes mencionadas es la que hace referencia a la elección del curso de acción moralmente óptimo. Si en la deliberación sólo tenemos en cuenta los principios y no las consecuencias, o viceversa, estaremos cayendo en extremos nada realistas, porque el "sentido moral" (15) considera que los principios, aun siendo universales (por ejemplo, no mentir) tienen excepciones que vienen justificadas por las circunstancias de cada caso y las posibles consecuencias. Las que hoy llamamos "éticas de la responsabilidad" articulan los principios morales con las consecuencias.

La deliberación moral como método de la ética clínica nos ayuda a aprender a manejar la incertidumbre.

El objetivo del proceso de deliberación es consultivo, no ejecutivo ni decisorio. Las decisiones ha de tomarlas el paciente, el médico o la familia. Las sesiones de deliberación pueden y deben ayudar en el proceso de toma de decisiones, contribuyendo así a mejorar la relación clínica y la calidad en la asistencia sanitaria.

Es importante no confundir deliberación con toma de decisiones. La deliberación puede hacerla una persona o un conjunto de personas distintas a quien o quienes tienen que tomar la decisión (por ejemplo, los comités de ética) (2). En esto se distinguen de las deliberaciones de los tribunales, en los cuales, al tratarse de deberes de gestión pública, la deliberación sí tiene carácter decisorio.

El núcleo de la actividad clínica lo constituye la deliberación clínica y ética, ya que la relación clínica es en sí misma un proceso deliberativo (17). También son deliberativos los comités asistenciales de ética. Sus funciones son muy similares a las de las sesiones clínicas: el análisis de los problemas complejos y la ayuda en la toma de decisiones difíciles.



### ALGUNAS DECISIONES IMPORTANTES EN EL PROCESO DE UNA DEMENCIA

- Cómo vivir la enfermedad (información).
- La toma de fármacos.
- El cuidado.
- El final de la vida: cómo y hasta cuándo.
- La donación del cerebro.

## Bibliografía

1. El Informe Belmont. Principios y guías éticas para la protección de los sujetos humanos de investigación. (18 abril 1979). <http://www.bioeticaweb.com>
2. Couceiro A. (ed.) Bioética para clínicos. Madrid: Triacastela, 1999. p. 239-310, 329-344.
3. 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 2002; 274: 40126-40132.
4. Pinto JL, Abellán JM, Sánchez F. Incorporación de los pacientes en la toma de decisiones clínicas. Barcelona: Masson; 2004.
5. Boada M, Robles A. Análisis y reflexiones sobre la capacidad para tomar decisiones durante la evolución de una demencia: Documento Sitges. Barcelona: Editorial Glosa; 2005.
6. Clinical practice. Assessment of patients' competence to consent to treatment. N Engl J Med 2007; 357: 1834-1840.
7. Simón P, Júdez J. Consentimiento informado. Med Clin (Barc) 2001; 117: 99-106.
8. Barrio IM, Simón P, Júdez J. De las voluntades anticipadas o instrucciones previas a la planificación anticipada de las decisiones. Nure Investigación 5; 2004.
9. Human tissue and biological samples for use in research. Medical Research Council Ethics Series. 2001 Medical Research Council. Abril 2001. <http://www.mrc.ac.uk>
10. Instrumento de ratificación del convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de

la biología y la medicina (Convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina), hecho en Oviedo el 4 de abril de 1997. Convenio de Oviedo. BOE 1999; 251: 36825-36830.

11. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Recomendaciones para guiar a los médicos en la investigación biomédica en personas. Adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio de 1964 y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre de 1975, la 35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre de 1983 y la 41ª Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre de 1989.
12. Ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica. BOE 2007; 159: 28826-28848.
13. Aristóteles. Ética a Nicómaco. Madrid: Instituto de Estudios Políticos; 1970. p. 37: 1112b.
14. Gracia D. La deliberación moral: el método de la ética clínica. Med Clin (Barc) 2001; 117: 18-23.
15. Wilson JQ. The moral sense. Nueva York: The Free Press; 1993.
17. Emanuel EJ, Emanuel LL. Four models of the physician-patient relationship. JAMA 1992; 267: 2221-2226.

Por gentileza de

**ESTEVE**

[www.esteve.com](http://www.esteve.com)