

## Diagnóstico diferencial de las demencias en la práctica clínica

Facundo Manes

Director del Instituto de Neurología Cognitiva (INECO)  
Director Instituto de Neurociencias de la Fundación Favaloro  
fmanes@neurologiacognitiva.org

Aunque parte de la evaluación del paciente con trastornos cognitivos consiste en evaluaciones neuropsicológicas, neuropsiquiátricos y pruebas de imágenes como la resonancia magnética cerebral, resulta fundamental para realizar el diagnóstico concentrarse en los criterios clínicos utilizados. El objetivo consiste en determinar si se trata de una demencia en los estadios iniciales o simplemente de alteraciones cognitivas en un contexto otra patología (ej: hipotiroidismo o depresión). Una vez comprobado que el paciente evidencia signos de demencia, se procede a evaluar de qué tipo de demencia se trata, siempre atentos a los casos pocos comunes y a la posibilidad de tratamiento.

### Causas de demencia más comunes

Demencia en la tercera edad (>65 años)

- Enfermedad de Alzheimer
- Demencia vascular
- Demencia por cuerpos de Lewy

Demencia en pacientes más jóvenes (<65 años)

- Enfermedad de Alzheimer (aparecen causas genéticas)
- Demencia vascular
- Demencia frontotemporal (Enfermedad de Pick)
- Enfermedad de Huntington
- Demencia precoz causada por otras enfermedades

Para realizar un buen diagnóstico es indispensable llevar a cabo una evaluación personal del paciente. Así, no sólo se obtendrá información acerca de su historia clínica y de sus preocupaciones sino que se observará cómo se expresa, cómo actúa, el lenguaje que utiliza, la fluidez verbal, si tiene dificultades para encontrar los términos deseados, si comete errores en la construcción de oraciones y si el vocabulario que utiliza es el apropiado para el nivel de educación que posee. Es importante también observar el comportamiento del paciente y su manera de interactuar con el profesional. Durante la entrevista se pide al paciente que realice una breve narración de su vida para evaluar no sólo los puntos mencionados anteriormente sino también los diferentes aspectos de la memoria. Como la falta de memoria puede significar varias cosas, es indispensable obtener información acerca de la vida y hábitos de la persona para poder evaluar correctamente este problema.

A partir de una simple entrevista se puede determinar si se trata de una alteración en la memoria inmediata, en la memoria episódica o en la memoria semántica, y de esta manera comenzar con el diagnóstico. La entrevista es fundamental en la evaluación del paciente con trastornos cognitivos.

Alteración	Síntomas	Estructuras afectadas	Diagnóstico
Memoria	Dificultad para concentrarse, seguir	Lóbulo frontal y	Depresión / Patologías que

inmediata	una conversación, procesar información mientras se realiza otras actividades, mantener más de una cosa en la mente al mismo tiempo.	circuitos frontoestriados	involucren los ganglios basales / Patologías que involucren enfermedad subcortical
Memoria episódica	Falta de memoria para información o eventos recientes.	Hipocampo	Enfermedad de Alzheimer / Deterioro Cognitivo Leve / Causas de síndromes amnésicos
Memoria semántica	Falta de memoria para palabras, personas, lugares y cosas.	Lóbulos temporales (parte anterior y lateral)	Variante Temporal de la Demencia frontotemporal / Encefalitis por herpes simple.

El segundo paso de la evaluación consiste en entrevistar a una persona allegada, en privado. El objetivo es corroborar la historia del paciente y averiguar si se han observado ciertas alteraciones en su comportamiento. Una persona con demencia frontotemporal puede no presentar problemas de memoria pero sí cambios graduales en la personalidad sin ser consciente de ello. Algunos ejemplos son: insistir en hacer las mismas cosas de manera repetitiva (comportamiento estereotipado); demostrar alteraciones en la elección de alimentos (ej: preferencias por comidas dulces en forma compulsiva), rigidez de pensamiento, apatía (pérdida del incentivo o interés), y desinhibición social.

Una vez realizadas ambas entrevistas, se procede a la evaluación física y cognitiva. El Mini Mental State Examination (MMSE) que se utiliza para estos casos es muy útil para diagnosticar desórdenes cognitivos en fases avanzadas, pero no para estadíos precoces de la enfermedad. Por esa razón, en Cambridge se ha diseñado un método más simple, sensible a las fases iniciales de enfermedades demenciales: el *Addenbrooke's Cognitive Examination* (ACE) que ha sido validado en nuestro país por nuestro grupo.

Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE).

- Incluye examen Mini Mental
- Se realiza en 10-15 minutos
- Es altamente sensible a estadíos precoces de la Enfermedad de Alzheimer, y sensible a la demencia frontotemporal y a la demencia por cuerpos de Lewy.
- Ha sido validado para su utilización en la Argentina

### **La Enfermedad de Alzheimer o Demencia Tipo Alzheimer (DAT)**

La enfermedad de Alzheimer es la demencia degenerativa primaria más frecuente en los ancianos y es el diagnóstico en el 50-60% de todos los pacientes con demencias. La DAT tiene rasgos epidemiológicos, conductuales, neuropsicológicos, neuroanatómicos y neuropatológicos característicos que contribuyen con el diagnóstico diferencial entre ésta y otras demencias. No obstante, a pesar de la existencia en muchos casos de una presentación “característica” de la DAT, el trastorno puede ser muy heterogéneo. Existen variaciones dramáticas de comienzo y curso, en los síntomas primarios y en los hallazgos de las neuroimágenes. Si bien el diagnóstico de la DAT requiere de confirmación patológica, se han identificado varias características clínicas de esta enfermedad. Estas incluyen un comienzo insidioso de déficits tempranos y prominentes en la memoria episódica y déficits más tardíos en la memoria semántica, un curso progresivo gradual, atrofia medial temporal en la resonancia magnética nuclear e

hipoperfusión a predominio temporoparietal en el PET o SPECT. Estos rasgos característicos de la DAT han permitido una excelente sensibilidad diagnóstica “in vivo”. La edad es el factor de riesgo más importante para la DAT ya que la frecuencia crece casi exponencialmente entre los 65 y 85 años de edad. Además de la edad, otros factores de riesgo han sido identificados. Los individuos que tienen parientes de primer grado con la enfermedad de Alzheimer tienen cuatro veces más probabilidades de desarrollar la enfermedad que aquellos sin historia familiar de DAT. A pesar de la sólida asociación documentada entre el alelo E4 y la DAT, el alto riesgo y las serias consecuencias de los falsos positivos y falsos negativos actualmente impiden el uso de estas evaluaciones genéticas en el diagnóstico clínico de la enfermedad de Alzheimer. Las dos características principales identificadas por Alzheimer para el diagnóstico neuropatológico de la enfermedad son; las placas y los ovillos neurofibrilares. Las placas consisten en un corazón central de proteína amiloide rodeado por fragmentos celulares degenerativos. Los ovillos neurofibrilares están hechos de pares de filamentos apareados helicoidales, cuyo principal componente bioquímico es la proteína tau excesivamente fosforilada. Los ovillos neurofibrilares, como las placas, también se encuentran en otros trastornos distintos a la DAT (por ejemplo en la demencia pugilística); en la DAT, las mayores concentraciones se encuentran en la corteza entorrinal y el hipocampo. Los cambios patológicos comienzan en las estructuras temporales mediales y límbicas extendiéndose luego de modo relativamente sistemático. Los estadios tempranos de la enfermedad pueden ser asintomáticos y en general involucran la corteza entorrinal y el hipocampo. En los estadios moderados, la patología se extiende sobre estructuras corticales y subcorticales adyacentes al sistema límbico y luego sobre la corteza de asociación temporal anterior e inferior, la corteza temporal superior, parietal y prefrontal, mientras que la corteza primaria sensitivo-motora permanece relativamente preservada.

### Cuadro Clínico

Los déficits en la memoria reciente son en general el primer síntoma de la DAT y aparecen clínicamente como la pérdida de objetos, la repetición de preguntas y el olvido de nombres propios. También aparece dificultad para “encontrar las palabras” y cambios en la memoria visual, espacial y verbal. El deterioro de la memoria visuoespacial se manifiestan muchas veces en el perderse en lugares familiares. En la etapa temprana de la enfermedad, el déficit es principalmente en la información reciente. En las evaluaciones, los pacientes muestran dificultades para recordar listas de palabras, cuentos y diseños. Este déficit mnésico puede ser caracterizado como un “olvido rápido” y es muy evidente cuando se les solicita un recuerdo o un reconocimiento después de un período largo de tiempo. La amnesia anterógrada refleja un deterioro en la codificación y en la consolidación del material. Los recuerdos remotos, de información autobiográfica o histórica, tienden a estar relativamente bien conservados como la memoria inmediata (Ej. retención de dígitos). Si estos déficits mnésicos no interfieren significativamente con el funcionamiento cotidiano, el paciente no recibirá un diagnóstico de demencia y esta condición se denominará “Deterioro Cognitivo Leve”. Sin embargo, cuando la enfermedad progresa surgen características clave de la DAT. Como es de esperarse, con la extensión de la enfermedad sobre la corteza de asociación, los pacientes muestran un deterioro cognitivo más amplio y severo. La habilidad para realizar múltiples tareas a la vez es particularmente vulnerable. Los pacientes y sus familiares pueden identificar esto como una disminución en la concentración, una dificultad con la aritmética mental o una tendencia a

confundirse. Los pacientes se vuelven cada vez menos aptos para el manejo de las tareas más complejas o exigentes de la vida cotidiana como, por ejemplo, manejar las finanzas o el completar un formulario impositivo. Las habilidades visuoespaciales se deterioran. Los pacientes pierden las aptitudes mecánicas y en la evaluación pueden mostrar deterioro en la copia de diseños. El razonamiento se vuelve más concreto y hay un deterioro en la resolución de problemas nuevos y en el pensamiento abstracto. Los pacientes comienzan a tener dificultades para multiplicar y dividir. Los problemas con el funcionamiento ejecutivo se evidencian debido a que el paciente pierde la capacidad de inhibición, la capacidad para coordinar simultáneamente y procesar la información. También surgen deterioros en la memoria remota. Estos deterioros tienen un característico gradiente temporal, ya que los recuerdos más antiguos tienden a ser los más estables. En las etapas más severas de la DTA los pacientes desarrollan apraxia, agnosia, y afasia. Los cambios conductuales son frecuentes en la DTA. Los trastornos de conducta podrían ser consecuencia de la pérdida neuronal en los sistemas adrenérgico, serotoninérgico y dopaminérgico. La depresión es tal vez el síntoma psiquiátrico más frecuentemente asociado a la DTA, se observa habitualmente en las etapas tempranas de la enfermedad. Cuando la demencia avanza, los delirios se hacen frecuentes. La ideación paranoica y las sospechas son tal vez el tipo de delirio más común y por lo general consisten en acusar a otras personas de haberlo robado. Los errores en la identificación de personas (Ej. sostener que el esposo u esposa es una impostor/a) y los errores en la identificación de los lugares también son frecuentes. Los pacientes con DTA severa pueden tener alucinaciones visuales y auditivas. Sin embargo, cuando las alucinaciones visuales son prominentes y tienen lugar en las primeras etapas de la enfermedad, la demencia por cuerpos de Lewy debe ser especialmente considerada en el diagnóstico diferencial. Finalmente, la DTA puede estar relacionada con un conjunto de trastornos conductuales tales como: ideas de persecución, irritabilidad y agitación, conductas repetitivas, patrones de sueño alterados, rebeldía y agresiones verbales.

### Criterios para el Diagnostico Clinico

Desde sus inicios, la realización de un diagnóstico certero de la DTA durante la vida del paciente ha constituido un desafío para los médicos. Sin embargo, la necesidad de un diagnóstico acertado y temprano crece con el advenimiento de nuevas medicaciones que mejoran la calidad de vida y retrasan la progresión de la DTA. Los criterios más ampliamente utilizados son los del National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS) y la Alzheimer's disease and Related Disorders Association (ADRDA). Sin embargo, el diagnóstico clínico de la DTA continúa siendo en gran medida un diagnóstico de exclusión. Para cumplir con los criterios de la DTA, el paciente debe tener déficits progresivos en dos o más áreas cognitivas (empeoramiento progresivo de la memoria y de otras funciones cognitivas), un comienzo entre los 40 y 90 años y la ausencia de otros trastornos que pudieran causar los deterioros cognitivos progresivos. El comienzo y el curso son insidiosos y graduales. Estudios que han seguido los pacientes hasta la autopsia han comprobado la sensibilidad de los criterios NINCDS-ADRDA en el diagnóstico de la DTA. Cuando se combinan pacientes con posible y probable DTA los criterios NINCDS-ADRDA tienen una sensibilidad superior al 90%. Debido a que muchos pacientes dementes con otras etiologías cumplen criterios NINCDS-ADRDA para la DTA, la especificidad de estos es mucho menor que su sensibilidad. Los índices de especificidad son aproximadamente de 60%, dando como resultado índices de precisión diagnóstica global de un 75-85%.

La EA no es un síndrome homogéneo. Si bien el tipo de variaciones neuropatológicas en la EA es relativamente constante, la presentación clínica del trastorno puede ser muy variable y hasta imitar síndromes neurológicos focales.

#### El rol de la neuroimágenes en el diagnóstico de la DTA

Actualmente las neuroimágenes estructurales contribuyen al diagnóstico de la DTA, aunque originariamente fueron utilizadas para descartar otras causas de demencia como la enfermedad cerebrovascular, tumores y hematomas. Los pacientes con DTA tienen en la resonancia magnética (RM) atrofia en las estructuras temporales mediales, el lóbulo parietal y la región insular mucho más significativa que los ancianos normales. Los índices más efectivos de atrofia están en las estructuras temporales mediales, que incluyen: corteza entorrinal, corteza parahipocampal, la formación hipocampal y la amígdala. La distribución de la atrofia concuerda con el lugar de la neuropatología primaria en la DTA y con los pronunciados déficits de la memoria anterógrada que constituyen las características neuropsicológicas básicas de la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, la utilidad diagnóstica de la RM todavía no ha sido determinada debido a que existen superposiciones entre los pacientes y los controles en relación a los índices temporales mediales. La distinción entre pacientes con DTA e individuos ancianos normales puede ser realizada de una manera más efectiva utilizando datos clínicos y el desempeño en pruebas neuropsicológicas de memoria que en el análisis de los hallazgos de las neuroimágenes. Un desafío a veces complicado es discriminar entre DTA y una demencia vascular subcortical isquémica ya que en muchos casos ambas patologías se superponen. La atrofia temporal medial es más frecuente en la DTA que en la demencia de por cuerpos de Lewy (DLB), pero debido a que muchos pacientes con DLB también tienen patología de Alzheimer, la RM puede no proporcionar una discriminación confiable entre ambos trastornos. Recientemente, la espectrometría de resonancia magnética también ha sido utilizada para investigar los cambios cerebrales estructurales que se producen en la DTA, se encuentra reducción del amino ácido N-acetil-aspartato (NAA). El NAA se ubica específicamente en las neuronas y está ausente en la glía constituyendo así un indicador de pérdida neuronal. Los estudios de Tomografía por Emisión de Positrones (PET) han encontrado consistentemente que la corteza de asociación, principalmente en las regiones posteriores, está severamente afectada en la DTA mientras que la corteza primaria sensorimotora, los ganglios basales, el tálamo y el cerebelo están relativamente conservados. El lóbulo parietal presenta la reducción metabólica más acentuada. Los pacientes con una DTA leve a moderada tienen reducciones del índice metabólico que oscilan desde el 23% al 39% para la corteza de asociación parietal, desde el 15% al 30% para la corteza de asociación temporal y entre un 15 y un 21% para la corteza de asociación frontal. El índice metabólico muestra mayores reducciones a medida que progresa la demencia. El SPECT es menos preciso, sin embargo, es útil clínicamente en distintas situaciones, por ejemplo para diferenciar la demencia de Alzheimer con la demencia Frontotemporal en donde se observa hipoflujo temporofrontal.

#### Tratamiento farmacológico de la Enfermedad de Alzheimer

Actualmente, el tratamiento standard de la EA incluye un inhibidor de colinesterasa con la adición de memantina en los estados moderados de la enfermedad. La terapia antioxidante (generalmente con altas dosis de vitamina E) es comúnmente recomendada. Aunque ningún tratamiento farmacológico ha probado ser capaz de

detener el progreso de la Enfermedad de Alzheimer (DTA), la terapia con inhibidores de acetilcolinesterasa ofrece mejoras sintomáticas o retraso en la progresión de los déficits cognitivos, de comportamiento y funcionales.

Algunos parámetros metabólicos pueden afectar la seguridad y la tolerancia y volverse importantes cuando se contempla un cambio de medicación, sobre todo cuando se constata que un inhibidor no muestra más resultados beneficiosos y se decide cambiar a otro inhibidor. La rivastigmina (6-12 mgr/día) es un inhibidor dual, que bloquea tanto la acetilcolinesterasa y la butirilcolinesterasa, el donepezilo (5-10 mgr/día) es un inhibidor puro de acetilcolinesterasa y la galantamina (12-24 mrg/día) tiene una actividad moduladora y alostérica sobre los receptores nicotínicos además de inhibir la acetilcolinesterasa. Los efectos adversos más frecuentes son intolerancia gastrointestinal (que puede ser reducida con la administración del fármaco durante la comidas y con el uso de antieméticos), síntomas extrapiramidales, eventos cardiovasculares, bradicardia y alteraciones del ECG, incontinencia urinaria, calambres y debilidad. Diversos estudios muestran que la memantina provee beneficios sintomáticos actuando como monoterapia y junto a un inhibidor de la colinesterasa en el tratamiento de la EA moderada y severa. Futuros enfoques terapéuticos seguramente incluirán interferencias con las vías enzimáticas que causan la producción de proteína amiloidea-b o aumentando su eliminación.

Características farmacológicas de los inhibidores de la ACh			
Características	Rivastigmina	Donepezilo	Galantamina
Enzimas inhibidas	AchE y BuChE	AChE	AChE
Inhibición sostenida de la AChE en el largo plazo	Sí	No	No
Vida media plasmática (horas)	1-2	-70	-6
Reversibilidad	Lentamente reversible	Reversible	Reversible
Dosis diaria recomendada (mg/día)	6,9-12	5-10	16-24

Los inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChE), solían utilizarse solamente para los aspectos cognitivos, pero hoy en día también se los usa para los aspectos conductuales, un fenómeno central en las enfermedades demenciales. Pueden utilizarse como tratamiento adyuvante a neurolépticos, antidepresivos y ansiolíticos. De ser necesario, se debe continuar utilizando psicofármacos además de inhibidores para el tratamiento de los trastornos neuropsiquiátricos asociados a la Enfermedad de Alzheimer, pero la dosis de los primeros puede reducirse con el agregado de los inhibidores.

El uso de inhibidores para síntomas conductuales y cognitivos, va más allá de la EA: actualmente se utiliza también para la demencia vascular, la demencia mixta y la enfermedad de Parkinson.

La Tabla 1 muestra tres tipos de inhibidores con la correspondiente graduación de las posologías a niveles terapéuticos.

Tabla 1 – Incremento de las dosis diarias a niveles terapéuticos

	Dosis diaria inicial	Dosis terapéutica	Incrementos opcionales en caso de requerir mayor eficacia
Donepezilo	5 mg	10 mg	-
Galantamina	8 mg	16 mg	24 mg

Rivastigmina	3 mg	6 mg	9 mg → 12 mg
--------------	------	------	--------------

Finalmente, es necesario destacar que más allá del tratamiento farmacológico, no debe descuidarse el tratamiento no farmacológico que incluye estimulación cognitiva y terapia ocupacional. También se debe abordar el aspecto humano en la relación con el paciente. Estas son las máximas que proponemos: buscar el consenso; no racionalizar en exceso; en lugar de dar órdenes, formular pedidos claros y sencillos; no forzar al paciente sino convencerlo; no avergonzarlo; no pedirle que recuerde, sino que imagine; darle seguridad, motivarlo e incentivarlo.

### **Demencia Frontotemporal**

La demencia frontotemporal es una entidad heterogénea que afecta a las regiones prefrontales y a la región anterior de los lóbulos temporales, aunque no de igual proporción en todos los casos. Existe una variante frontal de la DFT y una variante temporal de la DTF. Algunos autores basados en la genética y en la patología molecular proponen agrupar como complejo Pick todas las DFT y otras entidades como la degeneración corticobasal. Implica grandes dificultades para los cuidadores, alta dependencia y altos costos.

Variante frontal de la DTF: se caracteriza por un comienzo insidioso y progresión gradual con declinación precoz en la conducta social interpersonal y en el manejo de la conducta personal. Los desórdenes conductuales se caracterizan por declinación en la higiene y el cuidado personal, rigidez mental, impersistencia, hiperoralidad, cambios en la dieta, conductas estereotipadas y perseverativas. Existe un lenguaje estereotipado, con ecolalia, perseveraciones y a veces mutismo. Se puede observar un déficit en las pruebas neuropsicológicas frontales sin amnesia, afasia o alteración perceptual severa. El EEG es normal y las neuroimágenes muestran atrofia e hipometabolismo frontal y/o temporal anterior. Los síntomas neuropsiquiátricos consisten en desinhibición, pérdida de la conciencia social, apatía, conductas perseverativas, temprana pérdida de la conciencia de enfermedad, compulsiones, conducta antisocial y euforia. La sensibilidad de las neuroimágenes estándar y de las mediciones neuropsicológicas para evaluar estadios tempranos de la DFT han sido cuestionadas. Actualmente el tratamiento es sintomático.

Variante temporal de la DTF: Dos subtipos diferentes han sido descritos. La afasia primaria progresiva fluente, llamada “Demencia Semántica” por Hodges, se caracteriza por una producción fluida con una relativa conservación de las propiedades sintácticas del lenguaje. La repetición también está bastante conservada. Los pacientes tienen serias dificultades para el “encontrar la palabra”, su discurso incluye muchas parafasias semánticas, y parece haber déficits en la comprensión. Los pacientes en general pueden leer correctamente las palabras (las capacidades fonológicas están intactas) pero tienen dificultad para comprender lo que están leyendo debido a los déficits semánticos. En contraste con ellos, los pacientes con “Afasia Primaria Progresiva” no fluente tienen una producción discursiva no fluida, una capacidad de repetición empobrecida y parafasias fonéticas. La comprensión está relativamente conservada excepto cuando la estructura sintáctica del lenguaje es atípica o compleja. Mesulam fue el primero en llamar la atención sobre el síndrome conocido como afasia primaria progresiva (APP) cuando describió seis pacientes con afasia progresiva de curso lento que contaban con sus otras habilidades cognitivas preservadas. Si bien existen déficits en la comprensión, el síntoma más frecuentemente es el déficit en “encontrar la palabra”, es decir

denominación. La edad promedio de comienzo de la enfermedad es alrededor de los 55-60 años. En las neuroimágenes se observa atrofia predominantemente alrededor de la cisura de Silvio y en el lóbulo temporal izquierdo. Sin embargo, en un gran porcentaje de paciente los cambios son bilaterales. Los estudios de imágenes funcionales también muestran anomalías en el hemisferio izquierdo ubicadas predominantemente en los lóbulos temporales y frontales.

Actualmente se reserva el término “enfermedad de Pick” para casos de atrofia frontotemporal en los cuales los cuerpos de inclusión son demostrables en el hipocampo y la corteza cerebral. Estos casos comprenden una minoría de las DFT (10-20%). La mayoría de los casos de DFT carecen de una patología distintiva. Un patrón de atrofia frontotemporal se observa en la ELA produciendo déficits ejecutivos en esta enfermedad. Investigaciones recientes de algunas familias con DFT han demostrado mutaciones en el gen *tau* del cromosoma 17, esta mutación causa un síndrome de DFT asociado con parkinsonismo y trastornos ejecutivos.

### **Enfermedad de Parkinson y demencia**

La enfermedad de Parkinson es un trastorno común que afecta aproximadamente 1 en 100 individuos de 70 años. Fue originalmente descrita –muy precisamente- por James Parkinson, un médico del siglo XIX. Es importante distinguir la enfermedad de Parkinson de parkinsonismo. La enfermedad de Parkinson es una enfermedad que clásicamente produce temblor, lentitud y rigidez. La causa es la muerte de unas neuronas que contienen un neurotransmisor denominado dopamina. Se denomina “parkinsonismo” a condiciones diferentes a la enfermedad de Parkinson pero que producen síntomas similares. Hay muchas causas de parkinsonismo pero la más común es la secundaria a un tipo de medicación denominada neurolepticos.

Aunque James Parkinson describió detalladamente todos los síntomas motores (temblor, lentitud y rigidez), no reconoció apropiadamente los trastornos cognitivos asociados y por muchos años se pensó que los problemas de memoria eran raros en la enfermedad que hoy lleva su nombre. Actualmente se acepta que la mayoría de los pacientes con Parkinson presenta leves problemas de memoria en una evaluación cognitiva detallada. Estos problemas leves usualmente no preocupan a los pacientes pero desafortunadamente algunos de estos pacientes luego desarrollarán demencia.

En algunos pacientes, los problemas cognitivos preceden al desarrollo de problemas motores (temblor, lentitud y rigidez) típicos de la enfermedad de Parkinson.

En las últimas décadas hubo una explosión de interés de estos pacientes que combinan parkinsonismo y trastornos de memoria. Muchos de estos pacientes tienen cuerpos de Lewy en ciertas regiones del cerebro y algunos tienen similitudes en el cerebro con los pacientes que padecen enfermedad de Alzheimer.

Muchos nombres han sido utilizados para describir a estos pacientes pero un consenso decidió llamarlos pacientes con “demencia por cuerpos de Lewy”. A pacientes que luego de presentar solamente trastornos motores (temblor, lentitud y rigidez) durante años, desarrollan problemas de memoria, marcada lentitud en el pensamiento y apatía, se los debería considerar como pacientes con enfermedad de Parkinson típica con demencia.

Por otra parte, pacientes con una demencia rápidamente progresiva con fluctuación cognitiva, alucinaciones y leve parkinsonismo probablemente presenten demencia por cuerpos de Lewy. Sin embargo, muchos pacientes están entre estos dos extremos.

## **Demencia por Cuerpos de Lewy**

La característica neuropatológica principal de la enfermedad de Parkinson es la presencia de cuerpos de Lewy en la sustancia nigra. En la enfermedad por cuerpos de Lewy estos se encuentran distribuidos en forma difusa en la corteza cerebral. Los pacientes con Demencia por Cuerpos de Lewy suelen ser mayores, y muestran fluctuaciones cognitivas, trastornos de atención, trastornos visuoespaciales, alucinaciones (generalmente visuales), caídas, depresión y parkinsonismo con una gran sensibilidad a los neurolépticos y benzodiazepinas. El parkinsonismo puede ser tan leve que no requiera tratamiento con Levodopa. También se observan alteraciones de la marcha y del equilibrio. Los trastornos de memoria no necesariamente están presentes en etapas iniciales de la enfermedad. La respuesta inicial a los inhibidores de la acetilcolinesterasa puede ser evidente.

Tratamiento de los síntomas cognitivos y conductuales de la demencia por cuerpos de Lewy y la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson

En la demencia por cuerpos de Lewy y la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson, hay pérdida de acetilcolina y por eso estas enfermedades deberían responder bien al tratamiento con inhibidores de la colinesterasa para los síntomas cognitivos. En un reciente estudio se comprobó que las alucinaciones en pacientes con Parkinson y demencia tratados con inhibidores de la colinesterasa disminuyeron significativamente.

Hay muchos otros síntomas neuropsiquiátricos en las personas con demencia por cuerpos de Lewy y la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson tales como: delirios, alucinaciones, depresión, ansiedad, apatía, irritabilidad, psicosis y agitación. Es muy importante tratar en los pacientes estos síntomas con medicación específica y además evaluar al familiar, quien podría padecer lo que se denomina “el estrés del cuidador” debido a la convivencia con personas con trastornos neuropsiquiátricos. Finalmente, es necesario destacar que más allá del tratamiento farmacológico, no debe descuidarse el tratamiento no farmacológico y el aspecto humano en la relación con el paciente.

## **Demencia Vascular**

La enfermedad cerebrovascular es muy común en los ancianos. La demencia vascular (DV) constituye la segunda causa más frecuente de demencia, luego de la enfermedad de Alzheimer. Asimismo, numerosas personas presentan deterioro cognitivo secundario a enfermedad cerebrovascular, que no llega a cumplir criterios de DV, pero que constituye una causa frecuente de consulta. La DV incluye una amplia variedad de combinaciones de déficits cognitivos dependiendo de la localización anatómica de la lesión por lo que el perfil cognitivo de la demencia vascular en sí misma es heterogéneo y puede adoptar formas diferentes. Previamente se refería a esta condición como demencias multi-infarto. Más recientemente el término demencia vascular ha sido adoptado. En un nivel más profundo Hachinski sugiere el término “deterioro cognitivo vascular”. Una guía importante para el diagnóstico de demencia vascular es una relación estrecha temporal entre un ACV documentado y el comienzo del deterioro cognitivo. Cuanto menos sea el tiempo entre ambos, mayor es la posibilidad que la patología vascular sea la causa de la demencia. Es frecuente enfrentarse a pacientes que teniendo

algunos síntomas vasculares, tienen asociados otros compatibles con un diagnóstico probable de EA.

### **Enfermedad de Huntington y demencia**

La enfermedad de Huntington es transmitida por un único gen dominante. Los síntomas surgen, por lo general, hacia la tercera o cuarta décadas de la vida y la incidencia en ambos sexos es probablemente la misma. En algunos casos, los primeros síntomas pueden ser depresión, ansiedad o síntomas claramente paranoides, acompañados de cambios de la personalidad. La evolución es lentamente progresiva, llevando a la muerte normalmente al cabo de 10 a 15 años.

La asociación de movimientos anormales denominados “coreiformes”, demencia y antecedentes familiares de enfermedad de Huntington es altamente sugestiva del diagnóstico, aunque hay casos esporádicos en los que no es así. Las manifestaciones más tempranas suelen ser los movimientos coreiformes involuntarios, sobre todo de la cara, manos y hombros o de la marcha. Éstos suelen preceder a la demencia y rara vez faltan antes de que la demencia esté muy avanzada.

### **Esclerosis múltiple**

Los problemas cognitivos son raros en el comienzo de la enfermedad. Comienzan a ser evidentes en la fase progresiva de la enfermedad. A medida que los trastornos motores son mayores, aumentan los trastornos cognitivos y algunos pacientes desarrollan demencia. Actualmente no hay un tratamiento específico para los trastornos cognitivos asociados a la esclerosis múltiple. La prioridad es evaluar y tratar la depresión.

### **Parálisis supranuclear progresiva (PSP)**

Enfermedad progresiva en la que además de los síntomas parkinsonianos se asocia una alteración de los movimientos oculares sobre todo los movimientos conjugados rápidos verticales, dificultad para hablar, risa y llanto espasmódico, dificultad para tragar y demencia. La postura, con hiperextensión de cuello, y la inestabilidad postural son muy llamativas produciendo frecuentes caídas que generalmente es la causa de consulta. Puede mejorar con el tratamiento con fármacos pero con resultados generalmente muy modestos. Esta enfermedad debe sospecharse cuando un enfermo mayor se cae con gran facilidad. El lenguaje, la postura del cuello y los movimientos de los ojos hacia arriba y abajo están alterados.

### **Degeneración corticobasal**

Es una causa de parkinsonismo, cuyo dato más llamativo es la asimetría, con una mano que el enfermo no puede manejar adecuadamente. En ella coinciden síntomas parkinsonianos con rigidez y temblor y problemas para realizar movimientos previamente aprendidos. En ocasiones existe trastorno del lenguaje y de la marcha. El tratamiento es ineficaz y el pronóstico es malo.

### **Encefalopatías espongiiformes transmisibles**

Las encefalopatías espongiiformes transmisibles o enfermedades por priones en humanos incluyen: la enfermedad de Jakob-Creutzfeldt esporádica, la enfermedad de Jakob-Creutzfeldt familiar y la variante de enfermedad de Jakob-Creutzfeldt identificada recientemente. Estas enfermedades tienen un período de incubación prolongado. La enfermedad de Jakob-Creutzfeldt esporádica es la más común en el humano y representa alrededor del 85% de todos los casos. La naturaleza precisa del agente responsable de la enfermedad de Jakob-Creutzfeldt no se conoce con exactitud, la teoría más probable es que se trata de una anomalía en una proteína que normalmente está presente expresada en el cerebro.

### **Enfermedad de Jakob-Creutzfeldt (encefalopatía esporádica)**

Es una demencia progresiva con multitud de síntomas y signos neurológicos debida a alteraciones neuropatológicas específicas, cuya supuesta causa es un agente transmisible. Ha sido transmitida del hombre a varias especies de primates, gatos y ratones. La aparición de casos familiares también indica una posible susceptibilidad a la enfermedad heredada. La transmisión de un ser humano a otro, a través del material quirúrgico, hormona de crecimiento, trasplantes de córnea, ha sido perfectamente documentada. La enfermedad de Jakob-Creutzfeldt es poco frecuente. Comienza habitualmente entre la sexta y la séptima décadas de vida, aunque se han descrito pacientes más jóvenes (de 20 años) y otros de mayor edad; tiene la misma prevalencia en hombres y en mujeres.

La enfermedad es rápidamente progresiva: el 50% de los pacientes muere dentro de los 6 meses y el 75% al año del comienzo. El inicio tiene lugar normalmente en torno a los 50 años, pero puede presentarse en cualquier momento de la edad adulta. El curso es subagudo y lleva a la muerte en uno a dos años.

Se inicia habitualmente con un período breve, durante el cual el paciente presenta un cuadro de malestar general con fatiga, incapacidad de concentración, olvidos y depresión. Transcurridas varias semanas se establece un cuadro de desintegración intelectual pronunciada, trastornos motores y psiquiátricos. En las etapas avanzadas, el paciente está en estado vegetativo o en coma. La muerte se produce por complicaciones infecciosas en la mayoría de los casos. La enfermedad de Jakob-Creutzfeldt carece de tratamiento específico. Una tríada compuesta de demencia intensa y devastadora de curso rápido, enfermedad motora y electroencefalograma anormal ca-racterístico suele considerarse como altamente sugestiva de esta enfermedad.

### **Leucoencefalopatía multifocal progresiva**

Es producida por un virus (papovavirus) que compromete el sistema nervioso central de individuos inmunológicamente suprimidos. La enfermedad se desarrolla sobre todo en pacientes con trastornos en la inmunidad celularmente mediada, tal como ocurre en la leucemia crónica, linfomas, policitemia vera, melioma múltiple y, en particular, en el SIDA.

La enfermedad también se ha encontrado asociada a otras carcinomatosis, tuberculosis, sarcoidosis, enfermedad de Whipple, lupus eritomatoso sistémico, esprue no tropical, pacientes con terapia inmunosupresiva crónica, artritis reumatoidea, postrasplante renal, hiperesplenismo, diabetes, etc. A veces no se encuentra causa aparente que predisponga a la enfermedad. Los hombres se ven afectados más frecuentemente que las mujeres.

Los pacientes se presentan con trastornos mentales: confusión, demencia progresiva y alteraciones de la conciencia. Los problemas motores son frecuentes. Los trastornos visuales suelen ser tempranos y se deben al compromiso de los nervios ópticos o de las radiaciones ópticas. El curso de la enfermedad es gradualmente progresivo; la muerte ocurre entre 1 y 18 meses después del inicio, aunque algunos pacientes han sobrevivido durante años. El curso de la enfermedad habitualmente no se modifica con ningún tipo de tratamiento.

Otras enfermedades que se asocian a demencia pero cuya explicación excede los objetivos de este libro son la leucodistrofia, la enfermedad mitocondrial y la enfermedad de neurona motora.

## **Demencias tratables**

Una variedad de condiciones tratables pueden causar demencia. Depresión es, por lejos, la causa más común de trastornos cognitivos tratables y debido a esto se discute en un capítulo especial de este libro. La hidrocefalia es la segunda causa de demencia tratable. Hidrocefalia significa acumulación o presencia de una excesiva cantidad de líquido cefalorraquídeo dentro de las cavidades ventriculares. La demencia secundaria a hidrocefalia no es frecuente, pero tiene importancia clínica. Generalmente la hidrocefalia puede ser tratada y ser controlada quirúrgicamente. Las manifestaciones clínicas en los pacientes con hidrocefalia dependen de que ésta tenga un desarrollo agudo, subagudo o crónico y de que la hidrocefalia sea progresiva o esté detenida. La tríada clínica clásica del síndrome consiste en trastornos de la marcha, demencia e incontinencia. El trastorno de la marcha es, a menudo, la manifestación más destacada, aunque el grado de alteración es variable. A veces hay sólo cierta torpeza en la marcha, mientras que en otros casos el paciente se encuentra imposibilitado de caminar. Las anormalidades en el estado mental asociadas con la demencia hidrocefálica son variables. Las más características son: apatía, desatención, trastornos de la memoria, el juicio y la abstracción y desorientación.

### Demencias tratables más comunes

#### Quirúrgicas:

- Hidrocefalia a presión normal
- Tumores cerebrales
- Infecciones cerebrales
- Hematoma subdural

#### Demencias que requieren tratamiento médico (no quirúrgico):

- Hipotiroidismo
- Infecciones (HIV, sífilis)
- Abuso de alcohol
- Deficiencia de vitamina B12
- Hipoxia crónica (por ejemplo, debido a una apnea obstructiva crónica o enfermedad neuromuscular)
- Cualquier trastorno metabólico o endocrino puede virtualmente causar demencia
- Enfermedad de Wilson
- Encefalopatía de Hashimoto
- Enfermedad celíaca
- Enfermedad de Whipple

- Vasculitis cerebral

Frecuencia de las causas tratables de demencia:

- 1) Depresión
- 2) Hidrocefalia
- 3) Abuso de alcohol
- 4) Tumores
- 5) Enfermedad de la glándula tiroides
- 6) Deficiencia de vitamina B12