

DEMENCIA MIXTA
DETECCION
TRAUMATISMO CRANIEAL
EPIDEMIOLOGÍA DE LAS DEMENCIAS
DETERIORO COGNITIVO LEVE

**GUÍA PRÁCTICA
DE
DEMENCIAS
PARA DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO**

CLASIFICACION DE LAS DEMENCIAS
ENFERMEDAD DE ALZHEIMER
CRITERIOS DIAGNOSTICOS
DEMENCIA VASCULAR
DETERIORO COGNITIVO LEVE
TRATAMIENTO

ALBERTO J. MIMENZA ALVARADO
SARA G. AGUILAR NAVARRO

GUÍA PRÁCTICA
DE
DEMENCIAS

para diagnóstico y tratamiento

GUÍA PRÁCTICA DE DEMENCIAS



Copyright © 2013

Corporativo Intermédica, S.A. de C.V.

1a. Cda. 20 de Noviembre, Lt. 1, Mz. 3

Col. 12 de Diciembre C.P. 09870, México, D.F.

Tel./Fax (52 55) 5607 1236, Tel. 5695 3661

www.corinter.com.mx

e-mail: corinter@corinter.com.mx

Todos los derechos reservados. Este libro está protegido por los derechos de autor. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, almacenada en un sistema de recuperación, o transmitida en forma alguna y por ningún medio electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, sin autorización previa del editor.

Miembro de la Cámara Nacional de la Industria Editorial Mexicana
Registro No. 2860

Primera edición, 2013

ISBN 978-607-7618-53-9

El contenido del libro es responsabilidad exclusiva de los autores. El editor no se responsabiliza de ninguno de los conceptos, recomendaciones, dosis, etc., vertidos por los autores y su aplicación queda a criterio de los lectores.

ESTUVIERON AL CUIDADO Y EDICIÓN DE LA OBRA:

RAÚL COLÍN INIESTRA
Coordinador Editorial

MARÍA DE LA LUZ GUERRA COLMENERO
Corrección

D.C.G. CARLA JUDITH VERA RODRÍGUEZ

D.G. LAURA EUGENIA PÉREZ AGUIJOSA

Diseño Gráfico

Impreso en México / Printed in Mexico

Autores

Dr. Alberto J. Mimenza Alvarado

*Especialista en Medicina Interna y Neurología, Neurofisiólogo - Enfermedad Vasculat Cerebral,
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" (INCMNSZ)
Profesor de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad La Salle
Profesor titular del curso de alta especialidad en Neurología Geriátrica, INCMNSZ-UNAM*

Dra. Sara G. Aguilar Navarro

*Especialista en Medicina Interna y Geriatría, Investigadora en Ciencias Médicas "B", INCMNSZ
Presidente de la Sociedad de Geriatras de México, A.C.
Miembro del Sistema Nacional de Investigadores (SNI)
Profesora de pregrado y posgrado de Geriatría, UNAM
Profesora de pregrado de Geriatría, Universidad Panamericana*

Coautor

Dr. José A. Ávila Funes

Especialista en Medicina Interna y Geriátría

Jefe del Departamento de Geriátría, INCMNSZ

Miembro del Sistema Nacional de Investigadores (SNI)

Profesor de Geriátría, UNAM

Colaboradora

Maestra en Neurociencias Lidia A. Gutiérrez Gutiérrez

Adscrita del Departamento de Neurología y Psiquiatría, INCMNSZ

Índice

	<i>página</i>
1. Definición	11
2. Epidemiología	12
3. Clasificación de la memoria	14
4. Evaluación Neuropsicológica	14
a) Diagnóstico de trastornos cognitivos.....	14
b) Evaluación del estado funcional	26
5. Clasificación de las demencias	33
6. Enfermedad de Alzheimer	33
a) Definición	33
b) Epidemiología	34

c) Fisiopatología	34
d) Factores de riesgo	37
e) Criterios diagnósticos	40
f) Clasificación	47
g) Diagnóstico	48
h) Tratamiento	55
7. Deterioro cognitivo vascular	61
a) Definición	61
b) Epidemiología	61
c) Fisiopatología	62
d) Factores de riesgo	68
e) Criterios diagnósticos	71
f) Diagnóstico	76

g) Tratamiento	79
8. Demencia mixta	81
a) Definición	81
b) Epidemiología	81
c) Fisiopatología	82
d) Factores de riesgo	85
e) Criterios diagnósticos	87
f) Diagnóstico	87
g) Tratamiento	89
9. Conclusiones	90
Referencias bibliográficas	93

DEFINICIÓN

La demencia se define de acuerdo con el DSM-IV como el trastorno de la memoria que se acompaña de una o más de las siguientes alteraciones: apraxia, afasia, agnosia y deterioro de la función ejecutiva, y que condiciona un deterioro significativo en la función previa del paciente en aspectos laborales y/o sociales.

Estos cambios no deben ocurrir en el contexto de delirium, aunque el cuadro clínico puede estar en el contexto de alguna enfermedad médica general, a los efectos persistentes de algunas sustancias o una combinación de estos dos factores.

Se han publicado los nuevos criterios del DSM-5 en los cuales el término de demencia cambia por el de trastorno neurocognitivo mayor (antes demencia) y trastorno neurocognitivo menor (deterioro cognitivo leve).

EPIDEMIOLOGÍA

En la figura 1 se muestra la prevalencia de las demencias. Sin duda, la enfermedad de Alzheimer (EA) es la causa más frecuente de demencia en el mundo. Sin embargo, hoy se identifican otros tipos de demencia denominados mixtos, que resultan, por ejemplo, de una combinación de EA más demencia vascular (DV), aunque puede presentarse con otras formas de demencia.

La prevalencia de demencia en el mundo se estima en 30%, de los cuales unos 35 millones de personas corresponden a la demencia de tipo Alzheimer. Según el Estudio Nacional sobre Salud y Envejecimiento en México (ENASEM), la prevalencia estimada de demencia es de 6.1% con incidencia de 27.3/1000 personas. Si se considera que para la EA (como para la mayoría de las demencias) la edad es el principal factor de riesgo, debe destacarse que de acuerdo con predicciones de la OMS, para 2020, gran parte de América Latina tendrá 10% de su población mayor de 60 años de edad, lo que incrementará el número de casos de demencia.

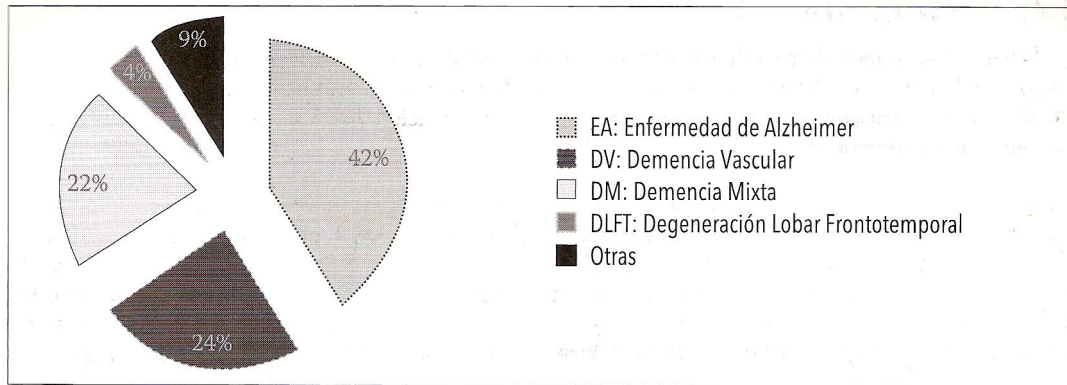


Figura 1. Prevalencia de las demencias en el mundo.

CLASIFICACIÓN DE LA MEMORIA

Es fundamental conocer la clasificación de la memoria porque la correcta identificación del dominio cognitivo afectado permitirá conocer la posible etiología del problema. Por lo tanto, el primer paso en el estudio del paciente es identificar el tipo de memoria afectada, que en la mayoría de los casos establece el diagnóstico. Figura 2.

EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA

Diagnóstico de los trastornos cognitivos

Con frecuencia es necesario realizar pruebas neuropsicológicas para determinar el tipo de problema de memoria afectada, así como considerar la queja de un problema de memoria, reportado ya sea por el paciente, familiar o acompañante. De manera universal, la prueba del estado mínimo mental [Mini Mental State Examination, (MMSE)] es el instrumento de tamizaje más utilizado que permite conocer cuál es el estado de la función cognitiva del paciente. Consta de 8 preguntas, que se califican de 0 a 30 puntos, donde

a menor puntaje peor es el desempeño cognitivo. En el cuadro 1 se muestra el contenido del MMSE, con cada una de las funciones mentales y los dominios cognitivos evaluados con este instrumento.

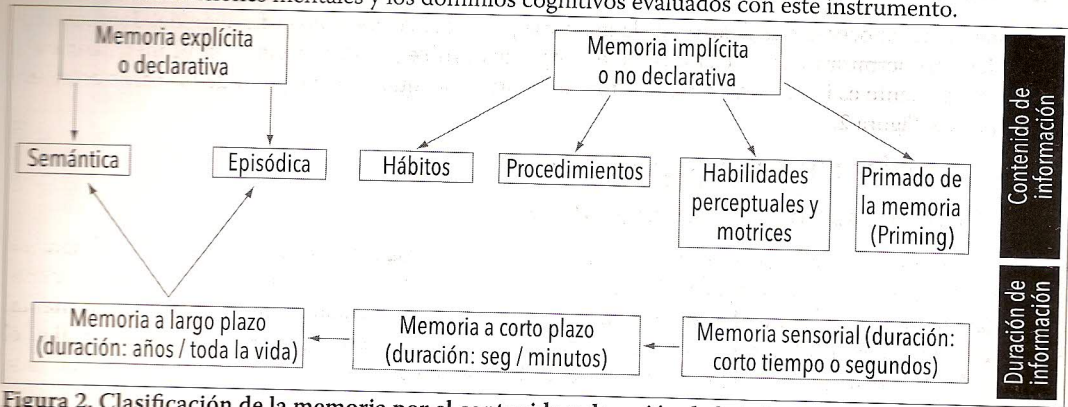


Figura 2. Clasificación de la memoria por el contenido y duración de la información.

Cuadro 1

Mini-Mental State Examination: MMSE (1)

Reactivo	Función evaluada
1. ¿En qué (1) año, (2) mes, (3) día, (4) día de la semana, (5) estación del año estamos? (5 puntos)	Orientación en tiempo: Nivel de conciencia Actualización de memoria inmediata
2. ¿En qué (6) país, (7) estado/entidad federativa, (8) ciudad, (9) lugar, (11) piso estamos? (5 puntos)	Orientación en espacio: Nivel de conciencia y posición en el espacio
3. Le diré tres palabras, repítalas y no las olvide, se las preguntaré más tarde: MESA, LLAVE, LIMÓN (1 punto por palabra recordada en 1 ensayo, total 3 puntos)	Registro: Memoria inmediata, fase de aprendizaje
4. Empezando desde 100 cuente hacia atrás de 7 en 7: 93, 86, 79, 72, 65 <i>Alternativa:</i> Deletree MUNDO hacia adelante (con ayuda) y luego hacia atrás: O D N U M. (1 punto por palabra correcta: 5 puntos)	Atención y cálculo: Atención y concentración Memoria de trabajo
5. Diga las tres palabras que le pedí que no olvidara: MESA, LLAVE, LIMÓN (1 punto por palabra correcta: 3 puntos)	Memoria: Fase de recuerdo o evocación
6. Diga cómo se llama esto, mostrar uno a la vez: LÁPIZ, RELOJ (1 punto por c/u: 2 puntos)	Lenguaje: Denominación
7. Repita exactamente la siguiente frase: NI SÍ ES, NI NO ES, NI PEROS (1 punto textual)	Lenguaje: Repetición
8. Hoja de papel frente al paciente, decir: Tome este papel con su mano derecha, dóblelo por la mitad y déjelo en el suelo. (1 punto por cada acción correcta)	Lenguaje: Orden secuencial

9. Lea en voz alta y haga lo que ahí dice: CIERRE LOS OJOS (1 punto si cierra los ojos)	Lenguaje: Lectura y orden escrita
10. Escriba una oración, una frase o una idea completa (1 punto sujeto-verbo-complemento)	Lenguaje: Escritura
11. Copie este dibujo tal y como está aquí (1 punto por 10 ángulos presentes y 2 cruzados)	Copia pentágonos: Praxia constructiva



Forma de reportar:

Total obtenido sobre 30 (o 22 para analfabetas) y entre paréntesis los puntos perdidos de cada reactivo. Ej.: MMSE= 24/30 (-2 Orientación en tiempo, -1 pentágono, -3 memoria-recuerdo)

Puntos de corte (2):

24 a 30: sin alteración cognoscitiva 18 a 23: demencia leve
 10 a 17: demencia moderada < 10: demencia severa
 Baja escolaridad (1-4 años) y analfabetas se califica < 21

Interpretación:

Los reactivos más sensibles para el EA son: orientación en tiempo, atención y cálculo, memoria fase de recuerdo y dibujo de pentágonos. Sin embargo, una puntuación de 27/30 puntos, donde los 3 puntos perdidos fueron en memoria-recuerdo, es significativa de un proceso amnésico (EA).

Limitaciones:

Sólo es un instrumento de tamizaje, no hace diagnóstico de demencia ni diagnóstico diferencial; baja sensibilidad en alteraciones leves; falsos negativos en altos grados de escolaridad (>12 años), y falsos positivos en baja escolaridad (<4 años) y no evalúa funciones ejecutivas.

1. Folstein, Folstein y McHugh, *Mini-Mental-State. A practical Method for grading. The cognitive state of patients for the clinician.* J. Psychiat Res, 1975, V12; 189-98.
2. Tombaugh TN, *The Mini-Mental State Examination: A Comprehensive Review.* J AM Geriatr Soc, 1992, 40: 922-35.

Conviene enfatizar algunas consideraciones respecto al MMSE:

- Es un instrumento de tamizaje originalmente diseñado para determinar el avance del deterioro cognitivo.
- Tiene limitaciones para su uso en poblaciones con alta escolaridad (>12 años) o con muy baja escolaridad (< 4 años), por lo que si la sospecha clínica es alta, aun en presencia de un puntaje “normal”, debe realizarse una evaluación neuropsicológica completa o referir al paciente al neuropsicólogo para una evaluación cognitiva integral.
- El deterioro cognitivo leve (DCL) no puede detectarse con la aplicación del MMSE.

Existen múltiples pruebas neuropsicológicas que permiten confirmar el tipo de problema de memoria. Sin embargo, no existe una prueba ideal y la evaluación debe incluir pruebas sensibles para cada tipo de trastorno cognitivo.

En el caso de la EA, se recomiendan las siguientes pruebas: ADAS-Cog, Neuropsi, TAVEC, Trial Making-test A y B, WAIS-III, figura de Rey, Fluidez semántica y fonológica.

Como recomendación: en todo paciente con queja de memoria es razonable realizar las siguientes pruebas neuropsicológicas:

- MMSE (Examen mínimo del estado mental)
- Prueba de cinco palabras (cuadro 2)
- Fluidez fonológica y semántica (cuadro 3)
- Prueba de dibujo del reloj (cuadro 4)

En cada cuadro se describe su aplicación e interpretación.

Otras pruebas recomendadas son: FAB (*Frontal Assesment Battery*), CDR (*Clinical Dementia Rating*) y una escala de tamizaje en búsqueda de síntomas depresivos como la GDS (*Geriatric Depression Scale*).

Cuadro 2. Prueba de 5 palabras

Prueba de 5 palabras

Dubois B, Touchon J, Porter F, Oussef PJ, Vellas B, Michel B (2002).

Les 5 mots, épreuve simple et sensible pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer

La Presse Médicale, 31:1696-9.

Es una prueba corta para evaluar objetivamente funciones de memoria (aprendizaje y recuerdo de 5 palabras). Ha demostrado tener sensibilidad de 91% y especificidad de 85% para identificar personas con EA.

Instrucciones: Se aplica en dos etapas.

1ª. Aprendizaje y recuerdo inmediato; se hace en tres fases:

a) Presentación de la lista escrita (autobús, guante, paloma, diente, mercado); b) Vínculo de categoría semántica (animal, lugar, vehículo de transporte, prenda de vestir, parte del cuerpo); c) Recuerdo inmediato y asociación semántica en palabras no recordadas.

Interpretación:

a) Problemas de codificación: dificultad de aprender las 5 palabras tras varias repeticiones; se presenta por reducción de los recursos de atención.

Cuadro 2. Prueba de 5 palabras (*cont.*)

Instrucciones: Después de 5 minutos:

2ª. Evocación o recuerdo diferido, dos fases: espontánea y con claves semánticas.

Reporte: Número de palabras recordadas espontáneamente más las recordadas con clave semántica en cada fase. Por ejemplo: Recuerdo Inmediato 3+1 (recordó 3 espontáneamente y 1 con clave semántica), y recuerdo tardío 4+1 (recordó 4 espontáneamente y la restante con clave), entonces el reporte queda: Prueba de 5 palabras = 3+1 y 4+1.

Interpretación:

- b) Problemas de consolidación (Síndrome amnésico de tipo hipocámpico): alteración en el recuerdo de las palabras aun con claves semánticas.
- c) Problemas de recuperación (Síndrome amnésico de tipo fronto-subcortical) cuando el recuerdo diferido mejora con claves semánticas.

Cuadro 3. Prueba de fluidez verbal

Fluidez verbal

Duff Canning SJ, Leach L, Stuss D, Ngo L, Black SE. *Diagnostic utility of abbreviated fluency measures in Alzheimer disease and vascular dementia*. Neurology 2004; 62:556-62; Ostrosky-Solis F, Ardila A, Rosselli M. *A brief neuropsychological test battery in Spanish with norms by age and educational level*. NEUROPSI 1999.

Principio:	Instrucciones	Puntos de corte (Edad: 65 años y más)		Interpretación
Semántica: Animales	Lo más rápido que pueda, diga nombres de animales que recuerde: (1 min)	Escolaridad 0 años 1-4 años 5-9 años +10 años	Palabras correctas < 6 < 11 < 13 < 14	<ul style="list-style-type: none"> Alta fluidez fonológica, baja semántica: probable deterioro cortical, estructuras temporales y parietales (Alzheimer).

Cuadro 3. Prueba de fluidez verbal (*cont.*)

Principio:	Instrucciones	Puntos de corte (Edad: 65 años y más)		Interpretación
		Escolaridad	Palabras correctas	
Fonológica: F	Le diré una letra del alfabeto, diga palabras que empiecen con esa letra. NO diga nombres propios, ni palabras derivadas (ej. limpio, limpiar, limpieza). Lo más rápido que pueda diga palabras que comiencen con la letra F (1 min)	0 años 1-4 años 5-9 años +10 años	NO aplica < 4 < 7 < 9	<ul style="list-style-type: none"> Alta fluidez semántica, baja fonológica: probable deterioro vascular, cambios en sustancia blanca de circuitos fronto-subcorticales.

Cuadro 4. Prueba de dibujo del reloj

Dibujo del reloj

Shulman K, *Clock-drawing: Is it the ideal cognitive screening test?*, 2000;
 Ekonoyan, et al. *The Clock drawing task: common errors and functional neuroanatomy*, 2012.

Instrucciones:	Funciones cognitivas evaluadas
<i>Dibuje la carátula de un reloj (redondo) con todos sus números y que las manecillas marquen las 8:20 (11:10)</i>	
Dibuja el reloj completo sin pedir nuevamente parte de la instrucción o toda	Memoria a corto plazo
Reloj reconocible Diferenciación de manecillas: la corta (hora) señala 8 (11) y la larga (minutos) señala 4 (2)	Memoria semántica Capacidad de abstracción

Cuadro 4. Prueba de dibujo del reloj (*cont.*)

Instrucciones:	Funciones cognitivas evaluadas
<p>Círculo de buen tamaño para escribir 12 números claros Distribución de números y manecillas en ambos lados del espacio Secuencia y ubicación correcta de números, sin correcciones</p>	<p>Síntesis visuoespacial Proceso hemiatencional Capacidad de planear, organizar, secuenciar y verificar (funciones ejecutivas)</p>
<p>Errores comunes en enfermedad de Alzheimer: a) errores conceptuales: el dibujo no parece reloj, ni parecen manecillas, dirigir manecilla minuterero hacia el 10 en lugar del 2 (escribir 20 en lugar de dirigir manecilla al 4); b) errores espaciales: círculo pequeño, números fuera del círculo amontonados en un lado; c) errores perseverativos: secuencia numérica más allá del 12, más de dos manecillas, repetición de números</p>	
<p>Deterioro vascular, errores comunes en funciones ejecutivas: a) gráficos: círculo pequeño o líneas difusas y números ilegibles; manecillas no diferenciadas por tamaño, intentos de corrección; b) dificultades de espaciamiento de números</p>	

Evaluación del estado funcional

Para estadificar el grado de demencia, es necesario determinar, además del tipo de deterioro cognitivo, el impacto sobre las llamadas actividades de la vida diaria. El estado funcional hace referencia a la capacidad del individuo de llevar a cabo actividades para su auto-cuidado e interacción social, que se han denominado básicas e instrumentadas. Existen escalas para medir el impacto del problema cognitivo sobre la funcionalidad (por ejemplo, el índice de Katz para actividades básicas de la vida diaria, y la escala de Lawton para actividades instrumentadas de la vida diaria). En el cuadro 5 se muestra la Escala Clínica de Demencia (Clinical Dementia Rating, CDR), la cual permite estadificar el proceso demencial (deterioro cognitivo leve, demencia leve, moderada o severa).

Cuadro 5. Evaluación clínica de demencia (CDR)*

Evaluación clínica de demencia	0	0.5	1	2	3
	Deterioro				
	Sin deterioro	Deterioro cuestionable	Leve 1	Moderado 2	Severo 3
Memoria	No hay pérdida de memoria o hay un leve olvido ocasional.	Leve olvido persistente: recuerdo parcial de hechos, olvido "benigno".	Pérdida moderada de la memoria más evidente para hechos recientes; el efecto interfiere con las actividades cotidianas.	Pérdida severa de la memoria.	Pérdida severa de memoria, sólo quedan fragmentos.

Cuadro 5. Evaluación clínica de demencia (CDR)* (cont.)

	Deterioro				
	Sin deterioro	Deterioro cuestionable	Leve 1	Moderado 2	Severo 3
Orientación	Completamente orientado/a.	Completamente orientado/a, salvo leve dificultad con las relaciones temporales.	Dificultad moderada con relaciones temporales, orientado/a en cuanto al lugar en el momento del examen, puede sufrir desorientación geográfica en algún otro lugar.	Dificultad severa con relaciones temporales, generalmente desorientado/a en el tiempo y con frecuencia en cuanto al lugar.	Orientado/a solamente en relación a su persona.

Cuadro 5. Evaluación clínica de demencia (CDR)* (cont.)

	Deterioro				
	Sin deterioro	Deterioro cuestionable	Leve 1	Moderado 2	Severo 3
Juicio y solución de problemas	Soluciona problemas cotidianos y maneja bien asuntos financieros y empresariales, buen juicio con relación a desempeños pasados.	Deterioro leve en la solución de problemas, semejanzas y diferencias.	Dificultad moderada en el manejo de problemas, semejanzas y diferencias, juicio social en general conservado.	Deteriorado severamente en el manejo de problemas, semejanzas y diferencias, juicio social generalmente deteriorado.	Incapaz de realizar juicios o solucionar problemas.

Cuadro 5. Evaluación clínica de demencia (CDR)* (cont.)

	Deterioro				
	Sin deterioro	Deterioro cuestionable	Leve 1	Moderado 2	Severo 3
Actividades Comunitarias	Funcionamiento independiente y en el nivel usual en el trabajo, compras, grupos de voluntariado y sociales.	Deterioro leve en estas actividades.	Incapaz de funcionar independientemente en actividades, aunque todavía puede estar involucrado/a en algunas de ellas; a simple vista, da la impresión de normal.	<p>No pretende funcionar independientemente fuera del hogar</p> <p>Aparenta estar demasiado enfermo/a como para tener actividad social fuera del hogar.</p> <p>Aparenta estar lo suficientemente enfermo como para tener actividad social fuera del ámbito hogareño.</p>	

Cuadro 5. Evaluación clínica de demencia (CDR)* (cont.)

	Deterioro				
	Sin deterioro	Deterioro cuestionable	Leve 1	Moderado 2	Severo 3
Hogar y pasatiempos	Vida hogareña, pasatiempos e intereses intelectuales bien conservados.	Vida hogareña, pasatiempos e intereses intelectuales levemente deteriorados.	Deterioro leve pero definido de su funcionamiento dentro del hogar, los quehaceres domésticos más difíciles, los intereses y pasatiempos más complicados son abandonados.	Sólo se encuentran conservados los quehaceres simples y poco interés en actividades cotidianas.	No cumple función significativa dentro del hogar.

Cuadro 5. Evaluación clínica de demencia (CDR)* (cont.)

	Deterioro				
	Sin deterioro	Deterioro cuestionable	Leve 1	Moderado 2	Severo 3
Cuidado personal	Completamente capaz de cuidar de sí mismo/a.		Necesita recordatorios.	Requiere ayuda para vestirse, asearse y para el cuidado de sus efectos personales.	Requiere mucha ayuda para los cuidados personales; incontinencia frecuente.

Calificar solamente como deterioro el nivel previo habitual debido a una pérdida cognitiva, no como deterioro debido a otros factores. *Clinical Demential Rating (CDR).

CLASIFICACIÓN DE LAS DEMENCIAS

La demencia puede clasificarse de diversas maneras. La más común es respecto a su localización anatómica, correspondiendo al tipo cortical (EA, Demencia por cuerpos de Lewy, [DCLw]) y de tipo subcortical (Vascular, Enfermedad de Parkinson [EP]). Otra manera de clasificarla es según su etiología (degeneración cortical primaria, degeneración subcortical primaria, enfermedad vascular cerebral, infecciosa, nutricional, etc.). También puede ser reversible (fármacos, deficiencia de vitaminas, depresión) o irreversible y progresiva o no. Debe considerarse que cada tipo de clasificación podría incluir otra. Por tanto, es conveniente determinar, además de su clasificación por localización anatómica, si la demencia es progresiva o no, y su etiología, ya que esto permitirá establecer un pronóstico más apropiado.

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Definición

La EA es el tipo más común de demencia, puesto que representa entre 60-80% de todos los casos. Se caracteriza por alteración de manera inicial en el recuerdo de nombres y hechos recientes; apatía y depresión

pueden presentarse también de manera inicial, aunque con menor frecuencia. En fases avanzadas de la enfermedad existe alteración del juicio, confusión, cambio en el comportamiento, dificultad para el lenguaje, deglución y deambulación.

Epidemiología

Si se considera que la edad es el principal factor de riesgo para presentar la enfermedad, la incidencia se duplica cada 5 años después de los 65 años de edad. Se presenta en 53/1000 personas de 65 a 74 años, 170/1000 personas de 75 a 84 años y en 231/1000 personas mayores de 85 años. El riesgo estimado de por vida de presentar EA en mayores de 65 años se estima en 10.5%.

Fisiopatología

1. La hipótesis amiloide: por acción de la β -secretasa (BACE-1) se produce la degradación de la proteína precursora de amiloide (PPA), lo cual inicia la producción de oligómeros de beta amiloide (β A)

insolubles, por lo que, a su vez, se produce un desbalance entre su producción y aclaramiento. Así mismo, proteasas encargadas de la degradación de β A como la nefrisilina, está reducida. Una metoendopeptidasa (enzima degradante de insulina), también degrada el β A; en modelos animales se ha observado que la alteración de ésta disminuye la degradación del β A en 50%.

2. Hipótesis Tau: la proteína Tau es necesaria para mantener la estructura y función de los microtúbulos neuronales, lo que permite el adecuado transporte axonal. En condiciones normales ocurre fosforilación de dicha proteína en dominios específicos de los microtúbulos. El β A favorece el aumento en la actividad de cinasas específicas ($GSK-3\beta$ y $Cdk5/p25$), lo que causa aumento en la fosforilación de la proteína Tau. Esto, a su vez, incrementa la pérdida de la estructura de los microtúbulos y, después se forman las denominadas marañas u ovillos neurofibrilares.
3. Disfunción mitocondrial: el β A es tóxico para la mitocondria, específicamente para la oxidasa C de citocromo. Este efecto deteriora el transporte de los electrones, del ATP, consumo de oxígeno y del potencial de membrana mitocondrial.
4. Estrés oxidativo: la disfunción mitocondrial libera radicales libres, lo cual genera mayor estrés oxidativo, con el efecto de mayor producción de radicales libres.

5. Disfunción sináptica: se ha considerado que la falla sináptica es consecuencia del depósito de βA , sin embargo, ésta podría ser también un trastorno primario de la enfermedad. El depósito de βA en receptores nicotínicos de acetilcolina (ACh) y en los de N-metil-D-Aspartato (NMDA) entre otros, favorece la excitotoxicidad, disminuye la potenciación a largo plazo y aumenta la depresión a corto plazo. También parece existir (inclusive en etapas iniciales del deterioro cognitivo), una disminución en la cantidad de sinaptofisina (proteína de las vesículas presinápticas). Otros elementos como las neurotrofinas (por ejemplo, factor neurotrófico derivado del cerebro) también están disminuidos.
6. Otros trastornos metabólicos en la EA han surgido como factores relacionados a la alteración en la función cerebral. Se han descrito niveles bajos de los receptores de insulina, de proteínas transportadoras de glucosa y en otras vías de señalización de la insulina. Otros elementos relacionados son el componente vascular, la neuroinflamación, la pérdida en la regulación del calcio e inclusive trastornos en el metabolismo del colesterol cerebral (junto con la apolipoproteína, APOE).

Factores de riesgo

El factor de riesgo más importante para presentar EA es la edad. Respecto al factor genético, el genotipo APOE con el alelo $\epsilon 4$, es el polimorfismo más importante para el tipo esporádico; para el tipo familiar (<1% de los casos) la mutación en el gen de la Presenilina 1 y 2, es el principal factor de riesgo. Otros estudios han demostrado el papel de factores de riesgo ambientales y clínicos que también contribuyen a la manifestación de la EA. En el cuadro 6 se muestran los factores de riesgo asociados con la EA así como el riesgo atribuible a la población expuesta.

La dislipidemia en la etapa adulta ha resultado también un estado de riesgo (RR 1.38 [95% IC, 1.07 - 1.082], $P=0.035$), así como la insuficiencia renal crónica, con un (RR 5.3 [95% IC, 1.76 - 16.3], $P=0.001$). Se ha considerado a la depresión factor de riesgo para la EA con un (RR 1.72 [95% IC, 1.04 - 2.84], $P=0.035$), el sexo femenino tiene mayor riesgo de padecerla. Sin embargo, es la suma de todos los factores lo que permite que se manifieste en la vejez. Se ha propuesto que la enfermedad de Alzheimer es consecuencia de la acumulación de alteraciones que inician desde la infancia. Figura 3.

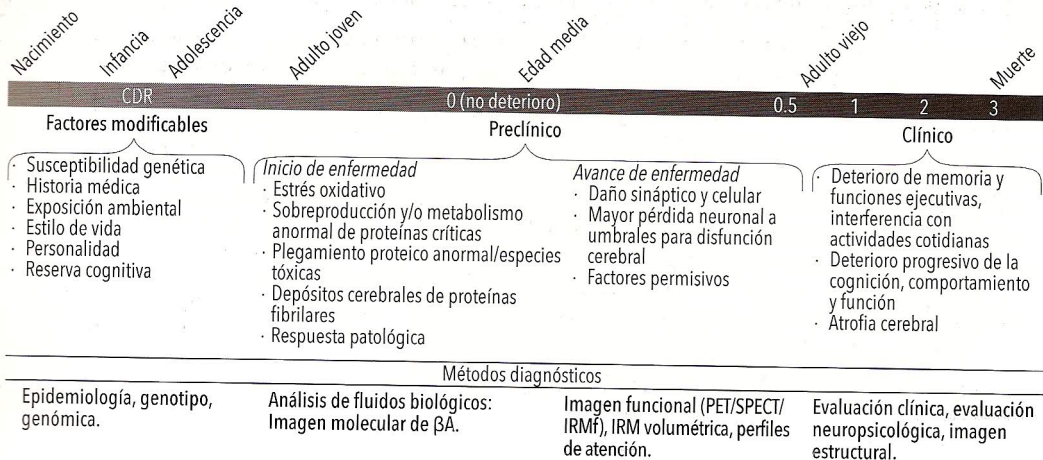


Figura 3. Evolución hipotética en la EA.

Cuadro 6. Casos de EA atribuibles a factores de riesgo potencialmente modificables (en el mundo)

	Prevalencia población	RR (95% IC)	Riesgo atribuible a población	# casos atribuible (miles, rango confianza)
Diabetes mellitus	6.4%	1.39 (1.17-1.66)	2.4% (1.1-4.1)	826 (365-1374)
Hipertensión (edad adulta)	8.9%	1.61 (1.16-2.24)	5.1% (1.9-9.9)	1756 (476-3369)
Obesidad (edad adulta)	3.4%	1.60 (1.34-1.92)	2.0% (1.1-3.0)	678 (387-1028)
Depresión	13.2%	1.90 (1.55-2.23)	10.6% (6.8-14.9)	3600 (2295-5063)
Inactividad física	17.7%	1.82 (1.19-2.78)	12.7% (3.3-24.0)	4297 (1103-8122)
Tabaquismo	27.4%	1.59 (1.15-2.20)	13.9% (3.9-24.7)	4718 (1338-8388)
Baja escolaridad	40%	1.59 (1.35-1.86)	19.1% (12.3-25.6)	6473 (4163-8677)
Combinado (máximo)			50.1%	17,187,028

Criterios diagnósticos

En 1984 se establecieron los criterios diagnósticos de la NINDS-AIREN para la EA. En 2010, el *International Work Group* (IWG) propuso una nueva terminología que incorpora los biomarcadores para confirmar el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer (cuadro 7). Estos biomarcadores están relacionados con el depósito de β amiloide cerebral y daño neuronal. En el cuadro 8 se muestran los criterios propuestos por el IWG para el diagnóstico de EA. En el cuadro 9 se muestra la clasificación de los biomarcadores considerados en estos nuevos criterios que permiten establecer bases preclínicas de la enfermedad. Estos consideran:

- a) un estadio asintomático de amiloidosis cerebral,
- b) una amiloidosis asintomática más daño neuronal, o
- c) una amiloidosis más daño neuronal, más deterioro sutil en la memoria.

Cuadro 7. Nueva terminología propuesta para la Enfermedad de Alzheimer

Enfermedad de Alzheimer (EA)	<p>Aplica para trastornos que comienzan con el inicio del primer síntoma clínico específico y comprende a la pre-demencia y las fases de demencia.</p> <p>El diagnóstico se establece en vida, e incluye elementos clínicos, biológicos, es decir, cambios en la memoria y marcadores de patología Alzheimer que incluye βAmiloide (βA) en LCR, Tau total, Tau fosforilada, captación de amiloide por PET, atrofia del lóbulo temporal en IRM, PET con fluorodesoxiglucosa. El fenotipo clínico puede ser típico o atípico.</p>
EA prodrómico (también llamada estadio de predemencia de EA)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Síntomas que incluyen pérdida de memoria episódica de tipo hipocampal, que no afecta las actividades instrumentadas de la vida diaria, y 2. Evidencia de biomarcadores en LCR o imagen que sustenten la presencia de cambios patológicos en EA.

Cuadro 7. Nueva terminología propuesta para la Enfermedad de Alzheimer (*cont.*)

Demencia EA	Los síntomas cognitivos son los suficientemente severos para interferir en el funcionamiento social y en las actividades instrumentadas de la vida diaria.
EA típica	Corresponde al fenotipo más común de la EA, caracterizado por afectación temprana de memoria episódica. El diagnóstico es reforzado con uno o más marcadores positivos en vida.
EA atípica	Afasia progresiva no fluente, afasia logopénica, variante frontal de EA y la atrofia cortical posterior. Debe además encontrarse evidencia de amiloidosis cerebral en LCR.
Demencia mixta	Pacientes que cumplen criterio para EA típica y además presentan evidencia clínica y biológica/imagen para otro trastorno comórbido (EVC, enfermedad por cuerpos de Lewy).

Cuadro 7. Nueva terminología propuesta para la Enfermedad de Alzheimer (cont.)

<p>Estado preclínico de EA (incluye estado de riesgo asintomático para EA y EA presintomático)</p>	<p>Hace referencia al largo período sintomático entre los eventos tempranos patogénicos/lesiones cerebrales de EA y los primeros datos de cambios cognitivos específicos. Comprende dos estadios preclínicos que pueden determinarse en vida: Estado de riesgo asintomático para EA: identificado en vivo por evidencia de amiloidosis cerebral o βA en LCR. EA presintomático: término reservado para individuos que desarrollarán EA. Aplica para familias afectadas por la mutación monogénica autosómica dominante.</p>
<p>Patología Alzheimer</p>	<p>Cambios observados por histopatología</p>

Cuadro 8. Criterios propuestos por el IWG para el diagnóstico de EA

EA probable: Criterio A más uno o más contenidos de soporte B, C, D o E

Criterios principales necesarios

- A. Presencia de deterioro significativo y temprano en la memoria episódica que incluya los siguientes contenidos:
- a) Cambio progresivo y gradual en la memoria por más de 6 meses.
 - b) Evidencia objetiva de deterioro significativo de memoria episódica de acuerdo con: déficit en el registro que no mejora significativamente con claves o reconocimiento y después de una efectiva codificación de la información.
 - c) El deterioro en la memoria episódica puede ser aislado o asociado con otros cambios cognitivos o al momento del inicio de la EA o cuando ésta avanza.

Cuadro 8. Criterios propuestos por el IWG para el diagnóstico de EA (cont.)

Contenidos de soporte

B. Presencia de atrofia temporal medial

- a) Pérdida de volumen de hipocampo, corteza entorrinal o amígdala demostrada por IRM.

C. Biomarcadores anormales en LCR

- a) Baja concentración de β A-42, aumento de Tau total o Tau-fosforilada.
- b) Otros marcadores bien validados o desarrollados en el futuro.

D. Patrón específico en neuroimagen funcional con tomografía por emisión de positrones (PET)

- a) Reducción en el metabolismo de glucosa en región temporal-parietal de manera bilateral.
- b) Otros ligandos validados.

E. Demostrar la mutación autosómica dominante de EA

Cuadro 9. Biomarcadores considerados para el diagnóstico de EA

Biomarcadores de depósito de β A	Biomarcadores de daño neuronal	Cambios bioquímicos asociados
β A en LCR	Tau/Tau-p	Biomarcadores inflamatorios (citocinas)
PET amiloide	Volumen hipocampal o atrofia temporal medial (por volumetría o escala visual)	Estrés oxidativo (Isoprostanos)
	Tasa de atrofia cerebral	Otros marcadores de daño sináptico y neurodegeneración (células muertas)
	Imagen PET-FDG	
	SPECT	
	Menos validados: IRMf, BOLD, IRM: perfusión, espectroscopia y difusión	

IRMf: Imagen por resonancia magnética funcional, BOLD: Blood Oxygen Level Dependent

Consideraciones especiales respecto a los nuevos criterios diagnósticos

Con la publicación de los nuevos criterios para el diagnóstico de la EA, es conveniente considerar algunos aspectos:

1. Estos criterios han sido aprobados por la FDA para utilizarse en ensayos clínicos, por lo que su uso en la actualidad está restringido a la investigación clínica.
2. Diversas iniciativas evalúan los resultados de los ensayos clínicos, por lo que es probable que en un futuro no muy lejano sean los criterios aprobados y de uso general para la enfermedad de Alzheimer.
3. La sospecha clínica es el aspecto más importante. Sin embargo, conviene aclarar que estos nuevos criterios pretenden confirmar el diagnóstico de la EA en vida, y no *post mortem*.

Clasificación

Se conocen dos tipos de EA: típico y atípico. El primero incluye al trastorno en la memoria episódica (amnésica) como el componente principal (EA típica). La atípica corresponde a la llamada afasia progresiva

no fluente, la afasia logopénica, variante frontal de EA y la atrofia cortical posterior. Las atípicas, mucho menos frecuentes, requieren estudios de tomografía de emisión por positrones (PET) e imagen por resonancia magnética (IRM).

Diagnóstico

En el cuadro 10 se muestran los exámenes mínimos necesarios en un paciente con sospecha o con diagnóstico de demencia. La punción lumbar se reserva para casos no típicos o para aquéllos de demencia rápidamente progresiva. El uso de biomarcadores en la actualidad es con fines de investigación. Sin embargo, además de una adecuada evaluación neuropsicológica, podrían necesitarse estudios complementarios como la IRM cerebral, la cual permite determinar el grado de pérdida de volumen, específicamente en la región hipocampal, además de descartar alguna patología potencialmente reversible.

En el cuadro 11 se muestran los estudios de imagen y otros neurofisiológicos, con recomendaciones específicas para uso de cada uno de ellos.

Cuadro 10. Exámenes de laboratorio necesarios en un paciente con demencia

Necesarios	Dependiente de contexto clínico
Biometría hemática	Niveles de vitamina B12
Química sanguínea	Niveles de folatos
Pruebas de función tiroidea	VDRL
Albúmina	VIH
Prueba de función renal	Serología para enfermedad de Lyme
Prueba de función hepática	Punción lumbar

VDRL: prueba serológica para sífilis, VIH: Virus de inmunodeficiencia humana

Cuadro 11. Estudios de imagen en paciente con sospecha de EA

Estudio / Hallazgo	Recomendación
<p>Imagen por Resonancia Magnética (IRM):</p> <p>Medición del volumen hipocampal, atrofia temporal medial (por volumetría o por una escala visual)</p>	<p>Depende del contexto clínico (si existe sospecha de proceso neoplásico, infeccioso)</p> <p>Sospecha de un proceso demencial de manera atípica, o evolución rápida</p> <p>Debe considerarse que si existe la posibilidad de realizar volumetría puede auxiliar establecer en el diagnóstico de EA.</p>
<p>Tomografía por emisión de positrones (PET):</p> <p>Aumento en la captación en región frontal, parietal, temporal, occipital, estriado.</p>	<p>Marcador de depósito:</p> <p>Utiliza ligandos como en compuesto B de Pittsburgh (^{11}C-PiB, el más estudiado). Otros ligandos: ^{18}F-Florbetapir, ^{18}F-Florbetaben</p>
<p>Tomografía computarizada por emisión de fotones simples (SPECT):</p> <p>Disminución en región temporal superior y posterior.</p>	<p>Marcador de daño neuronal.</p> <p>Estudio de perfusión cerebral, utilizando $^{99\text{m}}\text{Tc}$-Hexametilpropilenaaminaoxima.</p>

Cuadro 11. Estudios de imagen en paciente con sospecha de EA (cont.)

Estudio / Hallazgo	Recomendación
Tomografía por emisión de positrones con Flurodeoxiglucosa (FDG-PET) Aumento en la captación del ligando en región temporal superior y posterior, y en región parietal.	Marcador de daño neuronal. Evalúa el metabolismo de glucosa neuronal y glial. Realizado con [¹⁸ F]-Flurodeoxiglucosa.
IRM (secuencia T2, FLAIR, Protón)	Hiperintensidad de la parte posterior del cuerpo caloso.
IRM con espectroscopia (estudio en actividad)	
Imagen por tensor de difusión	Alteración en sustancia blanca temporal, sustancia blanca cerebral posterior y cuerpo caloso, disminución de anisotropía fraccional (FA) en parte de cíngulo que conecta al hipocampo al cíngulo posterior.
IRMf con técnica de BOLD (Blood Oxygen Level Dependent)	Disminución en la señal o inactivación en respuesta a estímulos en regiones del lóbulo temporal medial (hipocampo, amígdala)

Conviene mencionar que los estudios de neuroimagen se dividen en aquellos que pueden visualizar el depósito de amiloide (PET) o los que evalúan el daño neuronal (IRM, PET con Flurodeoxiglucosa, SPECT), entre otros.

El diagnóstico diferencial de la EA incluye enfermedades tales como la demencia por cuerpos de Lewy (DCLw), de etiología vascular (donde el componente cortical puede simular un origen degenerativo), de causas secundarias a carencias nutricionales, así como también de origen metabólico, tóxicos, infecciosos, neoplásico, entre otros.

La depresión merece mención especial porque produce un cuadro pseudodemencial que suele ser una causa reversible de demencia. Existen diferencias en las características cognitivas y en el avance de la depresión, que permiten establecer si el proceso de deterioro es atribuible a ésta. Es importante mencionar que el proceso depresivo puede ser también una consecuencia desencadenante o un proceso depresivo primario. En todo caso, la recomendación es reevaluar al paciente para saber si el proceso cognitivo ha revertido posterior a un tratamiento antidepressivo o existe deterioro cognitivo relacionado con depresión. En el cuadro 12 se muestran las diferencias clínicas más importantes entre depresión y EA.

Cuadro 12. Diferencias entre EA y depresión

Características clínicas	Demencia tipo Alzheimer	Depresión
Forma de instalación	Insidioso	Agudo o subagudo
Estado afectivo	Lábil	Depresivo, triste, sentimiento de culpa
Atención/concentración	Habitualmente alterada	Preservada
Inserción social	Conservada	Afección rápida
Queja	Negados o minimizados por el paciente	Queja importante por parte del paciente
Evaluación neuropsicológica	Accesible a las pruebas, realiza las pruebas según la severidad del problema	Poco interés en la evaluación, variabilidad en las pruebas (superior en estados de buen ánimo y peor en situaciones de bajo ánimo)
Problemas amnésicos	Problemas de aprendizaje, olvidos recientes, respuestas inapropiadas	Problemas de recuerdo, olvida hechos pasados más que recientes, respuesta de tipo "no sé"

Cuadro 12. Diferencias entre EA y depresión (*cont.*)

Características clínicas	Demencia tipo Alzheimer	Depresión
Problemas de denominación	Habitualmente presente	Ausente
Evolución	Lenta, progresiva	Rápida
Alteración circadiana	Agravamiento vespertino, confusión nocturna	Agravamiento matutino, disminución vespertina

Tratamiento

Es importante recordar que los tratamientos disponibles en la actualidad no son curativos, aunque debe considerarse que han demostrado mejorías en las puntuaciones de las escalas utilizadas en los ensayos clínicos. No obstante, estas mejorías son modestas desde el punto de vista clínico. Por lo tanto, es conveniente siempre individualizar el objetivo del tratamiento mediante la adecuada identificación del tipo de demencia, el estado de la enfermedad e inclusive las expectativas del paciente (sobre todo en casos de demencia leve) y/o de la familia. Conviene mencionar el beneficio que proporciona el tratamiento farmacológico sobre los síntomas conductuales de la enfermedad, que en muchos casos causan el colapso del cuidador.

En general, existen dos grupos de fármacos:

- inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa (donepecilo, rivastigmina y galantamina), y
- antagonistas de los receptores NMDA (memantina).

En el cuadro 13 se muestran las dosis recomendadas, sus efectos adversos comunes así como algunas características especiales de cada uno de ellos.

Otros fármacos como el Ginkgo Biloba y Cerebrolysin han demostrado resultados controversiales. Por tanto, se debe esperar resultados en más ensayos clínicos que confirmen su beneficio para recomendar su uso de manera rutinaria.

Diversos fármacos están en investigación, algunos de ellos dirigidos a la cascada amiloide, como los inhibidores de la γ -secretasa (semagestat y avagacestat), los anticuerpos monoclonales (solanezumab y bapineuzumab). Algunos de ellos han demostrado beneficio en aspectos cognitivos, pero con múltiples efectos adversos, a veces graves. Actualmente se evalúan otros anticuerpos contra el β A, vacunas, moduladores de la γ -secretasa e inhibidores de la β -secretasa, con resultados aún preliminares. También están en evaluación terapias contra la proteína Tau y contra el tipo fosforilado de la proteína Tau (Tau-p). Otros tratamientos se han dirigido contra moléculas pequeñas, como los agonistas del receptor neuronal nicotínico,

Cuadro 13. Dosis de los inhibidores de colinesterasa y eventos adversos relacionados

Fármaco	Dosis de mantenimiento	Eventos adversos en ensayos clínicos vs. placebo	Comentario
Donepecilo	5-10 mg/día	Náusea, vómito, diarrea, calambres musculares, fatiga, anorexia, vértigo, dolor abdominal, miastenia, rinitis, pérdida de peso, ansiedad, síncope	10 mg/d podrían ser más eficaces que 5 mg/d de acuerdo con algunos ensayos clínicos
Donepecilo 23 mg, liberación controlada	23 mg/d	Aumento al doble en eventos adversos	Para uso sólo en pacientes con EA moderada a severa, que han utilizado más de 10 mg/d por más de 3 meses
Rivastigmina oral	3 mg, 4.5 mg o 6 mg dos veces al día	Náusea, vómito, diarrea, calambres musculares, fatiga, anorexia, vértigo, dolor abdominal, astenia, rinitis, pérdida de peso, sudoración, ansiedad,	Dosis efectiva en el rango de 3-6 mg dos veces al día

Cuadro 13. Dosis de los inhibidores de colinesterasa y eventos adversos relacionados (*cont.*)

Fármaco	Dosis de mantenimiento	Eventos adversos en ensayos clínicos vs. placebo	Comentario
		síncope, rara vez vómito severo y ruptura esofágica	
Rivastigmina parche transdérmico	4.6, 9.5 o 13.3 mg c/24 hrs, transdérmico	Mismos eventos adversos que por vía oral, pero con menor frecuencia y severidad	La vía transdérmica evita la pérdida de primer paso. Mejor tolerado que la vía oral
Galantamina	8 a 12 mg dos veces al día	Náusea, vómito, diarrea, anorexia, pérdida de peso, dolor abdominal, mareo, temblor y síncope	Dosis efectiva en el rango de 16-24 mg/d
Galantamina de liberación controlada	16 mg/d o 24 mg/d	Mismos que galantamina	Dosis efectiva en rango de 16-24 mg/d

Cuadro 13. Dosis de los inhibidores de colinesterasa y eventos adversos relacionados (*cont.*)

Fármaco	Dosis de mantenimiento	Eventos adversos en ensayos clínicos vs. placebo	Comentario
Antagonista del receptor NMDA			
Memantina	5-20 mg/d	Cefalea, mareo, confusión, somnolencia, alucinaciones	Titulación de 5 mg hasta 20 mg/d
Memantina 7, 14, 21 y 28 mg liberación controlada	28mg/d	Mismos que memantina, aunque un poco mayores	No disponible en México

los antagonistas de histamina (receptor H_3), los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 4, los moduladores del receptor $GABA_A$, todos estos últimos están en investigación con resultados por confirmar.

Reflexiones acerca del tratamiento en la EA:

- Cada uno de los inhibidores de la acetilcolinesterasa (ICh) tiene un perfil de riesgo para la presencia de efectos adversos, hay distintos tipos de presentación farmacológica y evidencia de beneficio a partir de los resultados de ensayos clínicos controlados.
- El único antagonista de los receptores NMDA (Memantina), tiene un mecanismo de acción y perfil farmacológico distinto de eventos adversos a los ICh.
- La combinación de un ICh y memantina ha mostrado resultados contradictorios en diversos estudios. Como recomendación, parece poco el beneficio de su combinación y el uso es tema controversial. Sin embargo, si se piensa utilizar, la propuesta debe ser individualizada según el perfil de riesgo de cada paciente.

DETERIORO COGNITIVO VASCULAR (DCV)

Definición

El término de DCV se utiliza para identificar todos los tipos de deterioro cognitivo (demencia y deterioro cognitivo leve) de origen vascular.

Epidemiología

La prevalencia de la demencia vascular (DV) se duplica cada 5.3 años en mayores de 65 años de edad. La relevancia del diagnóstico de este trastorno cognitivo radica, principalmente, en el hecho de que es una patología potencialmente reversible. La tasa de incidencia ajustada para edad, para la DV es de 14.6 por mil personas, en tanto que para la EA es de 19.2 por mil personas.

Fisiopatología

La patología cerebrovascular puede dividirse en aquella que afecta a vasos grandes o pequeños, figura 4. El tipo más común de enfermedad vascular cerebral (EVC) es el infarto silente, el cual está presente en aproximadamente 20% de individuos mayores de 65 años de edad, además de que ocurre con una frecuencia de cinco a diez veces mayor que el infarto clínico. Aunque llamados silentes, estas lesiones se han relacionado con alteraciones cognitivas, entre otras complicaciones. En el cuadro 14 se muestran los diversos tipos de enfermedad de vaso pequeño.

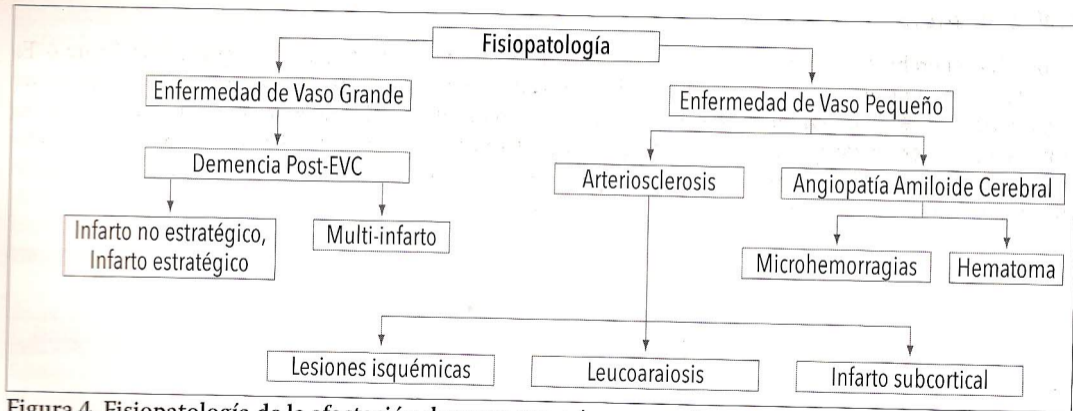


Figura 4. Fisiopatología de la afectación de vasos sanguíneos grandes y pequeños.

Cuadro 14. Clasificación etiopatológica de la enfermedad de vaso pequeño

Tipo 1	Arteroesclerosis (o relacionado con la edad y factores de riesgo vascular con enfermedad de vaso pequeño) <ul style="list-style-type: none"> • Necrosis fibrinoide • Lipohialinosis • Microateroma • Microaneurismas • Desorganización vascular segmentaria
Tipo 2	Angiopátia amiloide esporádica y hereditaria
Tipo 3	Enfermedad de vaso pequeño esporádica o hereditaria distinta de la angiopatía cerebral amiloide (ej: CADASIL, CARASIL, MELAS)
Tipo 4	Enfermedad de vaso pequeño mediada inmunológicamente o inflamatoria (ej: Wegener, Churg-Strauss)
Tipo 5	Colagenosis venosa
Tipo 6	Otra enfermedad de vaso pequeño (ej: angiopatía post RT)

La aterosclerosis es el hallazgo más frecuente en la macroangiopatía, seguida de la vasculitis. La microangiopatía o enfermedad de vaso pequeño subyacente a isquemia subcortical o infartos lacunares se atribuye a la presencia de lipohialinosis o microateromas. Esto es particularmente frecuente en adultos mayores y en pacientes con diabetes y/o hipertensión. Es importante considerar el papel de la enfermedad de vaso pequeño en el DCV y en la DV. El estudio LADIS (Leukoaraiosis And Disability), demostró una asociación entre la severidad de los cambios en la sustancia blanca basal y la transición a discapacidad en una cohorte de ancianos. Los cambios en la sustancia blanca fueron predictores de la declinación cognitiva, independientemente de la edad, educación y la atrofia temporal medial. Un metanálisis evaluó el papel de los cambios en la sustancia blanca por IRM, y se concluyó que a mayor número de estas lesiones se incrementó el riesgo de presentar demencia (1.9; 95% IC, 1.3 a 2.8).

Aunque el volumen del tejido dañado parece ser importante en el desarrollo de la DV, algunos estudios han sugerido que el número absoluto de infartos es más importante en la producción de DV, y no el volumen *per se*. Se considera que la distribución anatómica de la lesión isquémica es tan importante como el volumen de tejido cerebral afectado. Ciertas áreas del cerebro son estratégicas para el desarrollo del

síndrome demencial, como las corticales (hipocampo, circunvolución angular, giro del cíngulo, lóbulo frontal) o subcorticales (tálamo, fórnix, núcleo caudado, globo pálido, cápsula interna, puente y cerebelo). El daño al tálamo es determinante en el deterioro cognitivo. Debido a los significativos efectos cognitivos de un solo EVC en estas áreas, se suele etiquetar a estos pacientes como demencia por infarto estratégico, aunque su evolución puede permanecer estática.

Otra alteración común, sobre todo en ancianos, es la angiopatía amiloide. Esta se debe al depósito de material amiloide en las arterias y las venas de mediano calibre de la corteza cerebral y el espacio subaracnoideo. Los vasos afectados presentan dilatación segmentaria y microaneurismas, en particular los localizados en las leptomeninges. Su presencia se incrementa con la edad, y se observa en 50% de individuos mayores de 90 años de edad. En algunos pacientes la angiopatía amiloide cerebral se asocia con hemorragias, las cuales, con bastante frecuencia, suelen ser recurrentes. Además se asocia a microhemorragias (microbleeds), cambios isquémicos cerebrales (lesión en sustancia blanca y microinfartos), que también se relacionan con deterioro cognitivo. En la figura 5 se muestra el modelo fisiopatológico del DCV. En el apartado de demencia mixta se comenta con mayor detalle la intervención del amiloide en el elemento vascular.

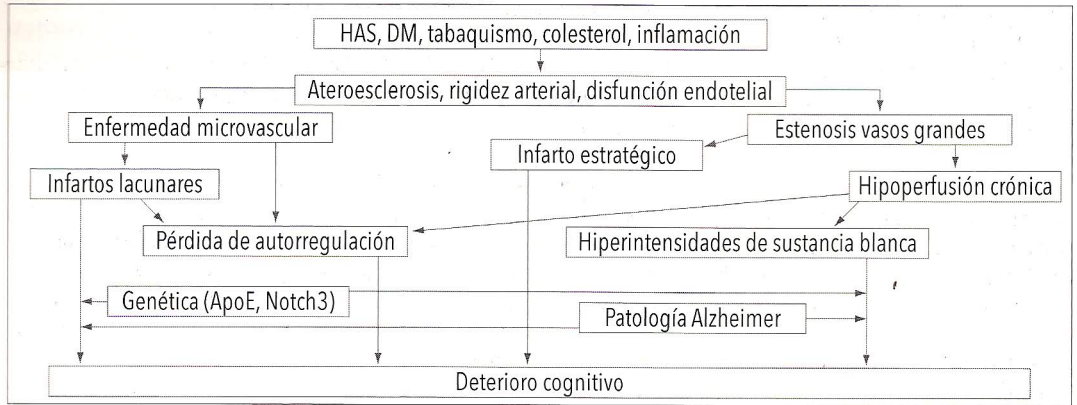


Figura 5. Modelo fisiopatológico para el DCV.

Mención especial requiere la unidad neurovascular, formada por las neuronas perivasculares, astrocitos, células endoteliales y células del músculo liso vascular. Es importante el papel de esta unidad, porque podría ser vínculo entre los procesos demenciales de tipo neurodegenerativo y los vasculares.

Factores de riesgo

El deterioro cognitivo después de un EVC es más común que la recurrencia de éste. Parece que muchos de los factores de riesgo para la EA lo son también para el DCV. Sin embargo, ha sido difícil establecer algunas asociaciones en estudios epidemiológicos, como consecuencia de factores relacionados con la edad, el nivel cultural o inclusive la heterogeneidad de los individuos estudiados. En el cuadro 15 se muestran algunos de los factores de riesgo estudiados para el DCV, específicamente para la DV.

Cuadro 15. Factores de riesgo asociados con Demencia Vascular (DV)

Factores no modificables	Asociación con DV	Comentario
Demográficos (edad)	Sí	A mayor edad, mayor riesgo de DV
Genético (APOE ε4)	No	Algunos estudios han demostrado asociación
Factores modificables		
Educación	Sí	Baja escolaridad, asociada a mayor DV
Dieta	No/?	Poco beneficio de antioxidantes, dieta mediterránea
Actividad física	Sí	
Alcohol	Sí	Moderación en el consumo de alcohol
Obesidad	Sí	
Tabaquismo	Sí	
Socialización	No/?	Los datos son extrapolados de estudios en EA

Cuadro 15. Factores de riesgo asociados con Demencia Vascolar (DV) (cont.)

Depresión	No/?	Podría ser comorbilidad, factor prodrómico o consecuencia del deterioro cognitivo vascular
Factores de riesgo modificables		
Presión arterial	Sí	Se desconoce aún la asociación de hipertensión arterial (HTA) en la vejez, evidencia en la HTA de la edad adulta
Diabetes mellitus	Sí	A mayor duración de la DM, peor desempeño cognitivo
Dislipidemia	Sí	Resultados poco claros sobre la hipercolesterolemia en la vejez
Inflamación: PCR, IL-6, α -1 antiqumotripsina	Sí	Se desconoce si el tratamiento modifica el riesgo de DCV

Conviene mencionar que la presencia de trastornos vasculares clínicos concomitantes, también ha sido estudiada como factor de riesgo para el DCV. Es así, que el infarto cerebral duplica el riesgo de una demencia (10% después del primer infarto). Se consideran los factores de riesgo más importantes para DCV los siguientes: edad, bajo nivel educativo, deterioro cognitivo previo y diabetes. La fibrilación auricular (FA) es considerada el factor de riesgo más importante.

La insuficiencia cardiaca congestiva (con bajo gasto cardiaco) se considera factor de riesgo, así como la enfermedad arterial periférica y la enfermedad renal crónica.

Criterios diagnósticos

Al igual que en la EA, la *American Heart Association/American Stroke Association* publicó los nuevos criterios para Deterioro Cognitivo Vascular (DCV), término que identifica todos los tipos de déficits cognitivos (DV o DCL vascular). Estos criterios difieren de los establecidos por el *National Institute of Neu-*

rological Disorders and Stroke and the Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences (NINDS-AIREN), principalmente en la incorporación de dominios cognitivos diferentes a memoria. Es conveniente el uso de esta terminología porque no todos los trastornos ocurren en el contexto de un EVC, aunque por ahora, debe considerarse que carecen de sensibilidad y especificidad, debido a que no han pasado por una correlación clínico - patológica.

En el cuadro 16 se muestran los criterios establecidos para el DCV. Éstos no aplican para individuos con historia de abuso/dependencia de drogas o alcohol, aunque podrían utilizarse si el individuo está libre de la sustancia por lo menos durante tres meses, así como tampoco deben utilizarse en individuos con *delirium*.

Cuadro 16. Criterios para el deterioro cognitivo vascular (demencia)**Demencia**

1. El diagnóstico se basa en una declinación cognitiva respecto al estado basal previo, con alteración en el desempeño en > 2 dominios cognitivos lo suficientemente severos, para afectar las actividades de la vida diaria del individuo.
2. El diagnóstico de demencia debe basarse en pruebas cognitivas, y evaluarse como mínimo cuatro dominios cognitivos: funciones ejecutivas/atención, memoria, lenguaje y visuoespaciales.
3. Los déficits en las actividades de la vida diaria son independientes de las secuelas motoras/sensitivas producto del evento vascular.

Demencia Vascular Probable

1. Hay deterioro cognitivo y evidencia por imagen de enfermedad cerebrovascular y
 - a) existe clara relación temporal entre el evento vascular (ej: infarto cerebral) y el inicio del déficit cognitivo, o
 - b) existe clara relación entre la severidad y el patrón del deterioro cognitivo y la presencia de patología cerebrovascular subcortical (ej: como en CADASIL).

Cuadro 16. Criterios para el deterioro cognitivo vascular (demencia) (cont.)

2. No existe historia de déficit cognitivo progresivo gradual antes o después del infarto que sugiera la presencia de un trastorno neurodegenerativo no vascular.

Demencia Vascular Posible

Existe evidencia de deterioro cognitivo e imagen de enfermedad vascular cerebral, pero:

1. No existe clara relación (temporal, severidad o patrón cognitivo) entre la enfermedad vascular (ej. Infartos silentes, enfermedad de vaso pequeño subcortical) y el deterioro cognitivo.
2. Existe información insuficiente para el diagnóstico de demencia vascular (los síntomas clínicos sugieren una enfermedad vascular, pero no se dispone de TAC/IRM cerebral).
3. La severidad de la afasia impide la evaluación cognitiva (sin embargo, los pacientes con evidencia documentada de función cognitiva normal) antes del evento clínico que causó la afasia, podrían ser clasificados como demencia vascular probable.

Cuadro 16. Criterios para el deterioro cognitivo vascular (demencia) (cont.)

4. Existe evidencia de otra enfermedad neurodegenerativa o condiciones adicionales a la enfermedad cerebrovascular que podría afectar la cognición, por ejemplo:
- a) Historia de otros trastornos degenerativos (enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva, demencia con cuerpos de Lewy)
 - b) La presencia de EA está documentada por biomarcadores o estudios genéticos
 - c) Historia de cáncer activo, trastornos metabólicos o trastornos psiquiátricos, que podrían afectar la función cognitiva.

Diagnóstico

El DCV se define como un síndrome en el cual existe evidencia de un infarto o daño vascular cerebral subclínico y tiene amplia variedad clínica de presentación. La imagen cerebral tiene un papel fundamental en el diagnóstico del problema. Ya se mencionó el papel de los infartos silentes y la enfermedad de pequeño vaso y su relación con el DCV, por lo que la detección de estas alteraciones, entre otras, podría potencialmente permitir establecer un tratamiento específico.

Desde el punto de vista neuropsicológico es importante realizar el MMSE, pero otras pruebas han demostrado buena sensibilidad y especificidad para detectar trastornos cognitivos de tipo vascular, por ejemplo el (MoCA, *Montreal Cognitive Assessment*). El perfil cognitivo del DCV incluye: enlentecimiento cognitivo, disfunción ejecutiva, déficit de atención sostenido, trastorno en la recuperación de la memoria, deterioro visuoespacial, trastornos psiquiátricos, lenguaje preservado, función extrapiramidal normal y memoria de procedimiento normal. En la figura 6 se muestra un diagrama sugerido para el paciente con sospecha de DCV.

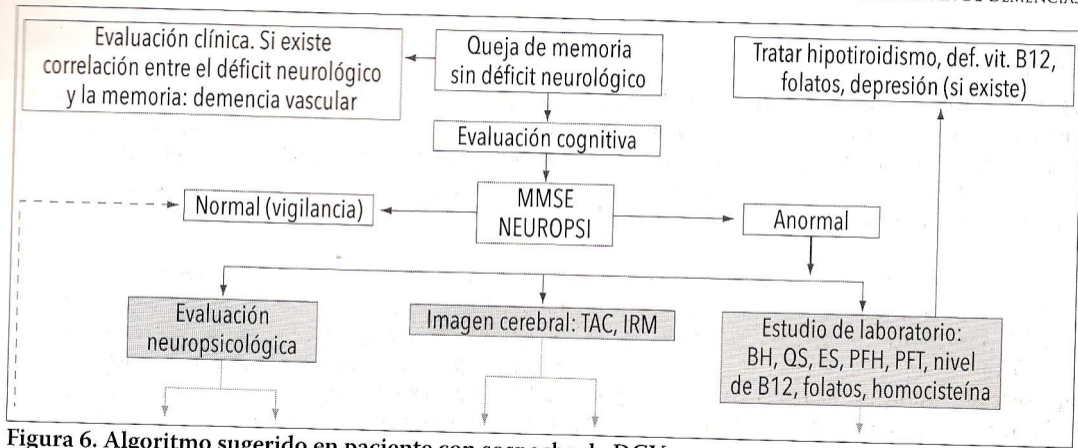


Figura 6. Algoritmo sugerido en paciente con sospecha de DCV.

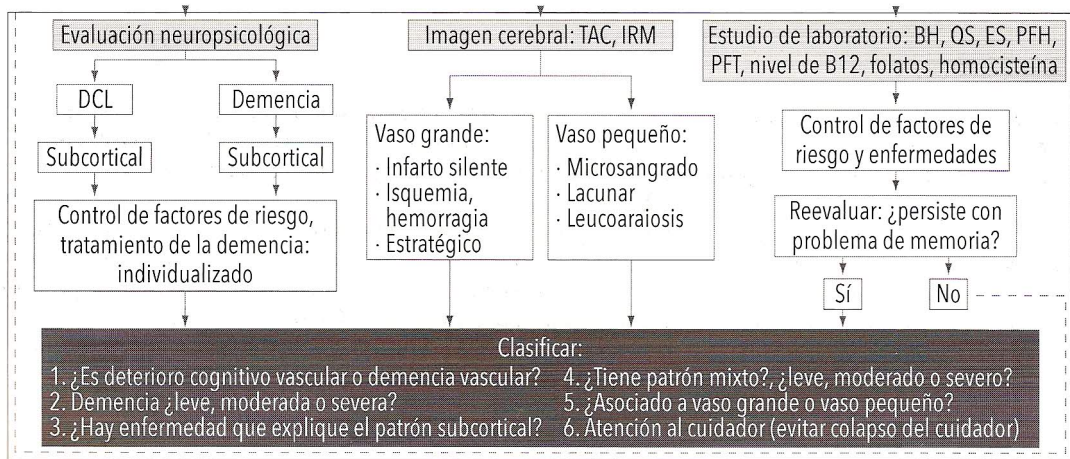


Figura 6. Algoritmo sugerido en paciente con sospecha de DCV. (cont.)

Tratamiento

El tratamiento para la DV es limitado, ya que se utilizan fármacos evaluados principalmente para la EA. Sin embargo, algunos de ellos también han demostrado beneficio en la DV. En el cuadro 17 se muestra el nivel de recomendación así como algunos comentarios respecto al beneficio relacionado con su uso.

Ante los pocos beneficios observados con los tratamientos convencionales en la DV, parece lógico pensar que si se logra reducir el daño neuronal posterior a un EVC, el deterioro cognitivo podría revertirse o evitarse. Un estudio publicado por Álvarez Sabin y cols. mostró beneficios en varios dominios cognitivos (atención, función ejecutiva, orientación temporal), en pacientes con DCV posterior a un EVC y que recibieron tratamiento con citicolina por 12 meses. Este estudio muestra que el beneficio de 1g de citicolina al día puede mejorar el trastorno cognitivo posterior a un EVC.

Cuadro 17. Tratamiento farmacológico para DCV

	Recomendación (Clase / Nivel de evidencia)	Comentario
Donepezilo	Clase IIa; Nivel A: para DV pura	Beneficios cognitivos, menos beneficio para funcionalidad
Galantamina	Clase IIa, Nivel A: para EA y EVC, Clase IIb para DV pura	Beneficio en varios dominios cognitivos; en algunos estudios sólo beneficio cognitivo en DV pura; beneficio modesto en mediciones cognitivas/ejecutivas; podría ser útil en demencia mixta
Rivastigmina	Clase IIb, Nivel C	Beneficio modesto en funciones ejecutivas
Memantina	Clase IIb, Nivel A	Beneficios cognitivos modestos

DEMENCIA MIXTA

Definición

El concepto mixto se refiere al estado en el cual las anomalías características de más de un tipo de demencia ocurren de manera simultánea. En esta revisión dicho concepto se refiere a la combinación de EA y DV. Para establecer el diagnóstico de Demencia Mixta (DM), se necesita la combinación de EA definitiva (confirmada patológicamente) y Demencia Vascular (DV) representada por múltiples lesiones vasculares o lesiones vasculares isquémicas. Conviene mencionar que la distinción entre estas patologías ha resultado controversial, ante la ausencia de criterios clínicos que permitan definir mejor este tipo de demencia.

Epidemiología

La prevalencia e incidencia estimada de DM se ve afectada por tres razones: los criterios diagnósticos utilizados, disponibilidad de imagen cerebral y confirmación por autopsia. Se estima que la prevalencia en

estudios de autopsia es de 2 a 56% en estudios retrospectivos y de 2.9 a 54% en estudios prospectivos, con una media de 9 a 15%.

Fisiopatología

Se ha establecido un vínculo entre EA, aterosclerosis y patología vascular. El resultado de estudios ha demostrado que entre 20 y 80% del cerebro de los pacientes con EA tienen patología vascular. La disfunción de la unidad neurovascular surge como potencial factor de riesgo que podría, inclusive, desencadenar el proceso neuroinflamatorio que finalmente active la vía del β -amiloide (β A). El genotipo APOE ϵ 4 y ϵ 2 ha demostrado que interviene en los cambios microvasculares observados en la EA. Esta relación se ha establecido con base en que el EVC es más común con el envejecimiento, respecto a los cambios asociados con la edad en los vasos sanguíneos cerebrales (ej. mayor tortuosidad, plegamiento), lo cual podría contribuir a una falla en la eliminación del β A. Mediante estudios de autopsia se ha demostrado la presencia de patología vascular en la EA.

Al igual que en el DCV, la relación de la patología vascular puede estar asociada con un EVC o enfermedad de pequeño vaso. El EVC podría presentarse en el contexto de una patología subclínica de tipo Alzheimer preexistente y resultar en demencia clínica. Sin embargo, desde el punto de vista histopatológico, la presencia de placas neuríticas y las marañas neurofibrilares suelen ser menores en presencia de un EVC. Como ya se comentó, el deterioro dependerá del volumen de los infartos o su localización y tendrá mayor impacto si las lesiones se presentan en el sistema límbico, las áreas de asociación medial, la corteza frontal y la sustancia blanca.

Los infartos grandes o lobares y múltiples lesiones corticales se relacionan más con las DM que las lesiones lacunares y los microinfartos. En el cuadro 18 se muestra el tipo y la prevalencia promedio de las lesiones vasculares cerebrales en EA, DV, DM y en controles por histopatología.

La contribución de la enfermedad de pequeño vaso al deterioro cognitivo de tipo Alzheimer ha resultado controversial, porque la mayoría de los estudios ha evaluado el impacto de microinfartos con un volumen menor a 10 mL, lo cual se considera insuficiente para la manifestación de demencia.

Cuadro 18. Lesiones más comunes en enfermedad de Alzheimer, Demencia Vascular, Mixta y en controles por necropsia

Hallazgo patológico	EA (%)	DV (%)	DM (%)	Controles (%)
Angiopatía Amiloide Cerebral	98	30	~90	23-45
Enf. vaso pequeño	~ 50	>50	>50	~20
Total de infartos	10-20	100	30-40	>10
Microinfartos / lagunas	30-46	70	60-70	17-21
Hemorragia intracerebral	10-15	15	10	1-2
Patología de sustancia blanca	40	80	70-80	<20
Pérdida de marcadores colinérgicos	75	40	~70	
EVC / aterosclerosis	45-60	60	~60	30-53

Los cambios microvasculares cerebrales en el envejecimiento y en la EA incluyen disminución de la perfusión cerebral, disminución regional del flujo sanguíneo, reducción en el transporte y utilización de glucosa y pérdida de la inervación vascular con impacto sobre la neurotransmisión colinérgica (aunque también en otros neurotransmisores). Además, estos cambios también incluyen deterioro en la regulación neurogénea vascular cerebral, cambios estructurales en capilares y en la membrana basal de los mismos, depósito del β A con ruptura de la barrera hematoencefálica, así como el deterioro en el aclaramiento de amiloide. El depósito de amiloide en las paredes de los vasos sanguíneos podría vincularse con la microangiopatía, las lesiones vasculares cerebrales y posteriormente con manifestación de demencia. El β A tiene efecto tóxico sobre el endotelio vascular por vía de la fosforilación de la sintetasa de óxido nítrico (SON), fuga de calcio y otros mecanismos que inducen disfunción vascular, por lo que la angiopatía amiloide cerebral (AAC) podría ser factor de riesgo independiente para el DCV.

Factores de riesgo

La AAC y la hipertensión arterial son factores de riesgo para la DM. Prácticamente los mismos factores para el DCV lo son también para la DM. En la figura 7 se muestran los factores patológicos relacionados a DM.

Cuadro 18. Lesiones más comunes en enfermedad de Alzheimer, Demencia Vascular, Mixta y en controles por necropsia

Hallazgo patológico	EA (%)	DV (%)	DM (%)	Controles (%)
Angiopatia Amiloide Cerebral	98	30	~90	23-45
Enf. vaso pequeño	~ 50	>50	>50	~20
Total de infartos	10-20	100	30-40	>10
Microinfartos / lagunas	30-46	70	60-70	17-21
Hemorragia intracerebral	10-15	15	10	1-2
Patología de sustancia blanca	40	80	70-80	<20
Pérdida de marcadores colinérgicos	75	40	~70	
EVC / aterosclerosis	45-60	60	~60	30-53

Los cambios microvasculares cerebrales en el envejecimiento y en la EA incluyen disminución de la perfusión cerebral, disminución regional del flujo sanguíneo, reducción en el transporte y utilización de glucosa y pérdida de la inervación vascular con impacto sobre la neurotransmisión colinérgica (aunque también en otros neurotransmisores). Además, estos cambios también incluyen deterioro en la regulación neurógena vascular cerebral, cambios estructurales en capilares y en la membrana basal de los mismos, depósito del β A con ruptura de la barrera hematoencefálica, así como el deterioro en el aclaramiento de amiloide. El depósito de amiloide en las paredes de los vasos sanguíneos podría vincularse con la microangiopatía, las lesiones vasculares cerebrales y posteriormente con manifestación de demencia. El β A tiene efecto tóxico sobre el endotelio vascular por vía de la fosforilación de la sintetasa de óxido nítrico (SON), fuga de calcio y otros mecanismos que inducen disfunción vascular, por lo que la angiopatía amiloide cerebral (AAC) podría ser factor de riesgo independiente para el DCV.

Factores de riesgo

La AAC y la hipertensión arterial son factores de riesgo para la DM. Prácticamente los mismos factores para el DCV lo son también para la DM. En la figura 7 se muestran los factores patológicos relacionados a DM.

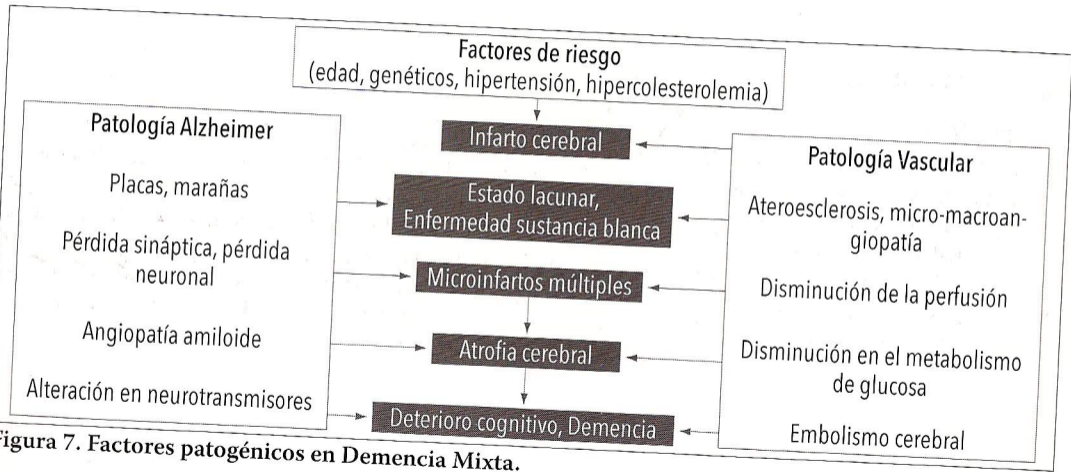


Figura 7. Factores patogénicos en Demencia Mixta.

Criterios diagnósticos

Diagnóstico

Sin duda, el diagnóstico definitivo de la DM se establece por histopatología. Sin embargo, hoy en día se observa con mayor frecuencia pacientes que inician con alteraciones en las funciones ejecutivas y trastornos de tipo amnésico. Ante esta situación y la dificultad para establecer el diagnóstico definitivo, se ha considerado, al igual que para otros tipos de demencia, pruebas neuropsicológicas que permitan establecer el diagnóstico clínico del problema. La alteración en la fluidez verbal, la memoria de reconocimiento y el dibujo de la figura del reloj, son los cambios que permiten, junto con el trastorno en el componente amnésico, establecer el perfil cognitivo mixto. Es conveniente tener una ruta crítica para el diagnóstico clínico de este tipo de demencia. En la figura 8 se muestra una propuesta de abordaje diagnóstico para este tipo de pacientes.

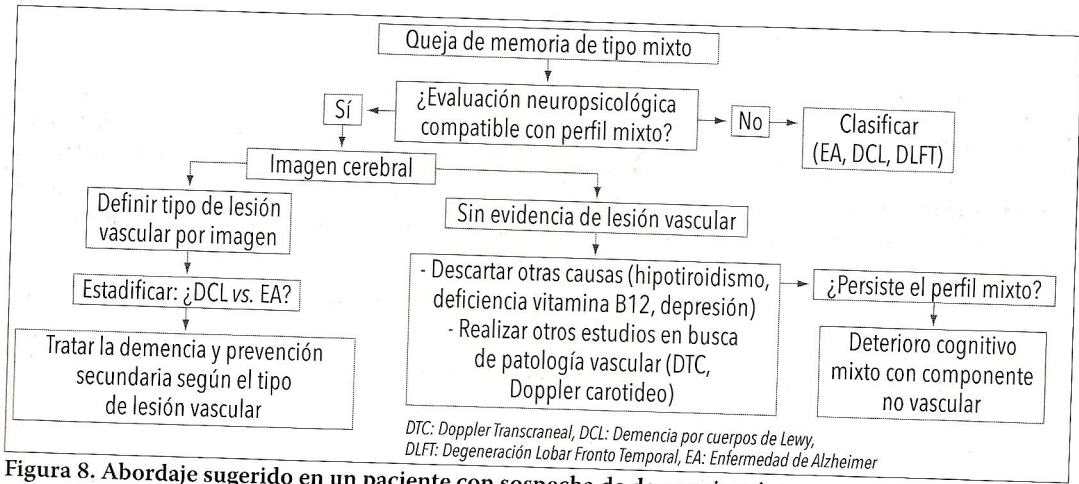


Figura 8. Abordaje sugerido en un paciente con sospecha de demencia mixta.

Tratamiento

El tratamiento de la DM prácticamente se basa en el uso de fármacos para tratar la EA. Sin embargo, al tener un gran componente de tipo vascular, debe considerarse siempre la prevención secundaria. Hay que evaluar si existe evidencia de EVC u otras comorbilidades, como diabetes, hipertensión arterial, dislipidemia e, inclusive, descartar causas potencialmente reversibles (hipotiroidismo, hiperhomocisteinemia), que podrían mejorar el rendimiento cognitivo del paciente.

La citicolina, formada por un nucleótido compuesto de ribosa, pirofosfato, citosina y el nutriente esencial colina, es fundamental en la síntesis de fosfatidilcolina en membranas neuronales y fosfolípidos microsomales. Ha demostrado tener efecto neuroprotector basado en su capacidad de activar la biosíntesis de membranas neuronales, metabolismo cerebral y los niveles de norepinefrina y dopamina. Otro de sus efectos es estimular la plasticidad y la recuperación neuronal en la fase crónica del EVC. La citicolina podría ser una alternativa terapéutica en DM.

CONCLUSIONES

Con la nueva terminología y la incorporación de estudios acerca del amiloide cerebral y el uso de marcadores de daño neuronal, el objetivo de establecer el diagnóstico definitivo de la EA en vida es bastante real. Esto permitirá describir mejor el proceso demencial y poder evaluar los tratamientos en un tipo de demencia confirmado. Es importante sistematizar el diagnóstico de los pacientes, puesto que no todos los procesos demenciales son atribuibles a EA, por lo que debe considerarse que para los casos de demencia de tipo vascular o mixto, es posible proporcionar prevención secundaria. La adecuada sistematización en el diagnóstico de las demencias permitirá establecer un adecuado pronóstico de vida. En la figura 9 se muestra una ruta crítica sugerida para un paciente con trastorno de memoria.

La esperanza de que en algún momento se pueda curar la enfermedad, debe ser el incentivo para estudiar a estos pacientes y llegar al diagnóstico con la mayor certeza posible.

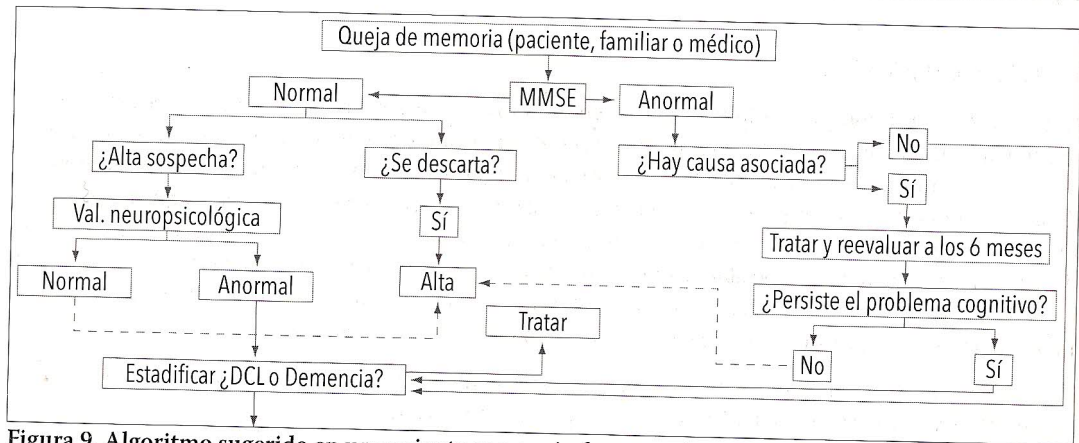


Figura 9. Algoritmo sugerido en un paciente con queja de memoria.

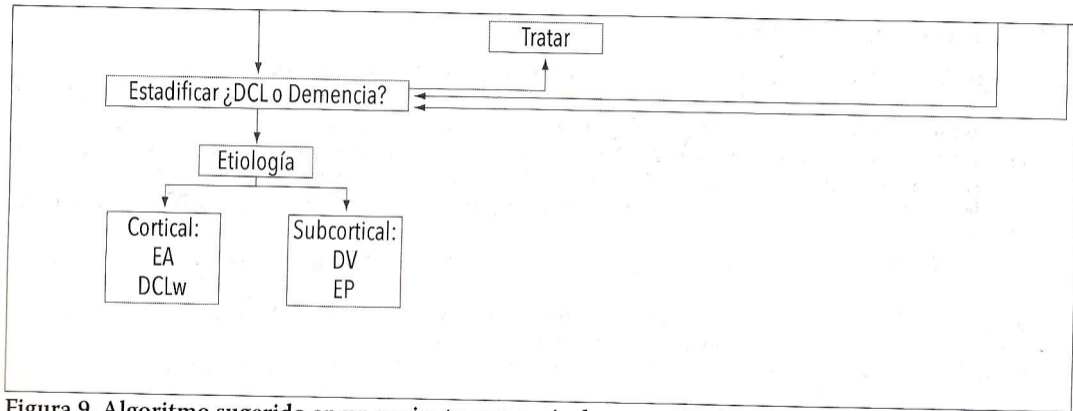


Figura 9. Algoritmo sugerido en un paciente con queja de memoria. (cont.)



 **ferrer**

somazina[®]
citticolina

