Capítulo 12
Demencias no degenerativas

J. Alom

Introducción

Las demencias no degenerativas, también denominadas secundarias, constituyen un amplio y variado apartado de potenciales causas de demencia, de etiología conocida, por lo general tratable, y, en algunos casos, reversible parcial o totalmente. Algunas de estas causas desarrollaran una demencia de una manera inexorable, mientras que otras lo harán, solamente, en algunas ocasiones.

Entre las diferentes causas potenciales cabe incluir procesos intracraneales (hidrocefalia, neoplasias, traumatismos craneoencefálicos), infecciosas, endocrinometabólicas, carenciales, tóxicas, medicamentosas, enfermedades desmielinizantes y psiquiátricas (tabla I). La demencia secundaria a enfermedad cerebrovascular es tratada en un capítulo específico en este libro.

El porcentaje de demencias secundarias potencialmente reversibles se ha modificado en las diversas series publicadas en la literatura. En las series anteriores a los años noventa, por lo general incluyendo pacientes ingresados, se comunicaron porcentajes de hasta el 20-30%. Por el contrario, en series más actuales, utilizando criterios diagnósticos específicos e incluyendo pacientes en régimen ambulatorio, fueron considerados potencialmente reversibles en torno al 6% de los casos, aunque el seguimiento de los mismos sólo permitió comprobar su recuperación parcial o total en menos del 1% [1, 2]. Las etiologías mas frecuentes referidas en las diversas series son la depresión, los medicamentos y las causas metabólicas. La serie obtenida en el registro multicéntrico de casos incidentes de demencia en España, trabajo realizado por el Grupo de Estudio de Neurología de la Conducta y Demencias de la Sociedad Española de Neurología (GENCD-SEN), incluyó un total de 609 casos de demencia, de los cuales fueron catalogados como demencias secundarias un 3,4% del total de la serie, con un 1,6% adicional relacionado con depresión [3]. El porcentaje real de casos que acude a las consultas o unidades de demencia es pequeño y con una probable tendencia a la baja, en tanto que la sensibilidad diagnóstica en Atención Primaria

Tabla 1 Demencias secundarias*

1. Lesiones estructurales del SNC
   - Hidrocefalia
   - Neoplasias cerebrales
     - Primarias
     - Metastásicas
     - Infiltración meníngea
     - Paraneoplásicos. E. límbica
   - Hematoma subdural
   - Demencia postraumática
2. Demencias infecciosas
   - Prionopatías
     - E. Creutzfeldt-Jakob
     - E. Gersman-Strausler-Schinker
     - Insomnio familiar fatal
     - Kuru
   - Virales
     - Demencia asociada a VIH-1
     - Leucoencefalopatía multifocal progresiva
     - Panencefalitis esclerosante subaguda
     - Encefalitis herpética
   - Bacterianas crónicas
     - Demencia sifilítica
     - Enfermedad de Whipple
     - Enfermedad de Lyme
     - Neurobrucellosis
     - Tuberculosa
   - Otras demencias
     - Meningoencefalitis bacteriana aguda
     - Meningoencefalitis por hongos
     - Meningoencefalitis por parásitos
     - Abscesos cerebrales
3. Demencias endocrinas
   - Hipotiroidismo
   - Hipertiroidismo
   - Hipoparatiroidismo
   - Hiperparatiroidismo
   - Otras endocrinopatías
     - Enfermedad de Addison
     - Enfermedad de Cushing
4. Demencias metabólicas
   - Encefalopatía hepática
   - Encefalopatía urémica
   - Encefalopatía en EPOC
   - Porfirias
   - Hipoglucemias crónicas
5. Demencias carenciales
   - Déficit de vitamina B_{12}
   - Déficit de ácido fólico
   - Déficit de tiamina
   - Déficit de niacina
6. Demencias tóxicas
   - Marchiafava Bignami
   - Intoxicación por:
     - bismuto
     - plomo
     - mercurio
     - manganeso
     - aluminio
     - arsénico
     - talio
     - Otros
   - Medicamentos
7. Demencia en enfermedades psiquiátricas
   - Depresión
   - Esquizofrenia
8. Enfermedades desmielinizantes
   - Esclerosis múltiple
   - Otras
9. Enfermedades por errores innatos del metabolismo
   - Leucodistrofia metacromática
   - Adrenoleucodistrofia
   - Leucodistrofia ortocromática
   - Lipodistrofia membranosa
   - Enfermedad de Krabbe
   - Enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher
   - Xantomatosis cerebrotendinosa
   - Enfermedad Alexander
   - Gangliosidosis (GM1, GM2)
   - Enfermedad de Gaucher
   - Encefalopatias mitocondriales
     - MELAS, MERFF
   - Enfermedad de Fabry
   - Enfermedad de Wilson
   - Polisacaridosis
   - Enfermedad de Niemann-Pick
   - Enfermedad de Kufs
   - Enfermedad de Lafora
   - Otras

* Se excluye la demencia vascular, expuesta en un capítulo específico en esta monografía.

mejora. En cualquier caso, la identificación de estas patologías permite establecer un tratamiento específico, con una respuesta terapéutica dependiente de la etiología y estado evolutivo del proceso, así como la identificación, en algunos casos, de una segunda causa sobreañadida a una demencia degenerativa.

El proceso diagnóstico debe permitir identificar o descartar cada una de las potenciales causas de demencia. En primer e insustituible lugar, la historia clínica permitirá conocer, entre otros aspectos, las características de inicio, forma de evolución, síntomas asociados, antecedentes patológicos y familiares relevantes que permitan orientar el diagnóstico. En segundo lugar, la exploración física puede poner de manifiesto signos que orienten hacia una determinada patología (hepatomegalia, pigmentación cutánea, taquiarritmia, etc.). La exploración neurológica general y cognitiva permitirá identificar las características del trastorno cognitivo, así como la presencia de otros signos neurológicos tales como la afectación de los movimientos oculares, signos extrapiramidales, cerebelosos, piramidales, etc. El conjunto de estos datos permitirá, en un buen número de casos, establecer una orientación diagnóstica consistente. Sin embargo, serán necesarias algunas exploraciones complementarias para afianzar la seguridad diagnóstica excluyendo o identificando las posibles causas etiológicas. El GENCD-SEN recomienda, como pruebas complementarias básicas, la realización de una analítica general, determinación de vitamina B_{12} y ácido fólico, hormonas tiroideas y serología luética, así como un TAC craneal sin contraste [4]. El estudio diagnóstico, deberá complementarse según sospecha diagnóstica con diferentes pruebas (tabla 2).

Tabla 2 Pruebas complementarias en el proceso diagnóstico de la demencia

Necesarias	Optativas
Hemograma, VSG.	Sedimento de orina.
Bioquímica sanguínea:	Proteinograma.
Glucosa, creatinina, colesterol.	LCR.
GOT, GPT, GGT, bilirrubina.	VIH.
Fosfatasa alcalina, sodio, potasio.	EMG.
Calcio, proteínas totales.	Arteriografía.
Hormonas tiroideas: T4, TSH.	EEG, cartografia EEG.
Vitamina B_{12}, ácido fólico, malinmanólico y homocisteína	Potenciales evocados.
Serología luética.	SPECT, PET.
ECG.	Estudios genéticos.
TC o RM.	Biopsia cerebral.
	Otras.

GENCD-SEN.

En este capítulo se expondrán, de forma breve, aquellas demencias secundarias que por sus características clínicas puedan plantear problemas de diagnóstico diferencial con las demencias degenerativas.

Lesiones estructurales del sistema nervioso central

Hidrocefalia

La hidrocefalia normotensiva o hidrocefalia a presión normal se caracteriza por la triada clásica de instauración insidiosa, consistente en demencia, trastorno de la marcha (apraxia) e

Figura 1 Hidrocefalia normotensiva.

incontinencia de esfínteres. Aunque suele debutar con un trastorno de la marcha, éste puede atribuirse a otros problemas tales como artrosis, parkinsonismo u otros, retrasándose el diagnóstico hasta que la triada clínica se hace evidente. El trastorno cognitivo suele caracterizarse por un enlentecimiento de los procesos cognitivos, junto a defectos en memoria, que pueden llegar a ser importantes, sin que se manifiesten, salvo en estadios avanzados, elementos afásicos en el lenguaje. La incontinencia esfinteriana suele aparecer en estadios avanzados y raramente llega a afectar el esfínter anal. El diagnóstico debe confirmarse constatando una dilatación significativa del sistema ventricular cerebral mediante pruebas de neuroimagen (TC o RM), destacando una desproporción entre el tamaño de los surcos corticales y la importante dilatación del sistema ventricular (fig. 1). La cisternografía isotópica, RM dinámica y/o el test de infusión pueden confirmar la sospecha diagnóstica.

El tratamiento consiste en la derivación del líquido cefalorraquídeo (LCR), mediante la colocación de un *shunt* lumboperitoneal. La respuesta terapéutica, que puede ser variable, es difícilmente predecible. Los casos en que el cuadro clínico debuta por un trastorno de la marcha y la afectación cognitiva es escasa, y de corta duración tendrán las mejores expectativas terapéuticas.

Otras hidrocefalias, por obstrucción del sistema ventricular, raramente llegan a presentar dificultades en el diagnóstico diferencial con una demencia degenerativa. Suelen tener una evolución mas rápida, pudiendo llegar a manifestar clínica de hipertensión intracraneal. La obstrucción puede establecerse a nivel del acueducto de Silvio, intraventricular o en fosa posterior. El

tratamiento, en los casos avanzados, puede requerir una derivación ventriculoperitoneal, siendo la evolución final dependiente de la causa y topografía de la obstrucción (tumoral, hemorrágica, malformación congénita, etc).

Neoplasias cerebrales

Los tumores cerebrales primarios, aunque clásicamente puedan debutar con clínica de hipertensión endocraneal y/o signos focales con déficit motor o sensitivo, pueden también debutar con trastornos cognoscitivos en forma, según sea la topografía lesional, de un síndrome frontal, parietal, temporal u occipital. El tiempo de evolución es variable, pudiendo ser prolongado (meses o años) si la naturaleza de la lesión es benigna (meningioma) y de menor duración (días, semanas o meses) si la lesión es maligna (glioma, astrocitoma). Algunos astrocitomas y formas de gliomatosis cerebral pueden tener un curso especialmente insidioso y prolongado que hagan difícil el diagnóstico clínico diferencial. El diagnóstico se realizará mediante prueba de neuroimagen (TC y/o RM) (fig. 2).

El tratamiento neuroquirúrgico será la opción ideal, pudiendo ser resolutivo, dependiendo del contexto clínico, topografía y naturaleza tumoral.

Figura 2 Meningioma frontal derecho.

Los tumores cerebrales metastásicos, presentan una variabilidad clínica similar a lo referido en el apartado anterior, si bien tendrán una evolución clínica, por lo general, corta, semanas o días. El diagnóstico se realizará igualmente mediante prueba de neuroimagen, donde será sugestiva la presencia de edema perilesional y, en su caso, lesiones múltiples.

La infiltración meníngea neoplásica, aunque sin duda puede afectar las funciones cognoscitivas, se asociará a un cuadro neurológico de evolución no muy prolongada en el que suelen concurrir, entre otros, signos de afectación de pares craneales y/o radiculares, con ausencia de reflejos musculares profundos, cefalea y afectación general sistémica. La punción lumbar, previa exclusión de masas intracraneales mediante prueba de neuroimagen, puede mostrar pleocitosis con hiperproteinorraquia, permitiendo el estudio citológico que, aunque pueda requerir varias muestras, será diagnóstico. Asimismo, será preceptiva la búsqueda del tumor primario (pulmón, mama, etc.).

La encefalitis límbica es una entidad paraneoplásica que puede aparecer meses o años antes del tumor primario, en forma de alteración de la memoria, la conducta y crisis comiciales. Las pruebas de neuroimagen suelen ser poco demostrativas, el estudio de LCR puede objetivar ligera reacción licuoral con pleocitosis e hiperproteinorraquia. La búsqueda del tumor primario es obligada (entre los más frecuentes, pulmón, mama, hematológicos), dado que su oportuno y temprano tratamiento pueden, ocasionalmente, hacer revertir la sintomatología neurológica.

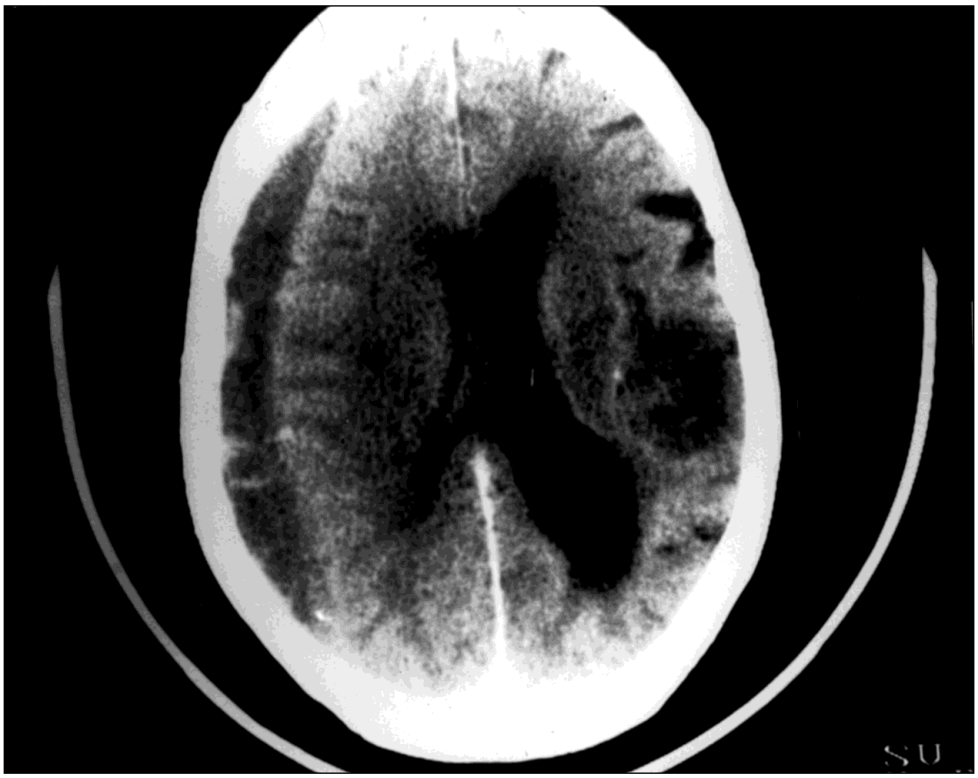

Figura 3 Hematoma subdural derecho.

Hematoma subdural

La instauración subaguda de un deterioro cognitivo en pacientes ancianos, en especial si han sufrido un traumatismo por leve que sea o, incluso, en ausencia del mismo, debe hacernos pensar en la posibilidad de un hematoma subdural. La sintomatología consistirá en la instauración, por lo general en días o semanas, de un deterioro atencional fluctuante, incluso con tendencia a la somnolencia, que revertirá en defectos de memoria y alteración conductual, que pueden asociarse a signos focales.

El diagnóstico se realizará mediante TC o RM (fig. 3). La TC suele ser suficiente para el diagnóstico, aunque en casos evolucionados el hematoma puede mostrarse isodenso con el parénquima, lo que puede dificultar su identificación, siendo, en estos casos, diagnóstica la RM. El tratamiento dependerá de la situación clínica del paciente. Si se aprecia empeoramiento o efecto de masa clínicamente significativo será necesaria la evacuación quirúrgica, mientras que si estos hallazgos no son evidentes puede esperarse la reabsorción espontánea del hematoma.

Demencia postraumática

La demencia postraumática, y en menor medida los trastornos cognitivos postraumáticos, son aquellas alteraciones cognitivas derivadas directamente por el efecto de un traumatismo craneoencefálico. La magnitud de estas alteraciones vendrá determinada por la gravedad de las alteraciones encefálicas causadas por el traumatismo que pueden oscilar entre ligeros defectos atencionales o de concentración hasta una encefalopatía grave con alteraciones motrices y sensoriales importantes.

En cualquier caso, dado lo evidente por anamnesis, no planteará un problema de diagnóstico diferencial con otras demencias. Otra situación clínica diferente y compleja será la de aquel paciente que, conocida su demencia postraumática, tiempo después inicie un deterioro cognitivo, para lo cual será necesario un control evolutivo y la exclusión de las otras demencias revisadas en esta monografía.

Demencias infecciosas

Demencias por priones

Los priones son proteínas infecciosas, con capacidad de modificar la denominada proteína priónica celular normal (PrPc), codificada en el cromosoma 20, estimulando su conversión a la isoforma patógena (PrPsc –*scrapie*–). Las diferencias entre la PrPc y la PrPsc radican esencialmente en su conformación tridimensional, lo que condiciona su capacidad patogénica. Las características especiales de las enfermedades priónicas consisten en que: a) los priones son agentes infecciosos carentes de ácidos nucleicos; b) pueden ser de tipo esporádico, genético o infeccioso; c) son debidas al acúmulo de la PrPsc; d) la PrPsc pueden tener una variedad de conformaciones, cada una de las cuales parece estar relacionada con una enfermedad específica [5].

Tabla 3 Enfermedades priónicas humanas

Creutzfeldt-Jakob	esporádico genético yatrogénico nueva variante
Gerstmann-Straussler-Scheinker	genético
Insomnio familiar fatal	genético esporádico
Kuru	infeccioso

Las enfermedades priónicas humanas establecidas son la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, la enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinker, el insomnio familiar fatal y el kuru (tabla 3). La enfermedad de Creutzfeld-Jakob esporádica representa el 85% de todas las enfermedades priónicas. Las formas familiares de enfermedad de Creuztfeldt-Jakob, enfermedad de Gersmann-Straussler-Scheinker e insomnio familiar fatal son transmitidas de forma autosómica dominante y son causadas por diferentes mutaciones en el gen de la PrP.

La enfermedad de Creuztfeldt-Jakob (ECJ) presenta una incidencia de un caso por millón de habitantes, aunque en edades entre 60-74 años la incidencia estimada ha sido cifrada en cinco

Tabla 4 Criterios diagnósticos de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob

Definitivo

Características neuropatológicas: espongiosis, astrogliosis, pérdida neuronal; y/o
Confirmación de la proteína priónica (PrP) proteinasa-resistente por
Western-blot o por inmunocitoquímica y/o
Presencia de neurofibrillas asociadas con el *scrapie.*

Probable

Demencia progresiva y al menos dos de las siguientes manifestaciones:
mioclonías,
trastornos visuales o signos cerebelosos,
signos extrapiramidales o piramidales,
mutismo acinético.
EEG típico en una enfermedad de cualquier duración y/o
Proteína 14-3-3 en LCR y una duración clínica hasta el
fallecimiento menor de dos años.

Posible

Demencia progresiva y al menos dos de las siguientes manifestaciones:
mioclonías,
trastornos visuales o signos cerebelosos,
signos extrapiramidales o piramidales,
mutismo acinético.
EEG anormal o no realizado y
Duración no superior a dos años.

Recomendados por la OMS, 1999.

por millón. La edad media de presentación es en torno a los 60 años. El inicio será de forma subaguda (semanas o meses) en el 80% de casos, aunque puede hacerlo de forma aguda en un 20%. La clínica inicial, aunque variada, suele mostrarse con un deterioro cognoscitivo generalizado o, en menor frecuencia, focal de manera afásica o con trastornos de la conducta. También puede debutar en forma de ceguera cortical (variante de Heidenhain), con semiología cerebelosa (variante de Brownell-Oppenheimer) u otras. Raramente se han descrito formas con prurito o neuropatía. A lo largo del proceso la afectación cognitiva se hace constante y completa, con trastornos del movimiento, mioclonías, bradicinesia o rigidez y, ocasionalmente, crisis epilépticas. De forma inexorable se alcanza un estado vegetativo y la muerte, por lo general, en un año, con duraciones más prolongadas de dos o más años. Se han establecido diferentes criterios diagnósticos de ECJ, en la tabla 4 se presentan los propuestos por la OMS [6].

La transmisión accidental de ECJ se ha realizado por diversos mecanismos: trasplante de córnea, uso de electrodos de EEG contaminados, implantes de duramadre o tejido pericárdico, preparados de hormona de crecimiento y gonadotrofina hipofisaria.

El EEG muestra, en las formas típicas, una actividad periódica con ondas trifásicas a un ciclo por segundo que, en el contexto clínico referido, configuran un diagnóstico de alta probabilidad. La determinación de la proteína 14-3-3 en LCR y su positividad, aunque no específica, aporta seguridad al diagnóstico. El diagnóstico de certeza se realizará mediante la necropsia que pueda mostrar los hallazgos histopatológicos característicos: degeneración espongiforme, astrogliosis, diferentes grados de atrofia y pérdida neuronal y positividad a la proteína PrPsc en las placas de amiloide por técnicas de inmunohistoquímica.

La nueva variante o variante británica de ECJ, no detectada aún en España, se caracteriza por una aparición en edades más tempranas y de evolución más lenta, en forma de trastorno de conducta que evoluciona a deterioro cognitivo y demencia. El EEG no es característico. La neuropatología muestra la presencia de placas de amiloide positivas a PrP rodeadas por vacuolas. La OMS ha realizado recientemente una revisión y propuesto unos criterios diagnósticos, diferenciando entre casos probables, posibles y definitivos [7].

La enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinker es una prionopatía familiar autosómica dominante mucho menos frecuente que la ECJ, con una incidencia estimada en dos casos por 100 millones de habitantes. La clínica suele iniciar entre la tercera y sexta década de la vida en forma de un cuadro atáxico de inicio insidioso y curso progresivo al que se añade de forma tardía un deterioro cognoscitivo. Se ha descrito una hipo o arreflexia y mioclonías. La duración de la enfermedad es más larga que en la ECJ, oscilando entre uno y 10 años. Se han descrito formas clínicas de presentación atípicas en forma de demencia familiar con placas PrP positivas [8], demencia con paraparesia espástica [9] y demencia sin histopatología característica [10].

Otras prionopatías han sido descritas en forma de demencia familiar de inicio precoz y de características frontales, evidenciándose nueva mutación en el codon 183 del gen de la proteína PrP [11].

El insomnio familiar fatal consiste en un cuadro clinicopatológico familiar caracterizado por insomnio progresivo y disautonomía en forma de hipertermia, sudoración, miosis y trastornos esfinterianos, añadiéndose posteriormente un estado confusional con disartria, temblor y

mioclonías hasta entrar en coma, ocasionando la muerte en un período menor de un año. La valoración cognoscitiva detallada en estos pacientes constata la afectación de las capacidades de atención, déficit de memoria, ordenamiento temporal de hechos y la aparición de conductas propias del estado confusional. El sustrato neuropatológico consiste en la pérdida neuronal y gliosis a nivel de los núcleos talámicos dorsomedial y ventral anterior [12].

La enfermedad se transmite de forma dominante, estableciéndose que es debida a una mutación en el codon 178 de la proteína PrP consistente en la sustitución de un ácido aspártico por una asparragina. La misma mutación es asociada a un subtipo de ECJ familiar; sin embargo, la diferencia entre ambas entidades radica en un polimorfismo metionina/valina en el codon 129. Las formas heterozigotas presentan un tiempo de evolución más prolongado que las homozigotas para metionina.

La reevaluación de casos catalogados por criterios clinicopatológicos de demencia talámica ha permitido establecer la naturaleza priónica de algunas de estas formas de demencia, por lo que se ha propuesto que, dadas las similitudes clínicas, patológicas y comprobada la base priónica, los casos de demencia talámica selectiva sean considerados una misma entidad con las formas de insomnio familiar fatal [13].

El kuru fue descrito en la población de las tribus Fore en Papúa, Nueva Guinea, y relacionado con los rituales de canibalismo. La enfermedad, de predominio en mujeres jóvenes y niños, se caracteriza por la instauración de un síndrome cerebeloso progresivo con temblor y disartria. La afectación cognoscitiva descrita es moderada, instaurándose en fases avanzadas. La duración de la enfermedad es, por lo general, menor de un año.

Demencia asociada a VIH

El virus de la inmunodeficiencia humana tipo-1 (VIH) afecta al sistema nervioso central a través de diferentes mecanismos. Por un lado, debido al estado de inmunodeficiencia, condiciona la aparición de infecciones oportunísticas, así como la de determinados tumores. Por otro lado, el VIH puede replicarse en el sistema nervioso central, pudiendo ejercer un efecto lesivo directo. En los pacientes infectados por el VIH puede aparecer en diferentes momentos de su evolución y, especialmente en las fases terminales, un deterioro cognitivo asociado a trastornos motores que inicialmente fue denominado complejo demencia-SIDA. En 1991 fueron publicados unos criterios diagnósticos según el grado de afectación y certeza diagnóstica, diferenciando entre las siguientes situaciones clínicas [14]: I. Manifestaciones graves: A) complejo-demencia asociado a VIH-1; B) mielopatía asociada a VIH-1. II. Manifestaciones ligeras: trastorno cognitivo/motor menor asociado a VIH-1.

La demencia asociada a VIH afecta en torno al 30% de pacientes con SIDA, si bien se han descrito prevalencias menores con la llegada de los fármacos antivirales, así como del uso de criterios diagnósticos más estrictos. Las características del deterioro cognoscitivo son similares a las catalogadas como demencia subcortical, consistentes en la instauración progresiva de bradipsiquia, falta de iniciativa, defectos en la concentración y tareas de memoria, así como un trastorno de la marcha con hipertonía, hiperreflexia, debilidad generalizada y/o un síndrome cerebelo-

so, que puede culminar en una paraparesia espástica con doble incontinencia. Asimismo, pueden asociarse trastornos depresivos, maníacos o psicóticos.

El trastorno cognitivo/motor menor describe una afectación cognitiva ligera con escasa o nula influencia en las actividades de la vida diaria. La prevalencia de estas alteraciones varía de forma notable en los diversos estudios, y está establecido que su aparición no implica una inexorable progresión a la demencia.

El diagnóstico se establece mediante la identificación de la infección por el VIH, en el contexto clínico descrito. El análisis del LCR puede mostrar ligera hiperproteinorraquia y pleocitosis. La TC y RM puede mostrar diferentes grados de atrofia corticosubcortical e imágenes hiperintensas en T2 en sustancia blanca. El tratamiento con fármacos antivirales, zidovudina (AZT) y la combinación con otros (didadosina, zalcitabina, lamivudina, ritonavir, saquinavir), según tolerancia y efectos secundarios, ha permitido disminuir la prevalencia de la demencia asociada a VIH e incluso mejorar la sintomatología en cuadros establecidos.

Demencia sifilítica

La demencia sifilítica es debida a la infección del sistema nervioso central (SNC) por el *Treponema pallidum*. La invasión del SNC por el *Treponema* se produce entre tres y 18 meses tras la infección primaria. Las formas de neurolúes que pueden ocasionar demencia son la sífilis meningovascular y la denominada parálisis general progresiva, entre 2-10 años y 5-25 años respectivamente, después de la infección primaria.

La parálisis general progresiva consiste en una meningoencefalitis crónica que desarrolla la aparición, de forma lenta y progresiva, de un deterioro cognitivo que se ha descrito en forma de pérdida de memoria, alteraciones del juicio, desorientación en tiempo y espacio, irritabilidad, alucinaciones, trastornos de conducta con síntomas depresivos y psicóticos. Asimismo, puede asociarse el signo pupilar de Argyll-Robertson, disartria, temblor, trastorno de la marcha e incontinencia esfinteriana.

El diagnóstico se realiza mediante estudio del LCR en el que se constatará pleocitosis con hiperproteinorraquia ligera, aumento de IgG y presencia de bandas oligoclonales. La positividad de los test reagínicos (VDRL), aunque no específicos con posibilidad de falsos positivos y negativos, y de los test treponémicos (FTA-ABS, TPHA) será diagnóstica. Se recomienda el tratamiento con penicilina G sódica 4 millones de unidades/6 horas durante 10-14 días u otras combinaciones con preparados de penicilina.

Enfermedad de Whipple

La enfermedad de Whipple es un proceso multisistémico, de evolucion crónica y recurrente, causada por el bacilo *Troheryma whisppelli*, un actinomiceto gram positivo. La enfermedad cursa con febrícula, diarreas, poliartralgias migratorias y manifestaciones neurológicas que suelen aparecer en un 10% aproximado de casos. Entre las manifestaciones neurológicas destacan deterioro cognitivo, parálisis supranuclear de la mirada, alteración de la conciencia, síntomas

psiquiátricos y, aunque poco frecuente pero altamente sugestiva, miorritmia oculomasticatoria u oculofaciosquelética. Las alteraciones cognitivas descritas afectan a la capacidad de atención, concentración, abstracción, cálculo, memoria y praxis constructiva.

El LCR muestra ligera pleocitosis con hiperproteinorraquia. El diagnóstico se realiza mediante biopsia de intestino delgado y estudio con microscopia electrónica, lo que permite demostrar la presencia de los bacilos. Se han establecido unos criterios diagnósticos según certeza diagnóstica [15]. En el tratamiento se han ensayado diversos antibióticos con eficacias variables; entre los más habituales, tetraciclinas, TMX-SMX y cloranfenicol.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

La leucoencefalopatía multifocal progresiva es una enfermedad causada por la infección oportunista del papovavirus JC o, más raramente, el SV-40. En la práctica totalidad de casos aparece en pacientes inmunodeprimidos, habiéndose incrementado su frecuencia desde la aparición del SIDA. La enfermedad se inicia de forma subaguda con la aparición de múltiples focalidades neurológicas, entre las más frecuentes, signos piramidales, cerebelosos y defectos de campo visual. El deterioro cognitivo afecta a la memoria, la comprensión del lenguaje, el cálculo y las capacidades práxicas. El curso es rápidamente progresivo, condicionando la muerte del paciente en un período aproximado de 6-12 meses.

Las pruebas de neuroimagen (TC y RM) constatarán la afectación de la sustancia blanca. El LCR puede mostrar ligera pleocitosis con hiperproteinorraquia. El diagnóstico de certeza se establecerá mediante el estudio anatomopatológico. La detección mediante PCR del ADN del virus en LCR tiene baja sensibilidad, pero se considera altamente específica.

Otras demencias infecciosas

Un variado grupo de agentes infecciosos puede causar una demencia secundaria a una meningoencefalitis aguda, bacteriana o vírica (encefalitis herpética), si bien la sintomatología se presentará de forma aguda en días o semanas, por lo general con fiebre o febrícula, cefalea y/o afectación del estado general. Este cuadro clínico se apartará de forma evidente del cuadro, insidioso y de lenta evolución, característico de las demencias degenerativas, por lo que no planteará problemas de diagnóstico diferencial con ellas.

Algunas meningoencefalitis crónicas (neurobrucellosis, enfermedad de Lyme) pueden ocasionar alteraciones cognoscitivas, aunque de forma poco habitual y en el contexto clínico sistémico y neurológico que las caracterizan.

Demencias endocrinas

Hipotiroidismo

Las alteraciones cognoscitivas relacionadas con el hipotiroidismo en el adulto se caracterizan por bradipsiquia, falta de concentración, dificultad en mantener la atención, defectos en memoria

y en tareas visuoperceptivas. Asimismo, pueden asociarse alteraciones conductuales y emocionales, habiéndose descrito alteraciones de tipo paranoide, con irritabilidad o agitación, y depresión. En ocasiones puede instaurarse un síndrome confusional con hipersomnolencia y/o alucinaciones [16]. En su conjunto, las alteraciones descritas configuran una demencia subcortical.

El diagnóstico se establecerá mediante la determinación de las hormonas tiroideas, lo que deberá constatar una elevación de TSH y disminución de T3 y T4. El tratamiento consistirá en la administración de hormona tiroidea a dosis adecuadas, lo que permitirá, en la mayoría de casos, la mejoría de la clínica referida.

Hipertiroidismo

El hipertiroidismo suele caracterizarse por un conjunto de síntomas clínicos entre los que destacan temblor, pérdida de peso, intolerancia al calor, amenorrea, palpitaciones y taquicardia. Las alteraciones cognitivas, aunque no muy evidentes, pueden manifestarse en forma de ansiedad e irritabilidad, defectos de atención y concentración. En algunas ocasiones, según experiencia personal, los pacientes, junto a estos síntomas inespecíficos, aquejan, como principal problema, dificultades para la orientación espacial, desorientándose en itinerarios habituales, lo que puede interpretarse como defecto atencional. Aunque es un dato inespecífico que se recoge en la anamnesis de otras demencias, por ejemplo la enfermedad de Alzheimer, suele, en estos casos en los que se identificó un hipertiroidismo, acompañarse de una menor afectación cognitiva y funcional. Por otra parte, las alteraciones conductuales o psiquiátricas que se han relacionado con el hipertiroidismo son depresión, manía y enfermedad bipolar.

El diagnóstico se establecerá mediante la determinación de las hormonas tiroideas que evidenciarán una disminución de TSH, así como una elevación de T3 y T4. La instauración del tratamiento adecuado permitirá la mejoría en la mayoría de casos.

Hipoparatiroidismo

El hipoparatiroidismo crónico es un trastorno metabólico poco frecuente que ocasiona hipocalcemia e hiperfosfatemia. Las manifestaciones neurológicas relacionadas con el hipoparatiroidismo son tetania, crisis epilépticas, parkinsonismo, coreoatetosis, temblor y, en ocasiones, hipertensión endocraneal. Las alteraciones cognitivas pueden mostrar síntomas inespecíficos tales como falta de concentración, apatía, defectos de memoria y cambios en el carácter. Una disminución aguda de la calcemia puede ocasionar la entrada en un síndrome confusional con alucinaciones y agitación. La TC puede evidenciar calcificaciónes intracraneales de predominio en los ganglios basales o en forma de hiperostosis frontal, aunque éstos son datos inespecíficos.

El diagnóstico se confirmará mediante la determinación de los niveles séricos de calcio. Se ha descrito la existencia de hipoparatiroidismo con normocalcemia, por lo que se recomienda, en casos seleccionados, la determinación de 1,25-hydroxycholocalciferol [17]. El tratamiento adecuado mediante vitamina D y calcio permitirá la normalización de los niveles de calcio, así como la reversión de los síntomas descritos.

Hiperparatiroidismo

El hiperparatiroidismo ocasiona una hipercalcemia cuyas manifestaciones clínicas sistémicas consisten en polidipsia y poliuria, anorexia, nauseas y vómitos, cólicos nefríticos, calcificaciones renales, fracturas óseas y calcificaciones corneales. La sintomatología neurológica consistirá en fatiga y debilidad muscular, bradipsiquia, defectos de memoria y depresión. Si la hipercalcemia es importante y de instauración rápida se relacionará con un síndrome confusional con alucinaciones y agitación.

El diagnóstico se realizará constatando la hipercalcemia con normo o hipofosfatemia. El tratamiento dirigido a normalizar los niveles séricos de calcio y a la resolución de la causa primaria permitirá la normalización de la situación clínica.

Otras endocrinopatías

La hiperfunción e hipofunción suprarrrenal (síndrome de Cushing, enfermedad de Addison) pueden ocasionar alteraciones cognitivas ligeras con tendencia a la agitación, irritabilidad y alucinaciones.

El diagnóstico se realizará determinando el cortisol en sangre y pruebas funcionales para determinar el origen primario o secundario.

Demencias metabólicas

Las encefalopatías de origen hepático, urémico o relacionadas con enfermedad pulmonar obstructiva crónica configuran situaciones clínicas en las que es característica la instauración de un síndrome confusional, por definición, fluctuante y, por lo general, relacionado con el control de la patología de base que las origina. En estados encefalopáticos leves pueden manifestarse ligeros problemas atencionales y en memoria. En los casos manifiestos suele asociarse temblor, asterixis y/o mioclonías, y en las formas graves puede instaurase un estado estuporoso o coma.

El diagnóstico se establecerá por la historia clínica, exploración física y neurológica. En los casos leves y de inicio reciente la analítica general puede ser diagnóstica.

En la tabla 1 se relacionan una serie de enfermedades por errores innatos del metabolismo que pueden debutar en el adulto joven, aunque de forma altamente infrecuente, y que, por tanto, no plantearán un problema diagnóstico con las demencias degenerativas.

Demencias carenciales

Déficit de vitamina B_{12}

El déficit de vitamina B_{12} puede manifestarse a nivel hematológico y neurológico en forma de mielopatía (mielosis funicular), neuropatía y demencia o alteraciones cognitivas. Aunque pueden manifestarse de forma conjunta, ha sido bien establecida la presencia de alteraciones neuro-

lógicas sin manifestaciones hematológicas, por lo que se recomienda su determinación específica en el estudio de una demencia. Las alteraciones cognitivas relacionadas con el déficit de vitamina B_{12} son defectos de memoria, desorientación, bradipsiquia, depresión y alteraciones conductuales.

La identificación de déficit de vitamina B_{12} en las personas de edad avanzada, afectos o no de una demencia, no es infrecuente, deficiencias que pueden ser atribuidas a una dieta desequilibrada en este grupo de población. La relación entre el déficit de vitamina B_{12} y las alteraciones cognitivas sigue siendo un tema controvertido. El tratamiento del déficit de vitamina B_{12} en sujetos afectos de alteración cognitiva y el seguimiento evolutivo ha permitido observar mejorías en algunos pacientes [18], mientras que, por el contrario, otros estudios no han encontrado efecto beneficioso alguno [19].

Déficit de ácido fólico

El déficit de ácido fólico se ha relacionado con alteraciones cognitivas y neurológicas similares a las descritas en el apartado referente al déficit de vitamina B_{12}, e igualmente puede asociarse a anemia megaloblástica. El diagnóstico consiste en la identificación del déficit de ácido fólico en suero y el tratamiento en su reposición asociada a vitamina B_{12}.

Déficit de vitamina B_1

La encefalopatía de Wernicke-Korsakoff es producida por el déficit de vitamina B_1. En general, aparece en pacientes alcohólicos, aunque puede aparecer en otros procesos por malabsorción o malnutrición. La encefalopatía de Wernicke consiste en un cuadro de presentación aguda o subaguda consistente en síndrome confusional, paresias oculomotoras y ataxia. En ocasiones se asocia a síndrome de Korsakoff, en el que característicamente aparecen alteraciones importantes de la memoria, con defectos en memorizar nuevas informaciones y en el recuerdo de hechos pasados, pudiendo aparecer confabulaciones. Suele asociarse a trastornos de conducta y personalidad. La RM puede mostrar cambios de señal en las paredes del tercer ventrículo y del acueducto de Silvio, así como atrofia de los cuerpos mamilares.

El tratamiento consistirá en la reposición de tiamina, primero EV o IM y, posteriormente, por vía oral hasta normalizar la dieta. La respuesta terapéutica puede ser rápida en cuanto a la recuperación de la motilidad ocular y posteriormente del cuadro confusional y atáxico. Los defectos de memoria, si se han presentado de forma evidente, suelen manifestar escasa respuesta terapéutica.

Déficit de vitamina B_3

El déficit de vitamina B_3, niacina o ácido nicotínico, es también conocido como pelagra o enfermedad de las tres D, diarrea, dermatitis y demencia. La enfermedad aparece en pacientes alcohólicos o con defectos de malnutrición. Las alteraciones neurológicas incluyen polineuropatía, mielopatía y encefalopatía. Las alteraciones cognitivas, inespecíficas, afectan a la memoria,

con desorientación, trastornos conductuales, con alucinaciones e ideas delirantes. El tratamiento consiste en la reposición de niacina por vía oral 300-500 mg/día hasta normalizar la dieta.

Demencias tóxicas y medicamentosas

La enfermedad de Marchiafava-Bignami es un trastorno poco frecuente, relacionado con el efecto tóxico del alcohol sobre el SNC. La enfermedad consiste en la instauración progresiva de un trastorno de la marcha, temblor, pérdida de la habilidad manual, trastornos de la conducta y signos de desconexión callosa. En la RM se han descrito hiperintensidades en sustancia blanca y cuerpo calloso, en secuencias en T2.

Otros tóxicos: Son múltiples los tóxicos que pueden afectar al SNC condicionando la aparición de una encefalopatía con variedad de signos y síntomas. La historia clínica en busca de potenciales contactos puede ser determinante en su esclarecimiento (mercurio, plomo, aluminio, bismuto, manganeso, arsénico, talio, entre otros).

Por otra parte, las alteraciones cognitivas producidas o exacerbadas por fármacos, en especial en pacientes de edad avanzada con pluripatologías, son un hecho bien constatado en la clínica diaria. Esta posibilidad deberá tenerse presente, en especial en alteraciones de inicio reciente acompañadas o no de somnolencia. El listado de fármacos potencialmente causal es amplio y variado, por lo que la anamnesis deberá recabar siempre información al respecto.

Depresión y demencia

La depresión puede ocasionar alteraciones cognitivas, en forma de trastornos de memoria y atención, y constituye, en la práctica diaria, uno de los principales y más frecuentes problemas de diagnóstico diferencial con el síndrome demencia, en especial, en sus fases iniciales.

El diagnóstico de depresión no planteará dificultades cuando sea evidente una historia previa de cuadros depresivos y aparezca un cambio manifiesto, de reciente aparición, en el estado de ánimo y falta de interés en sus hábitos habituales, asociado, entre otros aspectos, a un trastorno del sueño, con pérdida de apetito. Sin embargo, no es infrecuente que en formas leves la diferenciación pueda ser dificultosa, siendo necesario y conveniente el inicio de un tratamiento antidepresivo que, además de un posible éxito terapéutico, ayude en el diagnóstico diferencial. En estos casos se intentará evitar los antidepresivos tricíclicos, por los efectos anticolinérgicos y el consiguiente empeoramiento en memoria que puedan condicionar.

Por otra parte, debe tenerse presente que, con cierta frecuencia, una demencia puede coincidir con una depresión. Por un lado, ambas entidades tienen una elevada prevalencia en la edad avanzada y, por otro, la depresión puede ser un primer síntoma de una demencia degenerativa, como elemento intrínseco a la enfermedad degenerativa, o aparecer de forma reactiva a los déficit cognitivos que el paciente desarrolla.

Otros trastornos psiquiátricos tales como la esquizofrenia, ansiedad, trastornos psicóticos, aunque puedan condicionar alteraciones cognitivas en mayor o menor grado, difícilmente plantearán problemas de diagnóstico diferencial con una demencia degenerativa.

Bibliografía

1. Weytingh MD, Bossuyt PMM, van Crevel H: Reversible dementia: more than 10% or less than 1%? *J Neurol* 1995; 242:466-471.
2. Piccini C, Bracco L, Amaducci L: Treatable and reversible dementias: an update. *J Neurol Sci* 1998; 153: 172-181.
3. Canals A: *Registro multicéntrico de una serie de casos incidentes de demencia. Análisis general de la serie* (tesis doctoral). Alicante: Facultad de Medicina. Universidad de Alicante, 1996.
4. Galdós Alcelay L, Manubens Bertrán JM: Historia clínica, exploración física y neurológica y pruebas complementarias. En: Grupo de Estudio de Neurología de la Conducta y Demencias (eds.): *Guías en demencias.* Barcelona: Masson SA, 2000; 177-182.
5. Prusiner SB: Neurodegenerative diseases and prions. *N Eng J Med* 2001; 344:1516-1526.
6. WHO: Creutzfeldt-Jakob disease. En: *WHO recommended surveillance standards*, 2.ª ed. Ginebra: WHO, 1999; 35-38.
7. OMS: *Variant Creutzfeld-Jakob disease* (vCJD).www.who.int.
8. Nochlin D, Sumi SM, Bird TD, Snow AD, Leventhal CM, Beyreuther K, Masters CL: Familial dementia with PrP-positive amyloid plaques: A variant of Gerstmann-Straussler syndrome. *Neurology* 1989; 39: 910-918.
9. Kitamoto T, Amano N, Terao Y, Nakazato Y, Isshiki T, Mizutani T, Tateishi J: A new inherited prio disease (PrP-P105L mutation) showing spastic paraparesis. *Ann Neurol* 1993; 34:808-813.
10. Collinge J, Owen F, Poulter M, Leach M, Crow TJ, Rossor MN, Hardy J, Mullan MJ, Janota I, Lantos PL: Prion dementia without characteristic pathology. *Lancet* 1990; 336:7-9.
11. Nitrini R, Rosemberg S, Passos-Bueno MR, Texeira da Silva LS, Iughetti P, y cols.: Familial Spongiform encephalopathy associated with a novel prion protein gene utation. *Ann Neurol* 1997; 42:138-146.
12. Lugaresi E, Medori R, Montagna P, Baruzzi A, Cortelli P, Lugaressi A, Tinuper P, Zucconi M, Gambetti P: Fatal familial insomnia and dysautonomia with selective degeneration of thalamic nuclei. *N Engl J Med* 1986; 315:997-1003.
13. Petersen RB, Tabaton M, Berg L, Schrank B, Torack RM, Leal S, Julien J, y cols.: Analysis of the prion gene in thalamic dementia. *Neurology* 1992; 42:1859-1863.
14. Working Group of AAN AIDS Task Force: Nomenclature and research case definitions for neurologic manifestations of human immunodeficiency virus-type 1 (HIV-1) infection. *Neurology* 1991; 41:778-785.
15. Louis DE, Lynch T, Kaufmann P, Fahn S, Odel J: Diagnostic guidelines in central nervous system Whipple's disease. *Ann Neurol* 1996; 40:561-568.
16. Dugbartey AT: Neurocognitive aspects of hypothyroidism. *Arch Intern Med* 1998; 158:1413-1418.
17. Stuerenburg HJ, Hansen HC, Thie A, Kunze K: Reversible dementia in idiopathic hypoparathyroidism associated with normocalcemia. *Neurology* 1996; 47: 474-476.

18. O'Neill D, Barber RD: Reversible dementia caused by vitamin B_{12} deficiency. *J Am Geriatr Soc* 1993; 41: 192-193.

19. Teunisse S, Bollen A, van Gool WA, Walstra GJM: Dementia and subnormal levels of vitamin B_{12}: effects of replacement therapy on dementia. *J Neurol* 1996; 243:522-529.