

Enfermedad de Alzheimer y otras demencias

- [Definición y epidemiología](#)
- [Criterios diagnósticos](#)
- [Clasificación etiológica](#)
- [Características clínicopatológicas y diagnósticas de las demencias](#)
- [Estudio diagnóstico de las demencias](#)
- [Tratamiento de los síntomas neuropsiquiátricos](#)
- [Tratamiento de los síntomas cognitivos](#)

Definición y epidemiología

La demencia es un síndrome adquirido de causa orgánica capaz de provocar un deterioro persistente de las funciones mentales superiores y producir una incapacidad funcional tanto en el ámbito social como laboral, en personas que no padecen alteración del nivel de conciencia. Conlleva la aparición de múltiples déficit cognitivos que comprenden la alteración de la memoria y al menos una de las siguientes manifestaciones: afasia, apraxia, agnosia o un trastorno de la función ejecutiva, entendiendo por función ejecutiva la que lleva a cabo la selección de información y de conductas fundamentales para resolver problemas y la inhibición de respuestas inadecuadas.

La representación simbólica y la organización programada del comportamiento dependen del neocórtex, principalmente de las zonas de asociación temporal, parietal y frontal. Las demencias ponen de manifiesto la disolución de éste nivel de organización: la regresión de las capacidades intelectuales y las alteraciones de las funciones cognitivas se deben generalmente a desaparición de las neuronas y a degradación de las redes sinápticas que afectan a regiones extensas de uno u otro hemisferio cerebral.

En las últimas décadas la población mundial ha sufrido importantes cambios en su estructura por edades, sobre todo en los países más desarrollados. La disminución de la mortalidad, el control de la natalidad y el aumento de las expectativas de vida han hecho posible que una gran parte de la población alcance la vejez. Este incremento de la edad en la población ha ido en paralelo a la aparición de enfermedades asociadas a la edad, entre ellas las demencias, siendo éstas las que despiertan mayor preocupación clínicosanitaria, al ser la primera causa de incapacitación y muerte, produciendo un incremento del gasto sanitario, difícil de asumir por los sistemas de salud.

En Estados Unidos, la prevalencia de la enfermedad de Alzheimer (EA) a partir de la edad de 65 años se duplica cada 5 años, estimándose el coste anual en 100000 millones de dólares. En España, en la población de 60 o más años, el número de dementes aumentó en un 50% para el año 2000 respecto a la población de 1980 y se piensa que se duplicará para el 2025.

Criterios diagnósticos

El diagnóstico de demencia es clínico-patológico y se basa en criterios diagnósticos al no existir ningún marcador específico de la enfermedad.

Inicialmente la Organización Mundial de la Salud (OMS) con la ICD (Internacional Classification of Diseases) y posteriormente en los años 50 la Asociación Americana de Psiquiatría, con la DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) fueron los primeros en establecer criterios para el diagnóstico de las demencias. Estas clasificaciones eran deficitarias, al estar enfocadas para registros de mortalidad y estudios estadísticos. Se han revisado hasta las clasificaciones de la ICD-10 y la DSM-IV donde han mejorado los criterios diagnósticos de las demencias, se recoge la severidad, aunque no han resuelto todas las carencias de anteriores clasificaciones.

Clasificación etiológica

Existe una tendencia a clasificar las demencias según su etiología. El Grupo de Demencias de la Sociedad Española de Neurología considera tres grandes categorías etiológicas: a) Demencias degenerativas primarias; incluye la demencia tipo Alzheimer y otras demencias degenerativas primarias, b) Demencias secundarias; incluye las demencias vasculares y otras secundarias y c) Demencias combinadas (o de etiología múltiple); como la enfermedad de Alzheimer con enfermedad cerebrovascular asociada y otras demencias combinadas.

En las demencias degenerativas primarias, el factor fisiopatológico principal radica en la hipofunción o pérdida de neuronas y sinapsis debido a alteraciones intrínsecas en el metabolismo neuronal. Estas suelen mostrar una distribución característica, el fenómeno de vulnerabilidad selectiva para determinados grupos neuronales, selectividad neuronal lobar o regional y presencia de materiales de inclusión. En las demencias secundarias también una hipofunción neuronal y de sinapsis es la característica fisiopatológica fundamental, aunque en éstas es secundaria a causas externas como trastornos metabólicos, vasculares, traumáticos, infecciones, lesiones ocupantes de espacio. En las demencias combinadas, coexisten los dos mecanismos.

Otra forma de clasificarlas, aunque sus bases conceptuales son discutibles, es en demencias corticales y subcorticales (Tabla 1). Las demencias corticales implica aquellas que afectan a áreas de corteza frontal, parietal y temporal produciendo trastornos de memoria, lenguaje, praxias, alteraciones visuoespaciales, etc... El ejemplo más representativo es la enfermedad de Alzheimer. Las demencias subcorticales son las típicamente asociadas a enfermedades como la Parálisis Supranuclear Progresiva, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson. Se afectan los núcleos grises de la base y el mesencéfalo, predominando como sintomatología la lentitud, apatía, falta de motivación y los trastornos del movimiento.

Demencias degenerativas primarias

La enfermedad de Alzheimer es la demencia más frecuente y constituye más del 50% del total, siendo la demencia con cuerpos de Lewy difusos (DCL) la segunda en frecuencia. También se incluyen en éste grupo las demencias fronto-temporales (DFT), dónde se engloban los distintos síndromes clínico-topográficos que se presentan en las degeneraciones frontales y temporales. En la Tabla 1 se clasifican según el predominio lesional cortical o subcortical.

Tabla 1: Demencias degenerativas primarias corticales y subcorticales.

Corticales

1. **Enfermedad de Alzheimer**
2. **Demencia con cuerpos de Lewy Difusos**
 1. Forma pura (no asocia placas seniles)
 2. Forma mixta (asocia placas seniles)
3. **Demencias Fronto-temporales (Pick-Complex):**
 1. Variante frontal (tres subtipos)
 2. Variante temporal (Demencia semántica)
 3. Afasia progresiva no-fluente
 4. Degeneración córtico-basal
 5. DFT familiar ligadas al cromosoma 17
 6. DFT asociada a enfermedad de motoneurona
4. **Formas de inicio focal:**
 1. Apraxia progresiva primaria
 2. Atrofia cortical posterior
 3. Anartria o afemia progresiva
 4. Afasia progresiva primaria
 5. Prosopagnosia progresiva
 6. Demencia semántica
 7. Síndrome parietal derecho.

Subcorticales

1. **Parálisis supranuclear progresiva**
2. **Parkinson-demencia**
3. **Enfermedad de Huntington**
4. **Degeneración córtico-basal (mixta)**

- 8. Degeneración talámica selectiva
- 5. **Otras formas infrecuentes:**
 - 1. Demencia con gránulos argidófilos
 - 2. Esclerosis hipocampal
 - 3. Demencia de Kosaka
 - 4. Otras.
- 5. **Atrofas multisistema**
- 6. **Demencia mesolimbocortical**
- 7. **Gliosia subcortical progresiva**
- 8. **Ataxias hereditarias**
- 9. **Otras**

Demencias secundarias

Las demencias vasculares constituyen el grupo más frecuente después de las demencias degenerativas primarias, clasificándose según los distintos patrones clínicos y en sus relaciones con el tipo y la localización de la lesión vascular.

Dentro de éste grupo de demencias secundarias se incluyen un gran número de enfermedades causantes de demencia, siendo muchas de ellas potencialmente reversibles (Tabla 2).

Tabla 2: Otras demencias secundarias.

Demencias por alteración dinámica del líquido cefalorraquídeo	Hidrocefalia crónica del adulto Hidrocefalia a presión normal
Demencia asociada a neoplasia	Tumores intracraneales Metástasis cerebrales Carcinomatosis meníngea Síndromes paraneoplásicos (encefalitis límbica)
Demencia de origen infeccioso	Tuberculosis, neurolúes, neuroborreliosis, enfermedad de Whipple, neurobrucelosis, criptococosis, candidiasis, coccidioidomicosis, aspergilosis, neurocisticercosis, , toxoplasmosis cerebral, encefalitis víricas, complejo demencia-SIDA, leucoencefalopatía multifocal progresiva, panencefalitis esclerosante subaguda, , panencefalitis esclerosante rubeólica, encefalitis sarampionosa retardada, abscesos cerebrales.
Demencia por priones	Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob Variante de la ECJ Insomnio familiar fatal Kuru

Demencia de origen endocrino-metabólico	Hipoglucemia crónica, hipo e hipertiroidismo, hipo e hiperparatiroidismo, enfermedad de Addison, enfermedad de Cushing, encefalopatía hepática, enfermedad de Wilson, encefalopatía urémica, encefalopatía hipóxica, encefalopatía hipercápnica-hipóxica, porfirias.
Errores innatos del metabolismo	Leucodistrofias, enfermedades de depósito (ceroidolipofuscinosis neuronal de inicio del adulto, enfermedad de Gaucher, Niemann Pick del adulto, gangliosidosis, xantomatosis cerebrotendinosa, mucopolisacaridosis), enfermedades mitocondriales (MELAS. MERRF).
Demencias de origen carencial	Déficit de B12, déficit de ácido fólico, déficit de niacina (pelagra), déficit de tiamina (Síndrome de Wernicke-Korsakov).
Demencias de origen tóxico	Demencia alcohólica, enfermedad de Marchiafava- Bignami (alcoholismo crónico), intoxicación por plomo, bismuto, mercurio, manganeso, aluminio, arsénico, talio, tolueno, sulfuro de carbono, anilinas, nitrobenzenos, tetracloruro de carbono, anhídrido carbónico.
Demencias secundarias a medicamentos	Litio, metotrexato, hidantoínas, ácido V valproico, benzodiazepinas, barbitúricos, antidepresivos, analgésicos, propranolol, cimetidina, etc...
Demencia por enfermedad desmielinizante	Esclerosis múltiple
Demencia por vasculitis y colagenosis	Lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, arteritis de la temporal, sarcoidosis, síndrome de Sjogren, Behcet y otras.
Demencias por traumatismos craneales	Demencia postraumática, pugilística, hematoma subdural crónico.
Demencia por enfermedades psiquiátricas	Depresión y enfermedades psiquiátricas crónicas.
Otras	Demencia postradioterápica. Enfermedad de Lafora

Características clinicopatológicas y diagnósticas de las demencias

Enfermedad de Alzheimer

En 1906, Alois Alzheimer describió las características clínicas y anatomopatológicas de una paciente de 51 años que presentó un trastorno clínico de delirio celotípico, deterioro de memoria progresivo y

finalmente desarrollando un cuadro demencial con afasia, apraxia, agnosia e incapacidad para la actividades de la vida diaria, falleciendo a los 56 años.

Inicialmente se consideró a la enfermedad de Alzheimer (EA) como una demencia presenil de escasa prevalencia, convirtiéndose en nuestros tiempos en uno de los problemas sociosanitarios más relevantes de las sociedades industrializadas por las repercusiones socio-económicas que conlleva, siendo la primera causa de incapacidad en las personas mayores y constituyendo el 60-70% de casos de deterioro cognitivo progresivo en ancianos. La mayoría de estudios sugieren que un 10-15% de personas de más de 65 años padece deterioro cognitivo, y la EA es la responsable de la mayoría de estos casos. La prevalencia de EA se duplica cada 5 años tras superar los 60 años de edad, aumentando del 1 % entre los 60-64 años hasta un 40 % entre los que tienen 85 o más años. Dado el envejecimiento de la población mundial, si no se identifica una terapia eficaz para la EA se cuadruplicará en los próximos 50 años.

La EA se caracteriza clínicamente por deterioro progresivo de la memoria, seguido de una alteración de múltiples funciones cognitivas y patológicamente por la presencia de ovillos neurofibrilares y placas neuríticas hipocampo-neocorticales.

Debido a la heterogenicidad de la EA, se establece una doble dicotomía clasificatoria según la edad de inicio de los síntomas, precoz o tardía (anterior o posterior a los 65 años) y según la existencia o no de agregación familiar, surgiendo de ésta forma 4 fenotipos: 1- Inicio tardío sin agregación familiar (la más frecuente), 2- Inicio tardío con agregación familiar (bastante frecuente), 3- Inicio precoz sin agregación familiar y 4- Inicio precoz con agregación familiar (excepcional). Las formas de herencia autosómica dominante constituyen menos del 5% de los casos de EA. En las asociadas al cromosoma 14 es común un comienzo más precoz, una evolución más agresiva y una mayor incidencia de mioclonias y trastornos extrapiramidales. Las asociadas al cromosoma 19 suelen tener un inicio más tardío y un trastorno más grave de la memoria. Otras alteraciones cromosómicas conocidas son la del cromosoma 1 y 21.

Clínicamente se define un patrón común en cuanto a los síntomas de presentación en la fase inicial de la enfermedad. Consultan por problemas de memoria que interfieren en las actividades de la vida diaria, añadiéndose trastornos de la función visuoespacial, anomalías del lenguaje, déficit de la función ejecutiva y trastornos de personalidad. En conjunto, las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Alzheimer se agrupan en tres ejes: síntomas cognitivos, síntomas funcionales y alteraciones conductuales. Estos déficits se ponen de manifiesto en su conjunto en estadios intermedios de la enfermedad, apareciendo en estadios avanzados trastornos motores, mioclonías y trastornos de conducta.

Se han reconocido ciertas variantes de la EA, incluyendo las que presentan manifestaciones lingüísticas o visuoespaciales desproporcionadas, atrofia cortical posterior con agnosia pronunciada y características del síndrome de Balint (simultagnosia, ataxia óptica e imposibilidad de dirigir la mirada al lugar deseado) y una variante frontal con déficit ejecutivo y cambios conductuales más severos.

El típico trastorno de memoria consiste en anomalía en el almacenamiento, dificultad para recordar la información aprendida recientemente y no les sirve de ayuda que le den pistas o una lista de múltiple elección de la que el paciente debe seleccionar el material aprendido. La memoria reciente está más deteriorada que la remota, aunque ésta última se va afectando a medida que avanza la enfermedad. Se ven afectadas tanto la memoria semántica (memoria para los hechos), como la memoria episódica (memoria para acontecimientos personales), en cambio, el aprendizaje de capacidades motoras no suele resultar afectado.

El trastorno del lenguaje en la EA puede presentarse precozmente en las formas de inicio precoz, en las formas más tardías aparece cuando el trastorno de memoria es bastante evidente. Lo más importante es la incapacidad para evocar los nombres (disnomia), contribuyendo a un lenguaje pobre con cierta preservación de la estructura sintáctica y fonémica, es decir, una afectación del lenguaje de características semánticas. Cuando evoluciona aparece una afasia de características transcortical sensitiva.

Los trastornos visuoespaciales son frecuentes e importantes, ocurren como consecuencia del daño de áreas de asociación parieto-occipitales provocando la incapacidad del paciente para orientarse en lugares habituales.

Los trastornos práxicos se manifiestan por la incapacidad para la realización de tareas motoras complejas en ausencia de déficit motor o sensitivo. La apraxia constructiva o incapacidad para evaluar dibujos suele ser la primera en alterarse, apareciendo en fases más avanzadas la apraxia del vestir y las tareas que implican el autocuidado.

Los trastornos gnósicos se definen como la incapacidad para reconocer objetos o personas, descartando alteraciones perceptivas primarias. Los más frecuentes son los visuales, siendo la más típica la prosopagnosia o incapacidad para reconocer caras familiares o famosas.

Entre los trastornos no cognitivos en la EA hay que descartar la depresión que aparece hasta en un 15-30%, habitualmente en fases precoces e incluso como manifestación inicial de la enfermedad, los delirios o ideas falsas que se resisten a argumentación lógica y las alucinaciones, que se presentan hasta en un 40% en la evolución. Las mioclonias y las crisis tónico-clónicas se dan con una frecuencia mayor que en la población general (10-20%) en las fases finales de la enfermedad.

La Escala de Deterioro Global (Global Deterioration Scale, GDS) describe la fenomenología funcional del deterioro desde la normalidad hasta fases terminales en 7 grados, correspondiendo un GDS 1 a ausencia de alteración cognitiva y un GDS 7 a defecto cognitivo muy grave. Igualmente otras escala funcional, el FAST (Functional Assessment Staging), también descrita por Reisberg y cols, es muy utilizada en la práctica clínica.

En general, la enfermedad progresa en un periodo de 7-15 años, pudiendo en algunos casos tener una evolución rápida, siendo posible periodos de estabilización, hasta fases avanzadas de encamamiento e hipertonia flexora.

La exploración neurológica inicialmente es normal, apareciendo en su evolución reflejos de liberación, hipomimia facial, discreta rigidez axial, hipertonia y en fases avanzadas mioclonías. La exploración neuropsicológica depende de la fase de la enfermedad, desde sutiles en fases iniciales, hasta graves afectaciones de múltiples capacidades cognitivas en las avanzadas.

Con objetivos clínico-diagnósticos es suficiente para una primera aproximación con el Mini-mental State Examination (MMSE). Se dispone de una gran selección de test para el estudio de las distintas características cognitivas de la EA. Para una aproximación intermedia, el Grupo de Estudio de Demencias de la Sociedad Española de Neurología ha confeccionado protocolos como el GERMCIIDE-SEN (estudio multicéntrico de casos incidentes de demencia).

La localización de las alteraciones neuropatológicas se sitúan fundamentalmente en la corteza cerebral, principalmente en áreas ténporoparietales, dónde se observan depósitos cerebrales de β -amiloide, degeneración neurofibrilar, pérdida neuronal y atrofia cerebral.

El diagnóstico clínico de la EA se realiza por exclusión de otras patologías utilizando los criterios DSM-IV, ICD-10 y NINCDS-ADRDA (Tabla 3), realizándose el examen neuropatológico en base a los criterios CERAD, Braak y Braak, Kachaturian y/o los del grupo NIA/RI.

Tabla 3: Categorías de certeza de diagnóstico de diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer (NINCDS-ADRDA).

Definido

Los criterios para la categoría definida exigen que el enfermo en vida cumpliera los criterios de enfermedad de Alzheimer probable y haya luego datos histopatológicos confirmatorios obtenidos por biopsia o autopsia.

Probable

La condición de probable se caracteriza por la existencia de:

1. un síndrome de demencia demostrado con la ayuda de un cuestionario concreto y confirmado por un test neuropsicológico;

2. por la constatación de déficit en dos o más áreas de la cognición;
3. por un empeoramiento progresivo de la memoria y otras funciones cognitivas;
4. sin que haya trastorno del nivel de conciencia;
5. por un inicio entre los 40 y los 90 años de edad; y,
6. por la ausencia de trastornos sistémicos o enfermedades cerebrales que puedan ser responsables de tales síntomas discognitivos.

La demencia se define por un declinar en la memoria y en otras funciones cognitivas en comparación con el nivel previo de estas funciones antes del inicio de la enfermedad.

Los hechos que apoyan el diagnóstico aún cuando no son exigidos incluye una alteración progresiva de funciones específicas, tales como lenguaje (afasia), habilidades motoras (apraxia) y de la percepción (agnosia); compromisos de las actividades de la vida diaria y trastornos de conducta, historia familiar de enfermedad semejante, particularmente si hay confirmación neuropatológica; normalidad de los estudios rutinarios de LCR, cambios no específicos del electroencefalograma (EEG); datos de atrofia cerebral en la tomografía computerizada (TC) que van aumentando en observaciones seriadas.

Otros hechos que dan consistencia al diagnóstico de enfermedad de Alzheimer probable (pero que no son exigidos) incluyen:

1. un curso en “mesetas”.
2. síntomas asociados como depresión, insomnio, incontinencia, delirios, alucinaciones, reacciones catastróficas; trastorno de la conducta sexual o pérdida de peso, aumento del tono muscular, mioclonias o trastorno de la marcha, especialmente en la fase tardía de la evolución de la enfermedad; crisis epilépticas en los estadios avanzados del proceso.
3. TC considerada como normal para la edad del sujeto.

El diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer es menos probable en el caso en el que los síntomas se inicien de manera aguda, se constaten signos neurológicos de déficit focal o haya crisis epilépticas o trastornos de la marcha en la fase inicial del proceso.

Possible

Se clasifica el diagnóstico como posible cuando el enfermo tiene un:

1. Síndrome de demencia sin causa aparente aunque haya variaciones en el inicio, presentación o curso clínico en comparación con el Alzheimer típico.
2. Si existe un trastorno cerebral de otro tipo o una enfermedad sistémica que de por sí son suficientes para producir demencia, pero que en realidad no se considera que sean causa real de tal demencia, o bien;
3. Si el enfermo tiene un déficit cognitivo aislado que se hace gradualmente progresivo y no se demuestra otro síntoma.

Demencia con cuerpos de Lewy

Es una entidad clínicopatológica definida histológicamente por la presencia de cuerpos de Lewy en la corteza cerebral y la asociación clínica de demencia, fluctuación del nivel de conciencia y atencional, parkinsonismo y síntomas psicóticos.

Se considera en la actualidad como la segunda causa de demencia degenerativa, constituyendo el 20-30 % en las series clínicopatológicas hospitalarias y un 11 % según las series clínicopatológicas poblacionales.

La demencia es la DCL es en ocasiones de inicio subagudo, presentando fluctuaciones cognitivas marcadas afectando principalmente a las esferas de la atención, función ejecutiva, velocidad de pensamiento, tareas visuoespaciales y constructivas. A diferencia de la EA, la memoria no suele estar tan afectada inicialmente y tienden a preservar la percepción de enfermedad, siendo el curso evolutivo más rápido.

Entre los síntomas psicóticos predominan las alucinaciones visuales que suelen ser estructuradas, vividas y de presentación habitualmente precoz, describiéndose en relación con la densidad de cuerpos de Lewy en la amígdala, hipocampo y regiones temporales inferiores. También presentan frecuentes delirios con contenido paranoide. Estos pacientes presentan hipersensibilidad a los neurolépticos, a tener en cuenta a la hora de tratar los síntomas psicóticos.

Los signos parkinsonianos suelen aparecer después de la demencia, aunque pueden hacerlo antes, postulándose que debe transcurrir menos de un año entre la presentación del parkinsonismo y la demencia para diagnosticarse de DCL y si es mayor de un año se debe diagnosticar como demencia de la enfermedad de Parkinson (DP). Predomina la rigidez y bradicinesia sobre el temblor, trastornos posturales y de la marcha.

Otras características menos frecuentes que las anteriores son los trastornos autonómicos, caídas, incontinencia urinaria precoz, trastornos sincopales y confusionales, mioclonías y oftalmoplejía supranuclear.

Las alteraciones anatomopatológicas características de la DCL incluyen: atrofia cortical, cuerpos de Lewy en neuronas del mesencéfalo y cortex cerebral, marcada degeneración con pérdida de neuronas dopaminérgicas nigroestriatales, éste último, similar a lo que se observa en la enfermedad de Parkinson idiopática. Estudios anatomopatológicos han demostrado una pérdida de aproximadamente un 57-70% del contenido de dopamina en el estriado como resultado de la degeneración nigroestriatal.

Se ha observado que la presentación clínica de la DCL está muy relacionada con el aspecto anatomopatológico predominante, pudiendo así encontrarse formas clínicas en las que predomina el cuadro parkinsoniano, siendo en otras, el aspecto clínico predominante el deterioro cognitivo. La relación nosológica de la DCL y la EA es todavía materia de debate. Por una parte, se especula con la posible relación entre ambas enfermedades debido a las similitudes clínicas comunes de la demencia y las lesiones tipo Alzheimer frecuentemente observadas en el examen anatomopatológico de la DCL, aunque por otra parte, algunos autores consideran ambas enfermedades independientes, representando la DCL una forma más extendida de Enfermedad de Parkinson (EP).

Con la intención de mejorar el diagnóstico, en 1996 se creó un grupo de consenso internacional que publicó los criterios clínicos y patológicos para la DCL, recomendados como herramienta de trabajo común para avanzar en el estudio de ésta enfermedad, estableciendo un grado de especificidad probable (para estudios de investigación) y posible (para la práctica clínica), basando el diagnóstico en tres criterios mayores: fluctuaciones cognitivas, parkinsonismo espontáneo y alucinaciones visuales recurrentes bien estructuradas, y en varios menores: caídas repetidas, síncope, pérdida de conciencia transitoria, sensibilidad a los neurolépticos, delirios sistematizados, alucinaciones de otras modalidades (Tabla 4).

Dos de los tres criterios mayores, en el contexto de un cuadro demencial, son necesarios para el diagnóstico de DCL probable y uno para el de DCL posible. La especificidad de estos criterios de consenso se estima en un rango de 29% a 100% y la sensibilidad de un 22% a 90%. En la actualidad hay solamente un estudio prospectivo, en el cual la sensibilidad de los criterios de consenso para DCL fue del 83% y la especificidad del 95%.

La importancia del diagnóstico en vida de ésta entidad, radica en que estos pacientes precisan de un manejo diferente de sus fluctuaciones cognitivas, síntomas psicóticos y del parkinsonismo y por su especial susceptibilidad a los neurolépticos, respondiendo mejor al tratamiento con fármacos anticolinesterásicos. Por otra parte, de cara a la investigación de nuevos tratamientos se hace necesaria la distinción entre la EA y la DCL.

Tabla 4: Criterios de “Demencia con cuerpos de Lewy” (Consortio sobre la Demencia con cuerpos de Lewy, 1996).

1. **El rasgo central es el deterioro cognitivo progresivo de suficiente magnitud como para interferir con la función social o laboral normal.** En las fases iniciales puede no haber un trastorno de memoria notable y persistente pero generalmente es evidente al progresar. Pueden

ser especialmente acusados los defectos atencionales, fronto-subcorticales y visoespaciales.

1. Dos de los siguientes rasgos primarios son necesarios para el diagnóstico de *probable DCL* y uno para el de *posible DCL*.

1. Fluctuaciones cognitivas con variaciones notables en atención y alerta.
2. Alucinaciones visuales recurrentes, típicamente bien estructuradas y detalladas.
3. Rasgos motores espontáneos de parkinsonismo.

C) Rasgos que apoyan el diagnóstico.

1. Caídas repetidas
2. Síncope.
3. Pérdida de conciencia transitoria.
4. Delirios sistematizados.
5. Alucinaciones de otras modalidades.

1. El diagnóstico de DCL es menos probable en presencia de:

1. Enfermedad cerebrovascular manifiesta como signos neurológicos focales o hallazgos de Neuroimagen.
2. Evidencia en el examen físico o complementario de otra enfermedad general o cerebral capaz de explicar el cuadro clínico.

Demencia vascular

La demencia vascular (DV) se considera como un síndrome, al incluir un conjunto numeroso de entidades clinicopatológicas (Tabla 5) que producen deterioro de múltiples áreas cognitivas y deterioro de las funciones sociolaborales. El hecho de tratarse de un concepto amplio y heterogéneo hace que en la actualidad se tienda a encuadrar dentro del denominado deterioro cognitivo vascular. Según las series clinicopatológicas, es una causa común que corresponde a un 15-30% de todas las demencias.

El perfil clínico se caracteriza por la presentación en pacientes con factores de riesgo vascular, de cuadros bruscos o subagudos, de curso fluctuante-escalonado con deterioro cognitivo heterogéneo, siendo síntomas frecuentes la labilidad emocional, confusión, depresión, urgencia miccional y signos neurológicos focales y pseudobulbares.

Habitualmente se tiende a clasificar las DV según la localización lesional predominante, DV corticales y DV subcorticales. Las corticales son secundarias generalmente a infartos tromboembólicos territoriales múltiples, antes denominadas demencias multiinfarto. Los defectos cognitivos-conductuales son múltiples, presentan signos neurológicos y neuropsicológicos focales, el inicio es abrupto y la evolución escalonada. Por otra parte, las DV subcorticales son secundarias a ictus lacunares y lesiones de sustancia blanca, caracterizada clínicamente por signos pseudobulbares y frontales, trastornos de la marcha, hipocinesia e incontinencia urinaria. El estado lacunar hace referencia a la ocurrencia de múltiples lesiones en los ganglios basales, tálamos y sustancia blanca subcortical. La “enfermedad de Binswanger” es una extensa lesión isquémica de la sustancia blanca subcortical en un paciente con demencia. La demencia talámica ocurre cuando se producen infartos bilaterales de los núcleos talámicos paramediales. El defecto cognitivo conductual se manifiesta como bradifrenia, apatía, depresión y labilidad emocional y el inicio suele ser subagudo o insidioso.

La DV subcortical se considera en la actualidad la forma más frecuente de DV, su sintomatología y fisiopatología están bien definidas y constituye una entidad clinicopatológica homogénea mientras que la DV cortical es infrecuente y muy heterogénea.

Otras formas raras de DV son las secundarias a infarto estratégico, hipoperfusión cerebral crónica por estenosis importantes de grandes vasos y la anoxia o isquemia cerebral global prolongada como complicación de cirugía con circulación extracorpórea o parada respiratoria. La DV por infarto estratégico se produce habitualmente por lesión isquémica o hemorrágica de pequeño tamaño de localización en un área funcionalmente importante desde el punto de vista cognitivo (infarto de la región del giro angular del hemisferio izquierdo, tálamo, caudado...).

El diagnóstico de la DV es difícil por su heterogeneidad clínica, según demuestran las series. El instrumento diagnóstico más utilizado ha sido la escala de Hachinski, que ha demostrado tener una buena sensibilidad y especificidad diagnóstica para diferenciar la DV de la EA, aunque muy limitada especificidad para diferenciar ambas de las formas mixtas. Se han propuesto nuevos criterios de diagnóstico clínico cuya aportación ha sido la incorporación de la neuroimagen, los más aceptados son los del grupo NINDS-AIREN (Tabla 6).

Las lesiones patológicas que habitualmente se encuentran en la DV son muy variadas y con frecuencia de diferentes tipos. El tamaño y extensión de estas lesiones no está definitivamente establecido, no siendo en general muy grande y los hallazgos más comunes no son los grandes infartos territoriales sino la enfermedad de pequeño vaso.

La DV pura es probablemente poco frecuente sobre todo por encima de los 80 años. En estas edades son progresivamente más frecuentes los casos en los que coexisten lesiones degenerativas y vasculares. Los estudios clinicopatológicos han demostrado que la mayoría de los errores en el diagnóstico de la EA y de la DV se producen en los casos mixtos para los que carecemos de criterios diagnósticos. El grupo de NINDS-AIREN propuso la categoría de enfermedad de Alzheimer más enfermedad cerebrovascular, antes denominados demencia mixta, para los casos con posible EA y evidencia clínica o radiológica de un ictus considerado como incidental.

Tabla 5: Clasificación de las demencias vasculares.

Isquémicas

Demencia multiinfarto

Demencia por infarto estratégico

Demencia por enfermedad de pequeños vasos:

- *Subcortical:* Leucoencefalopatía subcortical arterioesclerótica (enfermedad de Binswanger), estado lacunar, angiopatías hereditarias (CADASIL).
- *Cortical y subcortical:* Angiopatía hipertensiva y arteriosclerótica, vasculitis con demencia

Isquémico-hipóxicas

Encefalopatía difusa anoxicoisquémica

Infartos incompletos de sustancia blanca

Infartos frontera

Hemorrágicas

Hematoma subdural crónico

Hemorragia subaracnoidea

Angiopatia amiloidea

Hematoma cerebral

Combinadas

Tabla 6: Criterios diagnósticos NINDS-AIREN para demencia vascular (DV) definitiva, probable o posible.

DVa definitiva:

- Criterios clínicos de DV probable.
- Demostración por autopsia de una lesión cerebral isquémica o hemorrágica apropiada, sin otra causa de d

DVa probable:

Demencia:

- Declive de un nivel previamente superior de funcionamiento cognitivo.
- Discapacidad de dos o más dominios cognitivos.
- Déficits lo suficientemente severos como para interferir en las actividades de la vida diaria y no solo por c exclusivas del ictus.
- Ausencia del delirio; ausencia de psicosis, afasia o deterioro sensoriomotor que anule la evaluación neuropsicológica; ausencia de cualquier otra enfermedad capaz de producir un síndrome de demencia.

Enfermedad cerebrovascular:

- Signos neurológicos focales que se corresponden con los del ictus, e
- Imágenes neurológicas que evidencian lesiones vasculares extensas.

Relación entre demencia y enfermedad cerebrovascular, tal como evidencian uno o más de los siguiente factores:

- Inicio de la demencia dentro de los tres primeros meses posteriores a un ictus reconocido.
- Deterioro repentino, fluctuación o progresión gradual del déficit cognitivo.

Características complementarias a este diagnóstico:

- Inicio sutil y curso variable de los déficits cognitivos.
- Presencia temprana de alteraciones de la marcha.
- Historia de inestabilidad, de caídas frecuentes y no provocadas.
- Urgencia y frecuencia urinaria, así como otros síntomas urinarios no explicados por enfermedad urológica.
- Parálisis pseudobulbar.
- Cambios de personalidad y del estado de ánimo, abulia, depresión, incontinencia emocional y déficits subc

incluyendo retardo psicomotor y función ejecutiva anormal.

DVa posible:

- Demencia con signos neurológicos focales pero sin confirmación por imágenes neurológicas de enfermedad cerebrovascular definida.
- Demencia con signos focales pero sin una clara relación temporal entre demencia e ictus.
- Demencia y signos focales, pero de comienzo sutil y curso variable de los déficits cognitivos.

Enfermedad de Alzheimer con enfermedad cerebrovascular:

- Criterios clínicos de posible enfermedad de Alzheimer.
- Evidencia clínica y por imágenes de enfermedad cerebrovascular.

Demencia frontotemporal

La degeneración lobar frontotemporal (DLFT) es un trastorno neurológico en el que se produce una atrofia progresiva que predomina en los lóbulos frontales y regiones anteriores de los lóbulos temporales, provocando un síndrome de demencia con afasia progresiva, alteraciones conductuales o ambos a la vez. Suele presentarse de forma precoz, alrededor de los 50 años y la duración es de unos 10 años. Aunque es generalmente esporádica, en aproximadamente la mitad de los casos existe antecedente de demencia en un familiar de primer grado. Los casos familiares con patrón de herencia autosómica dominante son infrecuentes. Constituye el tercer tipo más frecuente de demencia degenerativa primarias tras la EA y la DCL, constituyendo aproximadamente un 10 % de todas las demencias.

Se reconocen tres síndromes clínicos como manifestaciones de la DLFT: variante frontal de la demencia frontotemporal, es la más frecuente y se caracteriza por desinhibición conductual, interacciones interpersonales groseras, impulsividad y disfunción ejecutiva que progresa a demencia; afasia progresiva primaria y la demencia semántica, caracterizada por afasia semántica progresiva con agnosia asociativa. En ocasiones se puede producir un solapamiento entre los tres síndromes. Los pacientes con DLFT suelen sufrir una disfunción neurológica progresiva durante largos periodos de tiempo antes de cumplir con los criterios de demencia. Es frecuente la asimetría en un considerable número de pacientes, dando lugar a síndromes izquierdos que se manifiestan principalmente con anomalías lingüísticas y síndromes derechos presentándose con trastornos neuropsiquiátricos más marcados.

Se han identificado tres tipos de signos clínicos elementales en pacientes con DLFT, afectación neuronal motora con debilidad en miembros y fasciculaciones, pudiendo presentarse en todos los subtipos de DLFT, cierto parkinsonismo en fases avanzadas y presentación precoz de reflejos primitivos, que se corresponden con una pérdida del control supranuclear de los comportamientos motores primitivos de supervivencia.

Demencia en la enfermedad de Parkinson y síndromes parkinsonianos relacionados

La frecuencia de demencia en la enfermedad de Parkinson oscila entre el 18 y el 40%, está asociada a un aumento de mortalidad y las cifras brutas de prevalencia subestiman la frecuencia con la que la demencia complica la EP. Entre los factores de riesgo de demencia en la EP se encuentran una enfermedad de Parkinson más avanzada, disminución de la fluidez verbal, depresión y cualquier evidencia de deterioro cognitivo. Los que desarrollan temblores son menos propensos a desarrollar un síndrome de demencia, mientras que los que sufren un estado rígido acinético tenderán más a desarrollar un síndrome de demencia. Además, la demencia es más frecuente en pacientes con mayor edad al inicio de la enfermedad y en aquellos que sufren EP de más tiempo de evolución.

Se han vinculado múltiples tipos de demencia a la enfermedad de Parkinson. Los pacientes con demencia exhiben típicamente cuerpos de Lewy corticales, siendo éste el hallazgo que se correlaciona más directamente con la aparición de demencia, además de presentar cambios corticales típicos de la EA.

Se expresa la demencia en la EP al menos en forma de dos síndromes reconocibles clínicamente: un síndrome de demencia subcortical asociando principalmente un síndrome disejecutivo y un síndrome de demencia consistente en demencia con cuerpos de Lewy con cognición fluctuante e implicación más severa del lenguaje y de las capacidades visuoespaciales, así como déficit ejecutivo.

La Parálisis Supranuclear Progresiva es el prototipo de demencia subcortical. Una vez que la sintomatología extrapiramidal característica se ha hecho patente, desarrollan un trastorno del comportamiento de características frontales. Presentan reflejos de liberación, automatismos e impersistencia motora sin trastornos llamativos de memoria ni de otras funciones corticales.

La Degeneración Córteco-basal es un trastorno extrapiramidal asimétrico dónde predomina un trastorno motor de características apráxicas, asociando mioclonias y distonía. La demencia aparece en estadios avanzados y presenta características córtico-subcorticales con características parietales como acalculia y trastornos visuoespaciales. Es característica la “mano alienígena” que consiste en una falta de reconocimiento del miembro por trastorno de la sensibilidad cortical.

La Enfermedad de Huntington suele cursar con demencia, coreatetosis y patrón de herencia autonómico dominante. El deterioro cognitivo presenta características subcorticales junto a trastornos del estado de ánimo, principalmente depresión y menos frecuente trastornos psicóticos. El síndrome demencial suele preceder en años a la aparición de los movimientos coreicos.

Otras demencias secundarias

Se conocen multitud de causas de demencias secundarias como se recogen en la tabla 2, siendo en muchos casos de gran importancia el diagnóstico, al tratarse de causas tratables.

Entre las causas infecciosas, destacamos por la prevalencia en las últimas décadas del complejo demencia-SIDA que consiste en una encefalopatía progresiva que acontece en pacientes infectados en ausencia de otros patógenos, caracterizándose por la tríada: enlentecimiento motor, lentitud en procesos mentales y apatía. Ha mejorado mucho el pronóstico con la terapia antirretroviral de alta eficacia. Otra a resaltar, no por su frecuencia, sino por sus implicaciones epidemiológicas es la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, causada por un prion y que produce una demencia subaguda y progresiva con mioclonías y complejos periódicos de ondas agudas en el EEG y es frecuente que se preceda de alteraciones cerebelosas. Además de la nueva variante que se caracteriza por un predominio de trastornos neuropsiquiátricos y pronóstico de vida de 3-5 años, se conocen la forma familiar y esporádica.

Entre las múltiples enfermedades endocrino-metabólico-carenciales potenciales productoras de demencia resaltamos el déficit de vitamina B12, el cual además de su tendencia a producir mielopatía y neuropatía, da lugar a un deterioro cognitivo que oscila entre los trastornos neuropsiquiátricos y la demencia. El déficit de tiamina, frecuente en pacientes alcohólicos, da origen al síndrome de Wernicke que asocia un cuadro confusional, evolucionando en ocasiones a un síndrome de Korsakoff, que consiste en un síndrome amnésico que conserva memoria a largo plazo y atención.

Otra causa de demencia tratable es la hidrocefalia a presión normal, que se caracteriza por trastorno de la marcha y del control de esfínteres y demencia subcortical de corta evolución. La etiología suele ser idiopática aunque se conocen casos secundarios a traumatismos, hemorragia subaracnoidea y meningitis. Pueden responder a tratamiento mediante técnica de derivación ventricular.

Los pacientes con esclerosis múltiple es frecuente que desarrollen un deterioro cognitivo subcortical hasta en la mitad de los casos.

Pseudodemencia es la forma de denominar las enfermedades psiquiátricas que producen un deterioro cognitivo, siendo en el caso de la pseudodemencia depresiva difícil el diagnóstico diferencial con las demencias degenerativas primarias, al acompañar la depresión a muchas de éstas.

Estudio diagnóstico de las demencias

Es primordial en el planteamiento diagnóstico de las demencias estar seguros que estamos ante una demencia. El diagnóstico diferencial debe plantearse con el delirium o síndrome confusional agudo, el cual es de inicio brusco, con el trastorno cognitivo asociado a la edad, moderado deterioro de memoria y de capacidad de procesar información con resto de funciones cognitivas conservadas, habitualmente no progresivo, con la toma de fármacos potenciales productores de encefalopatía y con la pseudodemencia depresiva fundamentalmente.

Siempre hay que intentar llegar a un diagnóstico etiológico y descartar una demencia tratable como el hipotiroidismo, déficit de vitamina B12, neurolúes, infección VIH, vasculitis del SNC, entre otras.

En relación al estudio diagnóstico es importante una anamnesis detallada de los cambios cognitivos y conductuales, recoger la toma de fármacos, tóxicos y debe obtenerse una historia de otros informadores para la identificación del deterioro funcional, factores de riesgo e historia familiar.

La exploración física y neurológica debe ser completa con especial atención a las funciones corticales; lenguaje, orientación, memoria, atención, juicio, praxias y gnosias. La exploración de éstas áreas se suele realizar a pie del enfermo mediante una serie de test de realización rápida como son el MiniMental State para valorar globalmente el deterioro cognitivo, la escala de demencia de Blessed para valoración funcional, el test de Hamilton o Yesavage para depresión y la escala de Hachinski que aporta datos sobre una etiopatogenia vascular.

Es obligatorio un test de laboratorio que incluya hemograma, velocidad de sedimentación globular, bioquímica con glucemia y función hepática, hormonas tiroideas, cuantificación de vitamina B12 y ácido fólico. La realización de un TAC de cráneo sin contraste es de realización obligada. En casos concretos es necesario serología de lúes o punción lumbar.

Los test neuropsicológicos se utilizan en la evaluación inicial de las demencias, no sólo en el diagnóstico diferencial, sino también para el estudio de la demencia precoz y para decisiones legales, además de para el diagnóstico de las demencias focales.

Los test genéticos para mutaciones específicas de los cromosomas 1, 14 o 21 en pacientes con historia familiar de EA de inicio precoz, del cromosoma 17 en la demencia frontotemporal con parkinsonismo, entre otros y el estudio de alelos de la apoproteína están disponibles, aunque no se recomienda su uso rutinario.

La neuroimagen funcional mediante tomografía con emisión de fotón único (SPECT) y la tomografía con emisión de positrones (PET), que cuantifican la perfusión cerebral, han demostrado su utilidad en el estudio diagnóstico de las demencias al mostrar patrones de hipoperfusión característicos. Los estudios funcionales con neuroreceptores están demostrando su utilidad en el diagnóstico de las demencias que asocian parkinsonismo.

Tratamiento de los síntomas neuropsiquiátricos

La presencia de trastornos psiquiátricos o conductuales en el curso de la demencia obliga a la búsqueda de una causa, ya que aunque suele formar parte del cuadro sindrómico, en ocasiones están relacionadas con un “delirium” desencadenado por afecciones médicas, procesos intercurrentes e iatrogenia farmacológica. Las alteraciones conductuales constituyen la causa principal de internamiento de los pacientes con demencia, por lo que el tratamiento de estas alteraciones conductuales brinda la oportunidad de reducir no sólo el stress del paciente, sino también de los cuidadores, mejorando la calidad de vida de ambos y reduciendo el riesgo de internamiento en centros geriátricos.

Debe recurrirse a las intervenciones farmacológicas para el tratamiento de los trastornos conductuales sólo en caso que no funcionen o no sean viables los tratamientos no farmacológicos. Se han recomendado una serie de intervenciones no farmacológicas potenciales para el uso en pacientes con demencias y trastornos conductuales, entre las cuales destacan los cambios en el entorno físico, actividades relacionadas con el paciente, actividades para el cuidador familiar y programas educativos para cuidadores profesionales.

Las estrategias farmacológicas más efectivas ante las demencias son las centradas en el proceso de la patología subyacente, de cualquier enfermedad médica comórbida que requiera terapia (hipertensión, enfermedad cardíaca...) y el tratamiento de los trastornos conductuales que no responden a las intervenciones no farmacológicas.

La agitación y conductas agresivas se pueden beneficiar de fármacos neurolépticos, antidepresivos, carbamacepina, beta-bloqueantes o carbonato de litio.

Otro síntoma neuropsiquiátrico frecuente es el vagabundeo y deambulación, debe excluirse que sea un efecto secundario de la medicación neuroléptica, pudiendo beneficiarse de ejercicios planificados y terapias que impliquen actividad psicomotriz.

Son frecuentes en el demente la dificultad para conciliar el sueño, menor duración del sueño profundo, frecuentes deposiciones nocturnas y un cambio en el ciclo sueño-vigilia. Se deben utilizar medidas no farmacológicas como favorecer el ejercicio diario y un horario de actividades, evitar el sueño diurno, suprimir la cafeína, limitar la ingesta nocturna de líquidos, atrasar la hora de acostarse y favorecer las actividades nocturnas que refuercen la rutina del sueño. Determinadas medicaciones como las benzodiazepinas, anticolinérgicos, simpaticomiméticos y diuréticos pueden exacerbar los trastornos del sueño. Pueden ser útiles la trazodona, zolpidem, neurolépticos y antidepresivos.

Los delirios y alucinaciones obligan a estudiar los déficits visuales o auditivos que predisponen a éstos comportamientos, siendo fundamental el tratamiento conductual y no modificar el entorno del paciente, precisando sólo puntualmente la administración de fármacos sedantes.

La presentación de incontinencia primero urinaria, y después fecal, ocurre en fases avanzadas de la EA, siendo más precoz en las DV, la mejor terapia es entrenar al paciente en una evacuación periódica frecuente.

La presentación de depresión en el inicio o curso de las demencias es frecuente, debe tratarse por su mejor perfil de efectos secundarios con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

El comportamiento sexual inapropiado en el demente se debe a una disminución del juicio y normas sociales, se debe responder a ésta conducta de forma calmada y redirigir al paciente incrementando el contacto táctil y el calor humano.

Se recogen en la tabla 7 los tratamientos y posologías para el tratamiento de los trastornos conductuales.

Tabla 7: Fármacos utilizados para tratar los síntomas neuropsiquiátricos de pacientes con demencia.

Síntoma	Agente (nombre comercial)	Dosis habitual	Rango
Agitación/agresividad	Risperidona	1 mg	0,5-2 mg
	Olanzapina	5 mg	5-10 mg
	Quetiapina	300 mg	50-400 mg
	Haloperidol	2 mg	0,5-3 mg
	Carbamacepina	400 mg	200-1200 mg
	Acido Valproico	500mg	250-3000 mg
	Trazodona	100 mg	100-400 mg
	Buspirona	30 mg	15-45 mg
	Propranolol	120 mg	80-240 mg
	Lorazepan	1 mg	0,5-6 mg

Delirio y alucinaciones	Risperidona	1 mg	0,5-2 mg
	Olanzapina	5 mg	5-10 mg
	Quetiapina	300 mg	50-400 mg
	Haloperidol	2 mg	0,5-3 mg
	Clozapina	50 mg	12,5-100 mg
Depresión	Fluoxetina	20 mg	20-40 mg
	Sertralina	50 mg	50-200 mg
	Paroxetina	20 mg	10-50 mg
	Citalopram	20 mg	10-30 mg
	Venlafaxina	100 mg	50-300 mg
	Nefazodona	400 mg	200-600 mg
	Mirtazapina	15 mg	7,5-30 mg
	Nortriptilina	50 mg	50-100 mg
Apatía	Metilfenidato	10 mg	10-30 mg
	Dextroanfetamina	5 mg	5-20 mg
	Monofilino	200 mg	100-200 mg
Ansiedad	Oxazepam	30 mg	20-60 mg
	Lorazepam	1 mg	0,5-6 mg
	Buspirona	30 mg	15-45 mg
Insomnio	Trazodona	100 mg	50-200 mg
	Zolpidem	10 mg	5-10 mg
	Temazepam	15 mg	15-30 mg
	Zaleplon	10 mg	10 mg
Agresión sexual (varones)	Leuprolida		
	Subcutánea		
	Depot Intramuscular	1 mg	-
	Medroxiprogesterona	7,5 mg/mes	-
Intramuscular			
Oral	150 mg/3 meses	(150 mg/1-3 meses)	
		5 mg/ día.	(2,5-10 mg/ día)

Tratamiento de los síntomas cognitivos

Nos vamos a referir fundamentalmente al tratamiento de los síntomas cognitivos de la EA, al ser ésta sobre la que se han centrado la mayoría de los estudios de investigación y la única para las que están indicados los fármacos actualmente existentes en el mercado.

Inhibidores de la acetilcolinesterasa

La década de los noventa supuso un punto de inflexión en el tratamiento de la EA, se planteó la “hipótesis colinérgica”, realizándose numerosos estudios de investigación con diversos agentes inhibidores de la acetilcolinesterasa que demostraron contrarrestar el déficit colinérgico que se produce en la EA y de ésta forma mejorar la neurotransmisión. En España se han comercializado cuatro, que por orden de aparición son; tacrina, donepezilo, rivastigmina y galantamina. En la tabla 8 se recogen las características más relevantes. Todos han demostrado mejorías sintomáticas o retraso de la progresión de los déficit cognitivos, conductuales y funcionales. Cada uno de estos fármacos posee una ventana terapéutica óptima, a la cual hay que llegar tras una escalada de dosis para evitar la aparición de efectos adversos, los cuales son de tipo colinérgico muscarínico y consisten fundamentalmente en náuseas y vómitos, diarreas, calambres musculares, etc... Los inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChE) están contraindicados en úlcera gastroduodenal activa, asma, arritmias y otros trastornos de conducción cardíaca, enfermedad obstructiva reagrudizada y, en el caso específico de la tacrina, existe además una contraindicación absoluta en pacientes con insuficiencia hepática.

La tacrina produce mejorías significativas en algunos síntomas cognitivos, orientación, lenguaje, memoria y razonamiento, retrasando el declive en un 30% en los pacientes con EA leve-moderada en los que toleran altas dosis. Apenas se utiliza en la actualidad por la elevación hasta en la mitad de los casos de las transaminasas, la incomodidad que supone su administración 4 veces al día y la retirada del fármaco por hepatotoxicidad hasta en un 10 %, que obliga a realizar controles periódicos de enzimas hepáticas.

El donepezilo se comercializó en España en 1997, posee una farmacocinética lineal, siendo su absorción del 100%, sin que interfiera en las comidas y su eliminación proporcional a su concentración plasmática. Ha demostrado resultados favorables en los estudios realizados, con mejorías significativas respecto a placebo de las funciones cognitivas, no provocando hepatotoxicidad y con la posibilidad de administrarse en dosis única, inicial de 5 mg pudiendo incrementar hasta 10 mg si la tolerancia es buena.

La rivastigmina es un fármaco inhibidor no competitivo y seudoirreversible de la acetilcolinesterasa que también inhibe la butirilcolinesterasa (BChE). Se absorbe vía oral y, dado que la administración conjunta de alimentos reduce el pico plasmático, minimizando los efectos secundarios, es aconsejable su administración después de las comidas. Su vida media es corta (1-1,5 horas), por lo que debe administrarse dos veces al día porque, una vez que se ha unido a la acetilcolinesterasa en la hendidura sináptica, su efecto dura entre 7 y 9 horas. La escalada de dosis debe ser lenta, cada 4 semanas, pasando sucesivamente a 3mg/12h, 4,5 mg/12 horas y, por último, 6 mg/12 horas. En los ensayos clínicos que dieron paso a su comercialización se produjo en los pacientes diferencias significativas comparadas con placebo en la cognición y escalas de actividades de la vida diaria, observándose que los que recibieron dosis de 6-12 mg/día mejoraron más que los que recibieron dosis más bajas, si bien, a dosis más altas se produjeron más importantes efectos secundarios colinérgicos que llevaron a que una cuarta parte de los pacientes tuviesen que abandonar el estudio. En el estudio de extensión de 52 semanas se observó, que los que recibieron placebo al tomar rivastigmina mejoraron significativamente, aproximándose al beneficio de los que tomaron el fármaco activo inicialmente, lo que podría llevar a pensar que el fármaco actuaría retrasando los eventos patogénicos de la enfermedad.

La galantamina es un IACHe competitivo que también actúa como modulador alostérico de los receptores nicotínicos. Este efecto que no lo poseen los demás IACHe, podría potenciar la respuesta de acetilcolina de los receptores postsinápticos, modulando la liberación de otros neurotransmisores y, a largo plazo, tal vez ejercer efecto neuroprotector. La farmacocinética del fármaco es lineal y su vida media de 5-6 horas, con lo que se puede administrar cada 12 horas. Las dosis eficaces y seguras son de 16 a 24 mg/día. No produce alteraciones del sueño a diferencia de otros IACHe. En la práctica se recomienda iniciar el tratamiento con 4 mg/12 horas, subir 4 mg/12 horas cada mes hasta tomar 12 mg/12 horas.

En los estudios realizados hay datos que demuestran que la eficacia persiste al cabo de 6 meses, con una estabilización en los test cognitivos.

En recientes estudios también se sugiere que los IACHe podrían ejercer un efecto adicional al puramente paliativo, consistente en modificar los acontecimientos patogénicos, logrando así un retraso de la muerte neuronal y en la pérdida de sinapsis. El hecho de haberse observado un retraso en la institucionalización de pacientes tratados a largo plazo con éstos fármacos podría avalar ésta hipótesis, aunque no se disponga de estudios basados en la evidencia que lo respalden. Por todo ello se están llevando a cabo estudios sobre la utilidad de éstos fármacos en formas moderadas-graves de la EA.

Se ha podido observar que estos fármacos no sólo ejercen acción sobre la cognición, ya que ciertos estudios señalan que actúan también sobre síntomas como la disminución de iniciativa, irritabilidad, agitación, ansiedad y apatía. En la demencia con cuerpos de Lewy, la rivastigmina ha demostrado su utilidad en ensayos clínicos.

Aunque no se deben establecer normas rígidas para el uso de éstos fármacos, podemos destacar algunos aspectos comunes a todos ellos, en la tabla 9 se recogen recomendaciones que pueden ser de utilidad práctica.

Tabla 8: Características de fármacos anticolinesterásicos.

	Tacrina	Donepezilo	Rivastigmina	Galantamina
Familia	Acridina	Piperidina	Carbamato	Alcaloide terciario
Rango dosis/día	80-160 mg	5-10 mg	6-12 mg	16-24 mg
Nº dosis/día	4	1	2	2
Selectividad sobre esterasas	AChE = BChE	AChE	AChE > BChE	AChE + modulación nAChR
Tipo de inhibición				Reversible
Inhibición	Reversible	Reversible	Pseudorreversible	

competitiva	No	Mixta	Desconocida	No
Vida media plasmática				
Duración de inhibición	1,5-2 horas	50-70 horas	1-1,5 horas	7 horas
Interferencia absorción con comidas		50-70 horas	10-12 horas	7-8 horas
Unión a proteínas	Sí	No	Sí	Sí
Interacciones con fármacos	75%			
Metabolismo	Paroxetina	96%	40%	18%
Hepatotoxicidad		No	No referidas	No referidas
	Hepático			
	Sí	Hepático	Extrahepático	Hepático
		No	No	No

AChE: acetilcolinesterasa; BChE: butirilcolinesterasa; nAChR: receptor nicotínico de acetilcolina

Tabla 9: Recomendaciones para la utilización de inhibidores de acetilcolinesterasa.

- Establecer el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer probable (NINCDS-ADRDA), en estadio leve a moderado.
- Hacer una historia clínica pormenorizada para descartar enfermedades que contraindiquen su uso.
- Revisar todos los fármacos que tome el paciente y suprimir los que ejerzan acción anticolinérgica (si es posible).
- Iniciar el tratamiento con las dosis más bajas e ir incrementando lentamente, a intervalos mensuales hasta alcanzar dosis óptimas.
- Monitorizar la tolerancia del fármaco: reducir la dosis en caso de efectos secundarios y volver a reanudar los incrementos de dosis más lentamente, hasta llegar a dosis máxima tolerada en cada caso.
- Suspender el fármaco cuando el paciente vaya a recibir anestesia o si aparece un acontecimiento adverso grave.
- Plantear la sustitución por otro IACHÉ cuando no se objetive beneficio con dosis óptimas, en caso de intolerancia y, en el caso particular de tacrina, si hay hepatotoxicidad o aumento de transaminasas.
- Establecer intervalos regulares (por ejemplo, semestrales) de seguimiento clínico para evaluar eficacia sobre las funciones cognitivas.
- Si no se observa eficacia clínica y la enfermedad progresa a estadio severo, plantear supresión, plantear supresión provisional del fármaco durante 1-2 meses y al cabo de ese tiempo reevaluar al paciente para comprobar si el deterioro se acentúa más o permanece estable.
- Si en la reevaluación se constata que el deterioro no ha aumentado tras la supresión provisional, plantear la supresión definitiva; por el contrario, si se constata que el deterioro se ha acrecentado

notablemente tras la supresión provisional, plantear la reintroducción del fármaco, empezando nuevamente con las dosis más bajas e incrementándolo progresivamente.

Antagonistas del glutamato

Cada vez existe más evidencia de que las alteraciones del sistema glutaminérgico pueden ser causa de neurotoxicidad a través de aminoácidos excitadores y contribuir al deterioro cognitivo en la EA. Como la mayoría de sinapsis excitadoras se estimulan por glutamato, su disfunción podría prolongar estos efectos excitatorios y promover la degeneración y muerte neuronal. Datos experimentales sugieren que antagonistas parciales de un tipo de receptores de glutamato, denominados N-metil-D-aspartato (NMDA) y de otros receptores 4 isoxazol propionato (AMPA) podría ejercer efectos positivos sobre la memoria en pacientes con EA.

La **memantina** es el único de estos fármacos comercializados e indicados en la actualidad en la EA moderada-severa. Es un antagonista de moderada actividad por los receptores NMDA y podría bloquear la toxicidad neuronal asociada a la liberación prolongada de glutamato, por lo que se ensayó en pacientes con EA moderada-severa y los resultados mostraron un retraso del deterioro cognitivo y funcional. Además, se ha realizado un ensayo clínico europeo en el que se incluyeron pacientes con demencia vascular, y se señala que memantina produce una mejoría significativa en funciones cognitivas y en la impresión clínica global. Está en estudio en la actualidad su utilidad en las formas leves-moderadas y en combinación con IACHe.

Otras terapias

Debido a los importantes avances que se están logrando en el conocimiento de las bases moleculares y los mecanismos patogénicos de las demencias, es posible que en un futuro puedan desarrollarse fármacos capaces de corregirlo y sentar las bases del tratamiento preventivo de la EA. En la **tabla 10** se recogen las dianas terapéuticas en estudio en la EA.

El tratamiento estabilizador podría ser definido como aquel que lograrse detener o enlentecer la pérdida de neuronas y de sus interconexiones sinápticas, y se están llevando a cabo en la actualidad multitud de investigaciones con enfoques diversos, sustancias antiamiloides, factores neurotróficos, antioxidantes, antiinflamatorios y estrógenos, entre otros.

Entre los fármacos que actúan inhibiendo los radicales libres o fármacos antioxidantes se han estudiado ampliamente la vitamina E y el L-deprenilo (selegilina), a destacar un ensayo terapéutico a doble ciego, controlado con placebo, de 2 años de duración, en pacientes con EA moderada-severa llevado a cabo con 10 mg/día de selegilina y 2000 UI/día de vitamina E donde los resultados mostraron que cada fármaco por separado era superior al placebo y eran capaces de mejorar la supervivencia global de los pacientes, retrasando la hospitalización y la pérdida de actividades básicas de la vida diaria, aunque sin claros beneficios sobre las funciones cognitivas.

Gingko biloba es un extracto derivado del árbol tropical que lleva su nombre y se piensa que tiene una acción antioxidante. Existen pocos estudios y con escaso número de pacientes que sugieren su utilidad en la EA.

Por las evidencias encontradas en estudios experimentales que demuestran ciertos mecanismos inflamatorios en la patogenia de la EA, se han realizado y se continúan realizando estudios con antiinflamatorios no esteroideos, esteroideos y con inhibidores selectivos de la ciclo-oxigenasa 2. Parecen existir algunas evidencias que ponen de manifiesto que los estrógenos juegan un papel importante en el funcionamiento cognitivo y se les atribuyen múltiples efectos a través de varios mecanismos de acción hipotéticos, tales como regulación de los receptores NMDA en el hipocampo, facilitación de la liberación de ACh, incremento de la liberación de factor de crecimiento neural, reducción de los niveles de APOE en plasma y efecto antioxidante. La utilidad en la EA aún está en estudio y debate, no siendo recomendado en los estándares de calidad de la Academia Americana de Neurología publicados en el 2001.

Se están realizando múltiples estudios dirigidos al desarrollo de sustancias antiamiloides.

Parece ser que el mecanismo por el cual la proteína precursora de amiloide (PPA) se transforma en péptido β -amiloide es a través de proteasas específicas (secretasas). Cuando la que interviene es la α -secretasa, la PPA se transforma en péptido soluble, que no da lugar a efectos perjudiciales, sin embargo, cuando actúan la β - y la γ -secretasa, el péptido β -amiloide es más largo y tiende a acumularse, siendo su efecto neurotóxico. Por ello, sería de interés desarrollar inhibidores de β - y γ -secretasa con el fin de

desplazar la acción hacia la α -secretasa. Se están desarrollando agonistas colinérgicos en cultivos celulares, se piensa que son capaces de potenciar la vía enzimática de la α -secretasa. Los primeros resultados de la inmunización experimental con péptido β -amiloide purificado en un modelo de ratones transgénicos mostraron que al inmunizar a ratones jóvenes se prevenía la formación de placas y si se hacía a ratones viejos se reducían las placas muy significativamente al compararlos con controles, estos resultados abren una puerta de gran interés, aunque aún debe ser confirmada. La puesta en marcha en humanos tuvo que suspenderse por la aparición de casos de encefalitis. Otras alternativas que se están investigando consisten en la transferencia pasiva de anticuerpos anti-amiloide, administración de un quelante de Cu y Zn (clioquinol) capaz de disgregar en dímeros solubles el péptido amiloide, antes que se fije en forma de placas, entre otras.

Tabla 10: Dianas terapéuticas de la enfermedad de Alzheimer.

<ul style="list-style-type: none"> • Frenar la formación de amiloide $A\beta$ mediante la inhibición de la proteólisis en la región C-terminal de PPA. <ul style="list-style-type: none"> ○ Modular el procesamiento de PPA mediante depleción de colesterol. ○ Inhibición de β-secretasa (BACE-1, cromosoma 11) ○ Inhibidores de γ-secretasa (presenilina,...) • Inhibir la agregación del péptido $A\beta$. • Estrategias antibibrilogénicas (estudios preclínicos). • Disgregación del péptido $A\beta$ en dos dímeros solubles: Clioquinol (quelante de Cu y Zn). • Promover la disolución del $A\beta$: <ul style="list-style-type: none"> ○ Inmunización activa con Amiloide β para inducir formación de Anticuerpos anti $A\beta$. ○ Transferencia pasiva de Anticuerpos anti $A\beta$. • Actuar sobre la neurotoxicidad. • Reducir el daño oxidativo: antioxidantes. • Evitar excitotoxicidad promovida por glutamato: antagonistas de receptores NMDA. • Reducir los daños producidos por inflamación: antiinflamatorios (ICOX-2). • Evitar daño mitocondrial y mantener homeostasis del calcio. • Reducir la apoptosis y mantener integridad de membranas neuronales. • Favorecer sistemas de neuroregeneración. • Promover los factores neurotróficos: idebenone, coenzima Q. • Implantes neuronales. • Actuar sobre la formación de ovillos neurofibrilares. • Bloqueo de hiperfosforilación de proteína tau: salbeluzole.

PPA: proteína precursora de amiloide.