



módulo 2

Demencias: diagnóstico, tratamiento, factores de riesgo y detección precoz

4	Demencias: concepto, clasificación y casos clínicos
5	Exploración neuropsicológica. Importancia de la detección precoz
6	Tratamiento farmacológico de la demencia
7	Rehabilitación cognitiva
8	Terapia física
9	Factores de riesgo y factores preventivos en el deterioro cognitivo
10	Detección del deterioro cognitivo desde la oficina de farmacia

Atención farmacéutica

módulo 2

TEMA 4

Demencias: concepto, clasificación y casos clínicos

Emilio Meneu García

Médico especialista en Neurología y profesor del Departamento de Ciencias Biomédicas. Universidad CEU Cardenal Herrera

Concepto

Etimológicamente, la palabra «demencia» proviene del latín, y está compuesta por el prefijo «de» (ausencia), el lexema «mente» (mente) y el sufijo «ia» (condición o estado).

Actualmente, denominamos «demencia» al síndrome clínico caracterizado por deterioro cognitivo que provoca un declinar de las funciones intelectuales (es necesario la afectación de dos o más funciones), adquiridas previamente, con preservación del nivel de vigilancia, y que además interfiere de manera significativa en la realización de las actividades de la vida diaria.

©Thinkstock



Las funciones intelectuales afectadas son fundamentalmente la memoria, pero también el lenguaje, las gnosias (capacidad para reconocer objetos, sonidos, o estímulos táctiles), las praxias (capacidad de realizar actos motores aprendidos simples o complejos), o las funciones ejecutivas (capacidad de solución de problemas). Es importante resaltar dos cosas, que las funciones intelectuales deterioradas fueron adquiridas previamente, y que el nivel de conciencia es normal, ya que, por ejemplo, el primer supuesto descarta el retraso mental, y el segundo descarta los cuadros confusionales agudos producidos por un proceso infeccioso en algunos ancianos.

El envejecimiento es un proceso biológico, social, y psicológico, resultado de la interacción de la herencia, el ambiente, y la conducta.

Con la edad, se produce un declive en algunas funciones intelectuales, conocido como declinar cognitivo del envejecimiento, que afecta a algunas áreas de la memoria (memoria a corto plazo), del lenguaje, de las habilidades visuoespaciales y de las funciones ejecutivas; sin embargo, estas alteraciones suelen ser muy leves y compensadas por la propia persona, por lo que no dificultan la realización de las actividades de la vida diaria. Cuando este deterioro cognitivo es más importante y el paciente es incapaz de llevar a cabo actividades cotidianas, recibe el nombre de demencia. Entre ambos conceptos existe el de «deterioro cognitivo leve», en el que las alteraciones cognitivas son lo suficientemente importantes como para descartar que sean producto del envejecimiento normal, pero no lo bastante como para alterar la funcionalidad en las actividades de la vida diaria, y por lo tanto no cumple los criterios de demencia.

En la práctica clínica los límites de estas entidades son difusos, y con frecuencia se superponen. Una misma persona puede pasar de una a otra con el tiempo. Muchos autores incluso consideran que el deterioro cognitivo leve de tipo amnésico (en el que se produ-

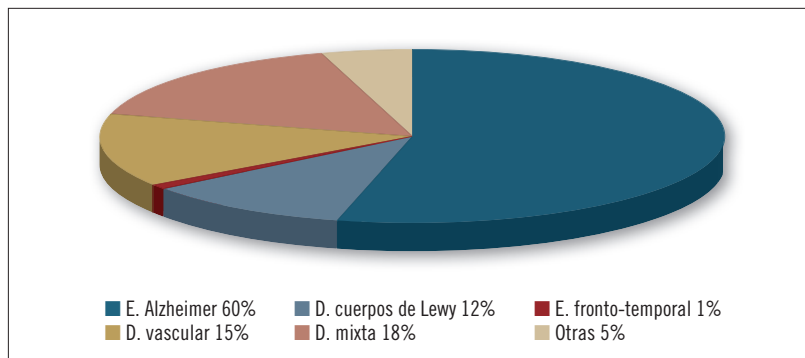


Figura 1. Frecuencia de los principales tipos de demencia

ce casi exclusivamente una alteración leve en la memoria a corto plazo) es en realidad una fase inicial de la enfermedad de Alzheimer.

Todos los estudios epidemiológicos han confirmado que la edad es el principal factor de riesgo para el desarrollo de una demencia, por lo que la evolución demográfica y el envejecimiento progresivo de la población han provocado un aumento de los casos.

Los estudios de prevalencia en España han mostrado cifras que oscilan entre el 5 y el 14,9% para mayores de 65 años, y entre el 6,6 y el 17,2% para mayores de 70 años, según una revisión del Centro Nacional de Epidemiología de los estudios poblacionales realizados en España.

Algunos epidemiólogos consideran que en el año 2050 casi se triplicarán los casos de demencia. Si tenemos en cuenta que la demencia puede considerarse como una «enfermedad familiar», ya que no sólo afecta al paciente, sino que tiende a producir desestructuración familiar, e incluso patología en otros miembros de la familia (p.ej., síndrome del cuidador), es lógico pensar que en los próximos años nos enfrentaremos a un gran problema socioeconómico.

Clasificación de las demencias

Las demencias han sido clasificadas en función de diversos criterios. La clasificación etiológica es la más empleada, y hace referencia a las enfermedades o trastornos que causan el deterioro cognitivo (aunque en realidad no sabe-

mos con exactitud la etiología de algunas de ellas).

Clasificación etiológica (figura 1) Demencias neurodegenerativas

Son producidas por la muerte acelerada de las poblaciones neuronales y la pérdida de las sinapsis, que provocan atrofia cerebral, y disminución de algunos neurotransmisores. Dentro de éstas se encuentran aquellas en que la demencia es el síntoma principal (enfermedad de Alzheimer, degeneración fronto-temporal, demencia de cuerpos de Lewy), y aquellas en que el síndrome de demencia no es la principal manifestación (demencia en la enfermedad de Parkinson, demencia en la enfermedad de Huntington, demencia en la enfermedad de Wilson, demencia en la atrofia multisistema y en la parálisis supranuclear progresiva, y otras como demencia en las leucodistrofias, en las degeneraciones espinocerebelosas, etc.).

Las demencias neurodegenerativas son, con diferencia, las más frecuentes, sobre todo la enfermedad de Alzheimer, que por sí sola supone el 60-75% de todas las demencias de debut tardío. Etiopatogénicamente son debidas sobre todo a una alteración del metabolismo proteico, con un fallo de la degradación de las proteínas por el sistema ubiquitina-proteosómico, lo que se traduce en la aparición de depósitos proteicos cerebrales. El metabolismo anómalo de tres proteínas (beta-amiloide, alfa-sinucleína y la proteína tau) explica el 90% de la etiopatogenia de las demencias

neurodegenerativas, y según el tipo de depósito y su localización dará lugar a un tipo de síndrome demencial, y, por consiguiente, a un tipo de las anteriores demencias descritas. En la enfermedad de Alzheimer, por ejemplo, el hallazgo más importante es el acúmulo del beta-amiloide en áreas hipocampales (lóbulo temporal) y áreas asociativas posteriores (lóbulo parietal).

Demencias vasculares

Después de las neurodegenerativas, son las segundas más frecuentes. La clínica depende del tipo y tamaño de las arterias afectadas, y son las siguientes:

- Infarto único en territorio estratégicamente situado.
- Infartos múltiples en territorios de vasos grandes.
- Enfermedad de vasos pequeños: Biswanger y lacunares.
- Hipoperfusión con isquemia en territorios frontera (entre las distintas áreas irrigadas por las grandes arterias cerebrales).
- Hemorragia cerebral (hematomas intracerebrales y hematomas subdurales y epidurales).
- Otras como la arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL) o la vasculitis, o la combinación de los anteriores.

Demencias mixtas

Son aquellas en que participan fenómenos neurodegenerativos, conjuntamente con vasculares. En la práctica clínica diaria no es raro ver esta asociación.

Demencias secundarias

Son causadas por enfermedades de etiología conocida, algunas de ellas tratables y potencialmente reversibles (de ahí su gran importancia, a pesar de suponer un porcentaje mínimo en el total de las demencias), y también por enfermedades que no llevan primariamente a la demencia, pero que pueden llegar a manifestar síntomas de demencia si el sistema nervioso central (SNC) está involucrado. Entre estas enfermedades se encuentran las siguientes:

- Demencias metabólicas. A este grupo pertenecen los casos de deterioro cognitivo persistente en el contexto de una disfunción del SNC a nivel químico-molecular, y que pueden ser debidas a:
 - *Deficiencia sistémica y nutricional.* Las endocrinopatías (como el hipertiroidismo o hipotiroidismo, las alteraciones de la paratiroides, la enfermedad de Addison o el síndrome de Cushing), las deficiencias (de glucosa, de tiamina, de niacina, de cianocobalamina, y de ácido fólico), las nefropatías (uremia o la demencia por diálisis), o las hepatopatías, las hipoxias de origen cardíaco o pulmonar y otras.
 - *Intoxicaciones exógenas.* Debidas a alcohol, fármacos (ansiolíticos e hipnóticos, antidepresivos tricíclicos, neurolépticos, mórficos y derivados, carbonato de litio, anticolinérgicos, corticoesteroides, antagonistas de los receptores H₂, antineoplásicos, algunos antiepilépticos como la fenitoína y el fenobarbital, y algunos antibióticos como los betalactámicos y las quinolonas), a metales pesados (plomo, mercurio, bismuto, manganeso, etc.), y a compuestos industriales (acrilamida, organofosforados, tolueno, clorato de metilo, tetraclorato de carbono, disulfato de carbono y tricloroetileno).
- Demencias en las enfermedades infecciosas. Pueden ser bacterianas (sífilis, tuberculosis, brucelosis, enfermedad de Lyme o borreliosis), parasitarias (malaria, toxoplasmosis, cisticercosis, etc.), víricas (sida, pancefalitis esclerosante subaguda [virus del sarampión], leucoencefalopatía multifocal progresiva [virus John Cunningham], o la encefalitis por virus herpes simple), priónicas (enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, y sus distintas variantes) y por hongos.
- Demencia en enfermedades autoinmunes o inflamatorias, con afectación del SNC. Son más frecuentes en personas jóvenes, y pueden representar el 20% en las demencias en personas menores de 45 años. Hay dos grandes grupos, las vasculíticas

y las no-vasculíticas. Las más importantes son: el lupus eritematoso sistémico, la sarcoidosis, la encefalitis límbica (alteración fundamentalmente de la memoria anterógrada, debido a lesiones inflamatorias en la parte más profunda del cerebro [sistema límbico], que se deben a la acción de anticuerpos paraneoplásicos producidos por un cáncer a distancia, que característicamente suele ser el carcinoma microcítico de pulmón), y la esclerosis múltiple (un tercio de los pacientes desarrollarán un deterioro cognitivo a lo largo de su enfermedad, y su gravedad estará en función del número de lesiones desmielinizantes, de la lesión axónica y de la atrofia cerebral existentes).

- Demencia por neoplasias. Aparece fundamentalmente por tumores primarios del SNC (gliomas), metástasis cerebrales o carcinomatosis meníngea (diseminación de las células tumorales en el líquido cefalorraquídeo).
- Demencia de origen traumático. Puede aparecer en traumatismos craneoencefálicos graves, o por traumatismos craneoencefálicos de menor intensidad pero repetidos, como en el caso de la demencia pugilística.
- Hidrocefalia. Se conoce con este nombre a la dilatación de los ventrículos cerebrales, con aumento de la presión del líquido cefalorraquídeo que hay en su interior. Un caso especial es la hidrocefalia normotensiva, en la que la dilatación ventricular se produce con presión normal del líquido cefalorraquídeo, y suele dar una clínica de bradipsiquia, alteración de la marcha e incontinencia urinaria. El tratamiento con una derivación ventrículo-peritoneal del líquido cefalorraquídeo suele mejorar mucho la clínica.

Otras clasificaciones

- Demencias corticales o subcorticales, en función de si la sintomatología clínica predominante se debe a la alteración de las funciones corticales (como afasia, agnosia, etc.), o subcorticales, por la alteración en la

conexión entre la corteza frontal, los ganglios de la base y el tálamo.

- Demencias reversibles o irreversibles, es decir, si existe un tratamiento eficaz, capaz de revertir el deterioro cognitivo. Un ejemplo de demencia reversible sería la producida por déficit de vitamina B₁₂.
- En función de la rapidez con que se instaura el deterioro cognitivo. Demencias de inicio agudo (de uno a varios días), subagudo (menos de un mes), o gradual (generalmente en varios meses).

La más frecuente y mejor conocida de todas las demencias es la enfermedad de Alzheimer, por lo que merece un comentario etiopatogénico y clínico más extenso.

Enfermedad de Alzheimer

Dentro de este trastorno neurodegenerativo hay dos grandes grupos, la enfermedad de Alzheimer (EA) familiar y la esporádica. En la primera, la enfermedad se transmite de manera autosómica dominante, y se han identificado tres genes (presenilina 1 [*PSEN1*], presenilina 2 [*PSEN2*] y el gen de la proteína precursora del amiloide, *APP*), cuyas mutaciones producen el trastorno. En la EA esporádica los principales factores de riesgo son la edad y los antecedentes familiares de EA. En estos casos esporádicos se ha visto que en el gen que codifica la apolipoproteína E, que tiene tres polimorfismos: e3, e2 y e4, está aumentado el e4 y disminuido el e2, y aquellos pacientes homocigotos e4/e4 tienen un comienzo de la enfermedad más precoz que los heterocigotos.

A nivel patogénico ambas formas tienen una parte común muy bien estudiada, y consiste en el depósito extracelular de beta-amiloide (A β), y el depósito intracelular de proteína tau hiperfosforilada con degeneración neurofibrilar. En la formación del beta-amiloide interviene una proteína llamada proteína precursora del amiloide (APP) que se degrada por dos vías, una no-amiloideogénica en que, por la acción de dos enzimas, se forman dos trozos so-

Caso clínico

Una mujer de 72 años es llevada por los familiares a la consulta del neurólogo por presentar un cuadro de 3-4 semanas de evolución de pérdida de memoria intensa y rápidamente progresiva, pensamiento lento, apatía, alucinaciones y agitación psicomotriz que alterna con somnolencia; además, presenta cierta incapacidad para llevar a cabo las actividades de la vida diaria, que hasta hace un mes realizaba sin ayuda. Al preguntar por los antecedentes médicos, sus familiares refieren que la paciente sabía leer y escribir, ya que tiene estudios primarios, pero desde hace casi un año han observado que suele repetir las preguntas, y tiene despistes y olvidos frecuentes, aunque de carácter leve. Además, padece hipertensión arterial que trata con un diurético, y una artrosis generalizada que le provoca mucho dolor y que no mejora con analgésicos simples, por lo que hace un mes fue valorada en la unidad del dolor, donde se le pautó amitriptilina (25 mg/12 h) y un parche con fentanilo de liberación retardada (de 25 μ g/h).

¿Cuál es el diagnóstico más probable y las medidas que deben tomarse?

Según la información obtenida de la familia, la mujer de este caso presentaba desde hacía casi un año un deterioro cognitivo leve con problemas de memoria de intensidad leve, que no le impedían realizar las actividades de la vida diaria. No obstante, tras la instauración del tratamiento con amitriptilina y fentanilo la paciente inicia un cuadro de empeoramiento cognitivo abrupto, rápidamente progresivo y muy llamativo, que alarma a sus familiares, por lo que deciden acudir al médico.

En la práctica clínica habitual no es raro observar esta situación, en la que un paciente con un deterioro cognitivo leve de tipo amnésico que pasa desapercibido por la familia porque las actividades de la vida diaria están preservadas (y que es atribuido a la edad) presenta de forma aguda un franco empeoramiento cognitivo cuando, por una enfermedad concomitante, como la artrosis en este caso, se le inicia un tratamiento que ha demostrado que puede alterar la capacidad cognitiva en personas mayores (sobre todo si existe un deterioro cognitivo de base). La amitriptilina y el fentanilo son los responsables del empeoramiento clínico agudo en esta paciente.

La medida inicial sería la de retirar estos fármacos y ver cómo evoluciona clínicamente el deterioro cognitivo. Luego ha de informarse a la familia de que se iniciará un estudio de demencia tras solicitar las pruebas pertinentes, y de que se llevará a cabo un seguimiento clínico, dado que el deterioro cognitivo que ya tenía anteriormente podría ser la fase inicial de una demencia.

lubles y fáciles de eliminar, y otra amiloideogénica, donde la escisión de la APP realiza predominantemente otra enzima (la beta-secretasa), que da lugar al péptido A β , y que cuando se deposita extracelularmente es insoluble, forma grandes depósitos en forma de placas y se supone es neurotóxico, iniciando la cascada de degeneración neuronal y la pérdida sináptica.

Generalmente estos fenómenos patogénicos se inician en áreas temporales profundas y en áreas de asociación frontales y parietales, muy implicadas en la memoria, lo que explica que en la mayoría de los casos la alteración de ésta sea la primera manifestación.

El inicio clínico suele ser insidioso, con pérdida de memoria reciente y

dificultad para incorporar nueva información. Esta etapa inicial puede durar varios años, y el trastorno suele clasificarse como un deterioro cognitivo leve (DCL). Otras veces el comienzo parece más abrupto, ya que, ante situaciones especiales, como un cambio de domicilio, una intervención, o la toma de algunos fármacos, puede empeorar mucho el DCL previo que había pasado inadvertido.

Con el tiempo, los trastornos de memoria progresan y el paciente suele hacer varias veces la misma pregunta, es incapaz de generar nuevos recuerdos y tiende a evocar los antiguos; además, se añaden otras manifestaciones, como la desorientación temporoespacial, la dificultad para recordar los nombres, la acalculia, las apraxias y las agnosias. Generalmente, en esta fase el paciente pierde la capacidad de realizar las actividades instrumentales de la vida diaria (comprar, cocinar, poner la lavadora, manejo del dinero, etc.). Las fases del deterioro cognitivo suelen ser una primera fase de DCL-EA leve, a la que sigue una fase de EA moderada, y luego EA grave.

Con frecuencia estos pacientes tienen síntomas de tipo psiquiátrico, como depresión, apatía, cambios de personalidad, irritabilidad, desasosiego, alucinaciones con tendencia a la agitación psicomotriz de predominio vespertino y nocturno, alteración del sueño y de la conducta alimentaria (suelen perder peso por disminución de la ingesta). Este tipo de síntomas alteran la convivencia familiar, y muchas veces son la causa por la que los pacientes acuden a la consulta médica.

La autoconsciencia de la enfermedad es variable al inicio del trastorno, pero a medida que avanza ésta se pierde, y no suelen ser conscientes de todos los problemas que padecen.

Si bien la clínica del síndrome de demencia puede ser muy parecida en todas las demencias neurodegenerativas, e incluso en otras no degenerativas como las vasculares, puede haber algunos detalles clínicos y evolutivos diferenciales que son de gran ayuda para el diagnóstico, y que se detallan someramente a continuación.

- En la demencia por cuerpos de Lewy suele haber síntomas precoces de desorientación y alucinaciones visuales, sin que inicialmente se vea tan afectada la memoria. Los síntomas fluctúan desde un estado de confusión y delirio a otro de casi lucidez. Suelen darse síntomas parkinsonianos precozmente (rigidez, temblor, alteraciones posturales y de la marcha), y hay una hipersensibilidad a neurolepticos y fármacos antidopaminérgicos.
- La demencia frontotemporal suele comenzar con ciertos trastornos de conducta (irritabilidad, falta de autocontrol, desinhibición, pérdida del juicio, hiperoralidad, apatía, comportamiento obsesivo-compulsivo, etc.). Hay una alteración precoz del lenguaje y del habla. Puede asociar síntomas de enfermedad de motoneurona (parálisis, espasticidad y ataxia) o parkinsonianos.
- En la demencia vascular la clínica viene determinada por la presencia de lesiones cerebrales isquémicas, hemorrágicas o ambas, agudas o crónicas, por lo que el perfil clínico es más variable. Existen unos factores predisponentes para la demencia vascular que son hipertensión, diabetes, hipercolesterolemia, tabaquismo, obesidad, el descenso de homocisteína, y el déficit de vitamina B₁₂ o folato. También son factores predisponentes la insuficiencia cardiaca y las apneas obstructivas del sueño. La forma clínica más típica y frecuente

es aquella producida por la arterioesclerosis grave a nivel cerebral, con infartos lacunares crónicos en ganglios basales y desmielinización en sustancia blanca, y con un inicio insidioso con deterioro cognitivo de tipo subcortical (pensamiento lento y apático, alteración de funciones ejecutivas...), que asocia alteración de la marcha (de tipo parkinsoniano) y de esfínteres. En ocasiones puede haber un inicio agudo cuando acontece un ictus en áreas críticas (tálamo medial, hipocampo o sistema límbico). En la demencia vascular la resonancia magnética cerebral dará mucha más información que en las demencias degenerativas, ya que puede mostrar las áreas con patología vascular cerebral. ●

Bibliografía

- Fernández M, Blesa R, Zarranz JJ. Demencias. En: Zarranz JJ. Neurología, 4.ª ed. Madrid: Elsevier España, 2007.
- Guía de Práctica Clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut de Catalunya, 2010. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AIAQS Núm. 2009/07.
- Molinuevo JL, Peña-Casanova J, Editores. Guía oficial para la práctica clínica en demencias: conceptos, criterios y recomendaciones 2009. Sociedad Española de Neurología. Barcelona: Thomson Reuters, 2009.
- Nitrini R, Brucki SM. Demencia: Definición y Clasificación. Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias. 2012; 12(1): 75-98.
- Slachevsky A, Oyarzo P. Las demencias: historia, clasificación y aproximación clínica. En: Labos E, Slachevsky A, Fuentes P, Manes E. Tratado de Neuropsicología Clínica. Buenos Aires (Argentina): Librería Akadia editorial, 2008.

