

Revista Mexicana de **Neurociencia**

Publicación oficial de la Academia Mexicana de Neurología A.C.

Guías prácticas del manejo de las demencias

Órgano Oficial de Difusión de la AMN



www.revmexneuroci.com / ISSN 1665-5044

Guía para el manejo del paciente con demencia: *Una aportación de la Academia Mexicana de Neurología*

Erwin Chiquete ¹

¹Departamento de Neurología y Psiquiatría.
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
"Salvador Zubirán"

Nuestro fatalismo médico histórico y la impotencia que genera la falta de conocimiento contribuyeron a que por muchos años pasáramos de largo una asignatura académica impostergable: la población mexicana está transitando a una edad más avanzada y con esto, a condiciones clínicas antes consideradas infrecuentes o propias del envejecimiento "normal", y no estamos completamente preparados para lidiar con ello. Ahora que el humano tiene la oportunidad de compararse con otros que han logrado el éxito de la longevidad, parece más evidente que no es del todo normal (o sano) la merma de las capacidades cognitivas previamente alcanzadas al grado tal que impacten significativamente la independencia y la calidad de vida de quienes la padecen, y de quienes cuidan de ellos.

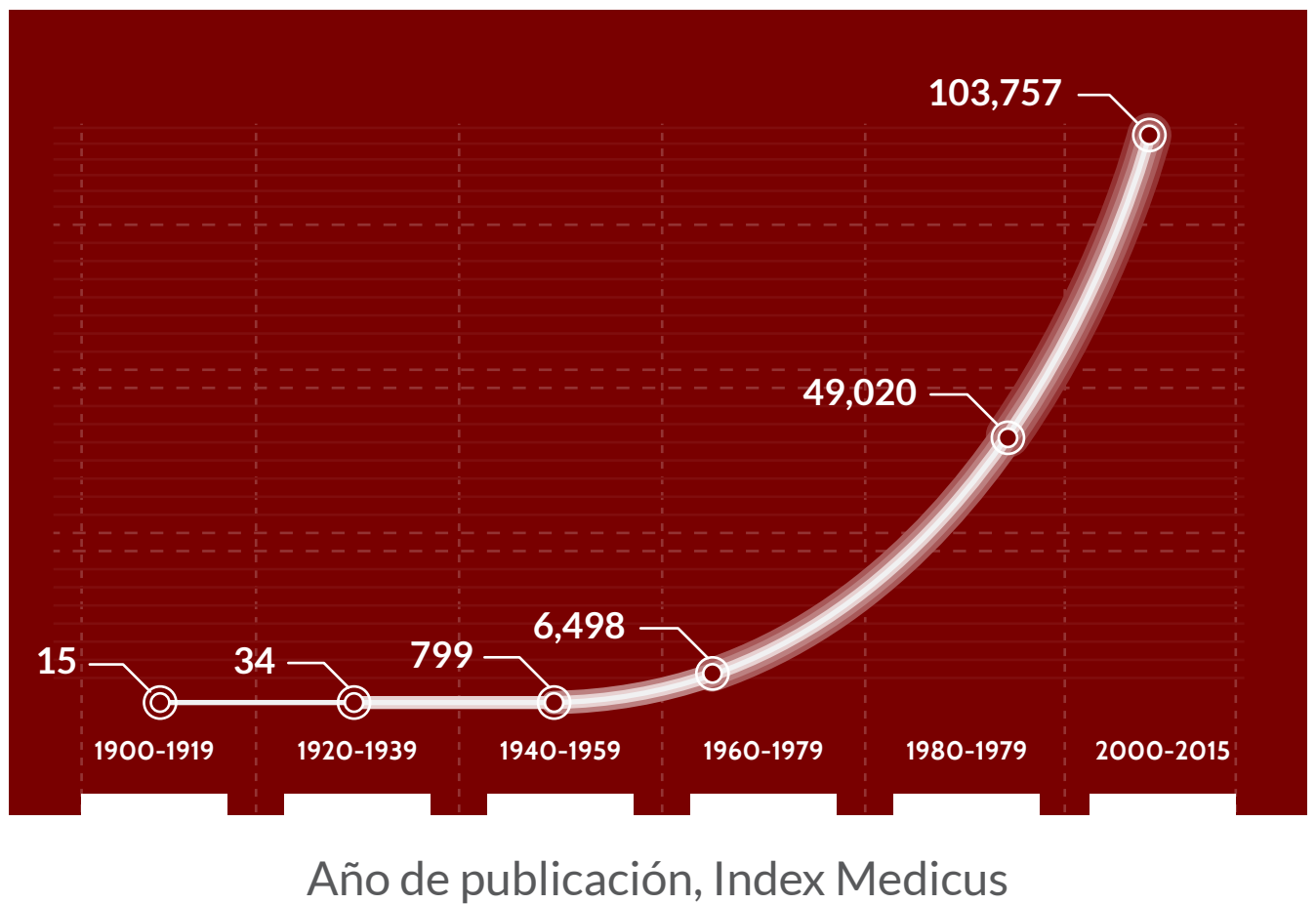
Actualmente podemos ver con mayor frecuencia alteraciones cognitivas significativas en personas no ancianas, quizá en parte como consecuencia de la acumulación de factores de riesgo vascular desde edades tempranas, pero también como resultado de mayor alerta entre quienes nos dedicamos al estudio del sistema nervioso. Podemos reconocer ahora que los pacientes con esclerosis múltiple (la mayoría jóvenes al momento del diagnóstico) presentan en promedio una función cognitiva que es comparable a la de personas con una edad 10-15 años mayor. Más aún, podemos reconocer con mayor eficiencia los síndromes de demencias infantiles, es decir, la pérdida a muy temprana

edad de capacidades cognitivas que apenas si se gozaron con plenitud, lo que antes era gravemente confundido con el concepto de retraso mental. Todo ello es producto de la notable producción científica que crece de forma estrepitosa en el ámbito de las demencias (*Figura*).

Pero los avances significan poco si quienes tienen la tutela académica y la responsabilidad profesional y moral de cuidar de los que adolecen de deterioro cognitivo no generan nuevo conocimiento, directrices para su mejor atención o estudio científico. Los miembros de la Academia Mexicana de Neurología, y otros más de la comunidad científica mexicana, todos ellos notables clínicos y académicos, se han organizado para generar un documento que pueda servir como una guía de consulta eficiente en el entendimiento del paciente que sufre de deterioro cognitivo, niño, adulto o anciano. Asumir este reto y entender la responsabilidad que esto genera, no son cosa fácil, y menos aún lograr compilar tanta información que se ha acumulado con los años.

Estas Guías Prácticas para el Manejo de Demencias representan el producto de un esfuerzo multidisciplinario que tiene como objeto ser un referente clínico cotidiano. Seguramente este es el primero de muchos esfuerzos que siguen al espíritu de modernidad que se vive en la neurología mexicana del siglo XXI.

Figura. Búsqueda electrónica en MedLine (la subsidiaria digital del Index Medicus) sobre la producción científica en el tópico de demencias desde 1900 a la fecha.



Guías prácticas del manejo de las demencias

Ildelfonso Rodríguez Leyva, Sara Aguilar Navarro, Guillermo Albert Meza, Héctor Noé Bazaldúa Ávila, Carlos Gerardo Cantú Brito, Paul Carrillo Mora, Leonardo Eleazar Cruz Alcalá, Luis Dávila Maldonado, María Dolores Flores Solís, Octavio Miguel Ibarra Bravo, Miriam Edith Jiménez González, Minerva López Ruiz, Yamil Matuk Pérez, Francisco Javier Mena Barranco, María Roxana Millán Cepeda, Alberto Mimenza Alvarado, César Moreno Cervantes, Alejandro Orozco Narváez, Miguel Osorno Guerra, José Alfredo Ramírez González, Ma. Teresa Reyes Álvarez, Francisco Javier Rogel Ortiz, Iván M. Rosado Rivas, José Eduardo San Esteban Sosa, Rubén Darío Vargas García, Daniel Alejandro Vargas Méndez, María Karina Vélez Jiménez

¹ Las adscripciones completas se enlistan en la sección de agradecimientos.

Resumen

Antecedentes. La demencia es una condición clínica heterogénea que actualmente se considera un problema de salud pública pues su prevalencia aumenta con la edad. Debido al notable envejecimiento de la población mundial, es necesario estar preparados para atender padecimientos propios de la edad avanzada, como lo son las demencias, ya que éstas al deteriorar las funciones cognitivas impactan significativamente en la calidad de vida.

Objetivo. Diseñar recomendaciones adaptadas a nuestro medio para que los médicos de cualquier nivel de atención puedan contar con un documento guía útil y práctico como referencia de su práctica en el manejo del paciente con demencia.

Métodos. Se reunió a un grupo representativo y multidisciplinario de expertos en el tratamiento de las demencias. Se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura científica y presentación de los resultados con una metodología de consenso en sesión plenaria.

Resultados. Se conformaron las guías prácticas de manejo de las demencias. Estas guías tratan los siguientes tópicos: definición y clasificación, demencias degenerativas, fisiopatología, semiología y exploración dirigida, criterios diagnósticos, bases genéticas y epigenéticas, enfermedad de Alzheimer,

demencia frontotemporal, otras causas de demencia de inicio temprano, estrategias de prevención en demencia, demencia frontotemporal, tratamiento de la epilepsia en pacientes con demencia, deterioro cognitivo asociado a fármacos, medicamentos que ocasionan deterioro cognitivo, evaluación de paciente con deterioro cognoscitivo por fármacos, tratamiento farmacológico de los trastornos del comportamiento en el paciente con demencia, neuroimagen, demencias degenerativas corticales, demencia e hidrocefalia crónica del adulto, demencia asociada a VIH, demencia en Parkinson, deterioro cognitivo causado por infecciones, trastornos del sueño y demencias, demencia asociada a enfermedades autoinmunes, trastornos cognitivos vasculares, síndrome demencial en niños, nutrición y alimentación en el paciente con demencia.

Conclusión. Se conformaron recomendaciones de consenso sobre el diagnóstico, clasificación, diagnóstico y manejo de las demencias. Este documento representa una compilación amplia sobre el conocimiento actual de las demencias.

Palabras clave.

Adultos mayores, demencia, deterioro cognitivo, diagnóstico, prevención, tratamiento.

Abstract

Introduction. Dementia is a heterogeneous clinical condition that is currently considered a public health problem because its prevalence increases with age. Due to the significant aging of the world population, we must be prepared to meet disease of the advanced age, such as dementia, as they impair cognitive functions to significantly impact the quality of life.

Objective. To develop recommendations adapted to our environment for physicians at any level of care to be used as a practical guidance document for their practice in the management of patients with dementia.

Methods. A meeting was arranged that included a representative and multidisciplinary group of experts in the treatment of dementia. The working group conducted a systematic review of the scientific literature and presented the results with a methodology of consensus in a plenary session.

Results. The practical guideline on dementias management was conformed. This guide covers the following topics: definition and classification, degenerative dementias, pathophysiology, clinical examination, diagnostic criteria, genetic and epigenetic basis, Alzheimer's disease, frontotemporal dementia, other causes of dementia, young-onset

dementias, prevention strategies, frontotemporal dementia, epilepsy treatment in patients with dementia, cognitive impairment associated with drugs, medications that cause cognitive impairment, patient's evaluation of cognitive impairment by drugs, pharmacological treatment of behavioral disorders in the patient with dementia, neuroimaging, cortical degenerative dementia, dementia and chronic hydrocephalus, HIV-associated dementia, Parkinson's dementia, cognitive impairment caused by infections, sleep disorders and dementia, dementia associated with autoimmune diseases, vascular cognitive disorders, dementia syndrome in children, nutrition and feeding in patients with dementia.

Conclusion. Consensus recommendations on the diagnosis, classification and management of dementia were structured. This document represents a comprehensive compilation on the current knowledge of dementia.

Key words.

Cognitive impairment, dementia, diagnosis, elderly, prevention, treatment

Autor para correspondencia: Ildefonso Rodríguez Leyva, Facultad de Medicina Universidad Autónoma de San Luis Potosí, Hospital Central San Luis Potosí, México.
Hospital: 01444-817-6692;
Consultorio: 01444-818-1228;
Móvil: 045444-204-3016.
E-mail: ilrole@yahoo.com.mx

Artículo recibido: Agosto 1, 2013
Artículo aceptado: Septiembre 19, 2013

Introducción

La demencia es una condición clínica común en la población de adultos mayores. De acuerdo con datos de la Secretaría de Salud, en 2010 ya había 35.6 millones de personas con demencia en todo el mundo y en México 800,000; cifra que se estima alcanzará tres millones para 2050 debido a que la población está envejeciendo gradualmente.¹ Ello indica que si los adultos mayores de 65 años desarrollan demencias serán más dependientes de sus cuidadores a causa del deterioro de sus capacidades funcionales. Igualmente, estarán en mayor riesgo de ser hospitalizados, lo cual no sólo repercutirá en su economía, sino también en su calidad de vida.

Ante este panorama, se reunió un grupo representativo y multidisciplinario de expertos en el manejo de las demencias. Subdividieron los temas a tratar de acuerdo con la revisión sistemática bibliográfica que realizaron. Los resultados fueron presentados con metodología de consenso al grupo completo en una reunión plenaria. Su objetivo fue contar con guías adaptadas a nuestro medio para que los médicos involucrados en diagnóstico y demencias en cualquier nivel de atención puedan tener un documento de referencia útil y práctico para normar su conducta en el manejo del paciente con demencia.

Definición y clasificación

De acuerdo con la Real Academia de la Lengua Española, la “demencia” (del latín *dementia*) tiene dos acepciones: 1) locura, trastorno de la razón y 2) deterioro progresivo e irreversible de las facultades mentales que causa graves trastornos de conducta.² No obstante, más que demencia, se debe hablar del síndrome demencial, ya que su etiología es variable y a la vez puede coexistir más de una patología, como ocurre en la demencia mixta degenerativa-vascular. En su aplicación médica y psicológica, la demencia se define como deterioro progresivo e irreversible de las facultades mentales, acompañada de trastornos de conducta.

Durante muchos siglos, se utilizaron términos como “*idiocia o locura*” como sinónimos de demencia. La primera se define como “*trastorno caracterizado por una deficiencia muy profunda de las facultades mentales, congénita o adquirida en las primeras edades de la vida*”.² Así, la principal distinción es su momento de aparición, las primeras etapas de la vida o adquirida o congénita. La locura, por otro lado, presenta características semejantes: privación del juicio o del uso de la razón, acción inconsiderada o gran desacierto; acción que, por

su carácter anómalo causa sorpresa, exaltación del ánimo o de los ánimos (producida por algún afecto u otro incentivo), pero no se refiere al tiempo, contenido cognitivo ni cronología pronóstica.²

Esquirol fue el primero en utilizar el término “demencia” en 1838 al hablar de demencia senil (las entidades descritas por A. Pick y A. Alzheimer a finales del siglo XIX y principios del XX eran consideradas preseniles). La definición de demencia propuesta en el DSM-IVR la describe como: “*La característica esencial en el desarrollo de múltiples déficits cognitivos que incluyen un deterioro de la memoria y, al menos, una de las siguientes alteraciones cognitivas: afasia, apraxia, agnosia o una alteración de la función ejecutiva –igualmente precisa– que su intensidad es suficiente como para interferir en las actividades de la vida diaria tanto en actividades laborales como sociales*”. Indica que dura por lo menos seis meses y que no se encuentra algún otro padecimiento neurológico que explique el deterioro.

En cuanto a su clasificación, las demencias han pasado por múltiples cambios de nomenclatura:

- Demencias seniles y preseniles (ateroesclerosa en el primer caso y la de Alzheimer y Pick en el segundo caso).
- Reversibles e irreversibles, términos debatibles ya que por definición, el síndrome demencial es progresivo e irreversible.
- Tratables o no tratables, lo cual tampoco es del todo preciso porque pueden ser tratadas, aunque no sean curables.
- Corticales y subcorticales, entre otras.

Actualmente, la mayoría de las clasificaciones propuestas se basan en la etiología:

Demencias degenerativas

1. Enfermedad de Alzheimer:

- Precoz, familiar o presenil ligado a las presenilinas. - Espontáneo o demencia senil tipo Alzheimer.

2. Demencias focales:

- Demencia fronto-temporal.
- Atrofia cortical posterior.

3. Sinucleinopatías:

- Demencia por cuerpos de Lewy.
- Complejo Parkinson-demencia.
- Atrofia multisistémica.

4. Taupatías:

- Enfermedad de Pick pura.
- Degeneración corticobasal.
- Demencia ligada al cromosoma 17 por mutación en el gen MAPT.
- Parálisis supranuclear progresiva.

5. Ubiquitinopatías:

- Grupo de enfermedades mal definidas que presentan inclusiones de TDP-43.

6. Vasculares.

7. Demencias carenciales y metabólicas.

8. Demencias asociadas a infecciones crónicas:

- Creutzfeldt-Jakob, Gertsman-Straussler S, insomnio familiar mortal, y Kuru. Complejo demencia-SIDA, sífilis y enfermedad de Lyme.
- Panencefalitis esclerosante subaguda y leucoencefalopatía multifocal progresiva.

9. Traumáticas.

10. Neoplásicas.

Tabla 1. Clasificación NIA-AA de enfermedad de Alzheimer³

Probable demencia por enfermedad de Alzheimer	Posible demencia por enfermedad de Alzheimer	Probable enfermedad de Alzheimer
Caracterizado por un brote sintomático gradual que dura meses o años, antecedentes precisos de empeoramiento de la cognición por reporte u observación; déficits en aprendizaje y al recordar información aprendida recientemente, dificultad para reconocer objetos, reconocimiento deficiente de los rostros, simultagnosia y alexia, déficits en la función ejecutiva y pacientes que son portadores de la mutación causante de enfermedad de Alzheimer.	Caracterizado por un curso atípico tal como un brote repentino de alteración de la cognición, no tener suficientes antecedentes, deterioro evidente en el examen de cognición, presentación de etiología múltiple con evidencia de enfermedad cerebrovascular y otras enfermedades neurológicas.	Evidencia del proceso fisiopatológico de enfermedad de Alzheimer; biomarcadores de fluido cerebroespinal de proteína beta-amiloide cerebral y proteína tau, se podría usar imagen PET amiloide para reafirmar el diagnóstico clínico.

Adaptado de Sperlinga, 2011³

11. Desmielinizante.

12. Enfermedades por depósito y metabólicas congénitas.

Cabe señalar que por ser la causa única más frecuente de demencia, la enfermedad de Alzheimer ha tenido un papel preponderante tanto en sus criterios diagnósticos, como en su clasificación en subtipos y variantes (Tablas 1, 2 y 3).^{3,4} Los dos rubros sobresalientes de los nuevos criterios son: la inclusión del deterioro cognitivo leve amnésico como parte de la enfermedad y la condición de biomarcadores.

Las demencias algunas vez denominadas de Pick también han sufrido grandes modificaciones en su

clasificación inicial, divididas anteriormente en:

- a) Fronto-temporal.
 - b) Afasia primaria progresiva y demencia semántica.
- Actualmente, se conocen como focales y se les subdividen en:

1. Pick pura.
2. Demencia fronto-temporal con alteración del comportamiento bvDFT.
3. Afasia primaria progresiva (nfDFT).
4. Demencia semántica (sDFT).
5. Parálisis supranuclear progresiva.
6. DFT con MND (demencia con afectación de neurona motora).

Tabla 2. Criterios IWG para enfermedad de Alzheimer típica⁴

Fenotipo clínico	Evidencia in vivo de la patología de la enfermedad de Alzheimer (una de las siguientes)	Criterios de exclusión
<p>Alteración episódica de la memoria, temprana y significativa, aislada o asociada a otros cambios conductuales o cognitivos, los cuales sugieren alteración cognitiva moderada o un síndrome de demencia que incluye:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cambio gradual y progresivo en la función de la memoria (más de seis meses), referida por un paciente o por un cuidador. • Evidencia objetiva de un síndrome amnésico de tipo hipocampal, basada en desempeño deficiente significativo en una prueba de memoria episódica con especificidad establecida para enfermedad de Alzheimer, tal como señal de recuerdos con control de prueba de codificación. 	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución de Aβ-42 junto con incremento de proteína tau total o tau fosforilada en CSF. • Incremento de marcador de retención en PET amiloide. • Mutación dominante autosomal de enfermedad de Alzheimer (en PSEN, PSEN2 o APP). 	<ul style="list-style-type: none"> • Brote repentino. • Alteraciones anticipadas de la marcha, de convulsiones, cambios conductuales prevalentes y de importancia. • Rasgos neurológicos focales. • Signos extrapiramidales tempranos. • Alucinaciones tempranas. • Fluctuaciones cognitivas. • Demencia que no es enfermedad de Alzheimer. • Depresión mayor. • Enfermedad cerebrovascular. • Trastornos tóxicos, inflamatorios y metabólicos que requieren exploración específica. • Cambios de señalización de MRI FLAIR o T2 en el lobotemporal medio que son consistentes con infección o lesión vascular.

Adaptado de Brayne, 2014⁴

7. Demencia corticobasal.
8. Demencias ligadas al sistema ubiquitina y sarcoma FUS.

Otra entidad que recientemente se modificó fue la demencia vascular, ya que desde su primera clasificación y criterios en 1993 poco se había cambiado. Actualmente, se cambió el término de “demencia vascular” por el de “deterioro cognitivo

vascular”. Éste, a su vez, se subdivide en: demencia vascular y deterioro cognitivo leve vascular, ambos términos con criterios de probable y posible.⁵

La importancia en el conocimiento de la definición, así como de las distintas clasificaciones es crucial para integrar un diagnóstico adecuado que nos permita una intervención apropiada en la terapéutica y estudio de este complejo síndrome, que son las demencias.

Tabla 3. Criterios IWG para enfermedad de Alzheimer atípica⁴

Fenotipo clínico (cualquiera de los siguientes)	Evidencia <i>in vivo</i> de la patología de la enfermedad de Alzheimer (una de las siguientes)	Criterios de exclusión
<p>Alteración episódica de la memoria, temprana Variante posterior de enfermedad de Alzheimer, incluidos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Variante occipito-temporal definida por alteración temprana, predominante y progresiva de las funciones visuo-perceptivas o identificación visual de objetos, símbolos, palabras o rostros. • Variante biparietal definida por la presencia de dificultad temprana, predominante y progresiva de la función visuo-espacial, características del síndrome de Gerstmann, del síndrome de Balint, apraxia límbica o negación. • Variante logopéica de enfermedad de Alzheimer, caracterizada por la presencia de alteración temprana, predominante y progresiva de la recuperación de una sola palabra, en la repetición de oraciones, en el contexto de un discurso de pobre semántica y sintaxis. • Variante frontal de enfermedad de Alzheimer en la que predomina la presencia de cambios conductuales prematuros y progresivos, incluidas la asociación de apatía primaria o desinhibición conductual o falle ejecutiva predominante en la prueba de cognición. • Variante de síndrome de Down de enfermedad de Alzheimer, definida por la presencia de demencia caracterizada por cambios conductuales prematuros y falla ejecutiva en personas con síndrome de Down. 	<p>Disminución de Abeta-42 junto con aumento de T-tau o P-tau en CSF.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aumento del marcador de retención en PET amiloide. • Presencia de mutación dominante autosomal de enfermedad de Alzheimer (en PSEN1, PSEN2 o APP). 	<ul style="list-style-type: none"> • Brote repentino. • Trastornos prematuros y prevalentes de la memoria episódica. Otras condiciones médicas severas suficientes para ser relacionadas con otros síndromes. • Depresión mayor. • Enfermedad cerebrovascular. • Trastornos tóxicos, inflamatorios o metabólicos.

Adaptado de Brayne, 2014⁴

Fisiopatología de las demencias

Resulta muy complicado plantear una fisiopatología única para todas las variedades de demencia; aunque sin duda algunos mecanismos de daño pueden ser compartidos por sus diversos tipos. En cada uno de ellos existen mecanismos particulares que evidentemente son los responsables finales

de los fenotipos clínicos e histopatológicos que caracterizan a cada entidad. En la *tabla 4* se presentan sólo los aspectos fisiopatológicos más importantes o los que se encuentran más respaldados por la evidencia científica en los principales tipos de demencia.

Tabla 4. Resumen de la fisiopatología de las demencias más frecuentes

	Enfermedad de Alzheimer	Demencia Fronto-temporal	Demencia con cuerpos de Lewy	Demencia vascular
Factores genéticos	PS1 y PS2, PPA (EAITe) APOE e4 (EAITa)	MAPT, GRN, VCP, TARDBP, FUS, CHMP2B, C9orf72.	SNCA, PPA, PS1, PS2, GBA (<i>glucocerebrosidasa</i>)	APOE e4, Notch 3
Proteínas involucradas	Amiloide beta Proteína tau	Proteína tau Proteína TDP-43 Proteína FUS-ubiquitina	Alfa sinucleína	Amiloide beta
Factores de riesgo	Edad, escolaridad, factores vasculares (hipertensión, diabetes, obesidad, tabaquismo, etc.), trauma craneal, DCL.	Genéticos Esporádicos: trauma craneal, disfunción tiroidea.	Genéticos ¿Sexo masculino?	Demográficos Ateroscleróticos Genéticos Relacionados a la EVC.
Fisiopatología	Hipótesis fisiopatológicas • Amiloide beta • Proteína tau	Transporte axonal alterado	Coexistencia de patología de EA	Isquemia, hipoxia edema, micro-hemorragias, disrupción de la BHE.
Neuropatología	Lesiones neuropatológicas: Placas neuríticas Marañas neurofibrilares	Subtipos moleculares y patológicos: • DFT- tau • DFT- TDP43 • DFT- FUS • Inclusiones: - intracitoplásmicas e intranucleares: tau, TDP-43, ubiquitina, FUS. - Cuerpos de Pick (tau)	Cuerpos de Lewy • Clásicos (subcorticales) • Difusos (corticales) • Afectación; tallo cerebral, límbica y neocortical.	• Grandes vasos • Pequeños vasos • Angiopatía amiloide cerebral • Infarto arterial estratégico • Multifocales • Encefalopatía subcortical

Enfermedad de Alzheimer

Sin duda, la investigación sobre la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer (EA) es una de las que más atención ha recibido en el ámbito científico en los últimos años. En la actualidad, se sabe sobre una gran diversidad de mecanismos que de alguna manera participan en el origen de la muerte neuronal y las alteraciones funcionales que se observan en la EA, a saber excitotoxicidad, apoptosis, estrés oxidativo, inflamación, disfunción mitocondrial, alteraciones del sistema ubiquitina proteasoma, disfunción sináptica, etc. Sin embargo, las dos hipótesis fisiopatológicas que continúan teniendo mayor respaldo son: 1) La hipótesis del amiloide beta ($A\beta$) y 2) la hipótesis de la proteína tau. Es importante resaltar que ambas están centradas en el depósito de proteínas o péptidos mal plegados intra o extracelulares que generan efectos tóxicos.⁶

Hipótesis amiloidea. El $A\beta$ es el componente principal de una de las lesiones patológicas típicas de la EA. Cuando las placas seniles o placas amiloides están rodeadas de neuritas distróficas y activación microglial se denominan placas neuríticas. La hipótesis amiloidea propone que la producción y acumulación excesiva de $A\beta$ tanto intra, como extracelular es uno de los eventos centrales en el inicio y progresión del daño neuronal característico de la enfermedad. El $A\beta$ es un péptido de 39 a 42 aminoácidos, producido normalmente por todas las neuronas mediante el procesamiento proteolítico secuencial de una proteína integral de membrana tipo I denominada proteína precursora de amiloide (PPA), a través de dos complejos enzimáticos: las β y las γ secretasas. Experimentalmente, se ha demostrado que el $A\beta$ posee propiedades biológicas antagónicas: por un lado presenta propiedades tóxicas e incluso antioxidantes, y por otro, presenta una gran variedad de mecanismos tóxicos. Las propiedades tóxicas del $A\beta$ están mediadas por varios mecanismos: estrés oxidativo, disfunción mitocondrial, alteraciones en la permeabilidad membranar, inflamación, disfunción sináptica y excitotoxicidad.⁷ Esta hipótesis se basa en la genética, ya que todas las mutaciones asociadas a la EA modifican de alguna manera la producción del $A\beta$ (PPA, APOE, PS1 y PS2). No obstante, los puntos

en contra de esta hipótesis son que la cantidad de placas seniles no guardan una relación estrecha con la severidad del deterioro cognitivo, y que estas no son específicas de la EA ya que también se observan en el envejecimiento normal.⁶

Hipótesis de tau. La segunda lesión neuropatológica típica en la EA se caracteriza por un conjunto de marañas neurofibrilares (MNF), es decir, lesiones intracelulares compuestas por filamentos helicoidales pareados de proteína tau hiperfosforilada.

La proteína tau es una fosfoproteína asociada a microtúbulos, cuya función es estabilizar la estructura del citoesqueleto y promover el transporte axonal. Se ha demostrado que la hiperfosforilación de la proteína tau altera sus propiedades funcionales, con lo cual compromete el transporte axonal, la función sináptica y finalmente deriva en muerte neuronal. A diferencia de los que ocurre con las lesiones amiloides, la cantidad de las MNF guarda estrecha relación con la severidad clínica en la EA, pero ninguna mutación genética asociada a EA induce alteraciones de manera directa sobre la proteína tau. Las mutaciones en el gen de la proteína tau producen fenotipos clínicos distintos a la EA como las demencias fronto-temporales u otras taupatías.⁸ Desde luego, es prudente mencionar que los criterios de diagnóstico neuropatológico en la EA han sido modificados recientemente y pueden consultarse en las siguientes referencias: Hyman, et al., 2012 y Montine, et al., 2012.^{9,10}

Demencias fronto-temporales

Las demencias fronto-temporales (DFT) comprenden un grupo amplio de enfermedades con gran heterogeneidad clínica, patológica y genética, cuya característica principal es la degeneración focal y, a veces, asimétrica de los lóbulos frontales y temporales.

El rasgo patológico predominante de la DFT es la atrofia selectiva de la corteza frontal y temporal, con pérdida neuronal, gliosis y espongiosis de las capas superficiales, especialmente de la capa II.

La nomenclatura y clasificación de la enfermedad se ha cambiado varias veces desde que fue descrita por primera vez hace más de cien años. La DFT es un trastorno neuropatológicamente heterogéneo que se puede dividir en tres subtipos principales: DFT con inclusiones tau positivas, DFT con inclusiones TDP-43 positivas y DFT con inclusiones FUS positivas.^{11,12} Las DFT tau positivas incluyen a los pacientes con mutaciones en el gen de la proteína tau, enfermedad de Pick, parálisis supranuclear progresiva (PSP), degeneración cortico-basal, enfermedad con gránulos argirofílicos y degeneración de múltiples sistemas con demencia. Dichas mutaciones se asocian con diferentes tipos de inclusiones tau (cuerpos de Pick y marañas neurofibrilares) localizadas principalmente en la corteza frontal, temporal, hipocampo, así como algunos núcleos subcorticales, y algunas veces en el mesencéfalo, tallo cerebral, cerebelo y médula espinal.

La DFT-TDP43 positiva es el segundo subtipo importante de demencias porque presenta inclusiones de ubiquitina positivas en las cuales el componente principal es la proteína TDP 43. La clasificación en cuatro subtipos (de acuerdo con la morfología y distribución de las inclusiones), se puede predecir en cierta medida por el cuadro clínico:

- La demencia semántica se asocia con la presencia de abundantes neuritas distróficas (tipo 1).
- En la DFT con enfermedad de la motoneurona se observan numerosas inclusiones citoplásmicas en las láminas corticales superficiales y profundas (tipo 2).
- Las mutaciones en el gen de la progranulina se caracterizan por numerosas inclusiones citoplásmicas, neuritas distróficas e inclusiones intranucleares (tipo 3).
- Las mutaciones de la proteína que contiene valosina (VCP) se caracterizan por numerosas inclusiones intranucleares con pocas inclusiones citoplásmicas y neuritas distróficas (tipo 4).

Sin embargo, aún no está claro qué mecanismos fisiopatológicos determinan estas diferencias morfológicas. En los casos de DFT-FUS predomina un cuadro de la variante conductual de la DFT, con un inicio temprano, sin historia familiar previa y

con atrofia del núcleo caudado en neuroimagen. La proteína FUS contiene 526 aminoácidos y es una proteína implicada en la reparación del DNA y la regulación del RNA. Se ha demostrado que las mutaciones del gen FUS tienen un papel importante en la fisiopatología del espectro clínico de la DFT-esclerosis lateral amiotrófica.¹³

Demencia con cuerpos de Lewy

Los cuerpos de Lewy (CL) son inclusiones intraneuronales compuestas por proteína α -sinucleína, además de otros componentes como neurofilamentos, proteínas chaperonas y distintas proteínas pertenecientes al sistema ubiquitina-proteasoma. Dichos componentes proteicos también pueden encontrarse en las prolongaciones neuronales y formar las llamadas neuritas de Lewy.

En la enfermedad de Parkinson (EP) estas inclusiones se encuentran principalmente en las neuronas dopaminérgicas de los núcleos del tallo cerebral, en especial en la sustancia negra parte compacta. Los dos tipos morfológicos son CL clásicos y CL corticales. Un cuerpo de Lewy clásico es una inclusión citoplásmica eosinofílica consistente en un núcleo denso rodeado de un halo de fibrillas radiales 10 nm de ancho. Por el contrario, el CL cortical o difuso está menos definido y carece del halo de fibras radiales. Los CL corticales son una característica distintiva de la demencia con cuerpos de Lewy, pero en ocasiones se pueden observar en otras patologías como: la enfermedad de Pick, la degeneración corticobasal, la atrofia de múltiples sistemas o en la EP con demencia.

Debido a la elevada frecuencia de la observación de CL en pacientes con EA (>30%), el diagnóstico histopatológico de la DCL exige la identificación adecuada tanto de CL como de las alteraciones patológicas que se observan en la EA. En este sentido la presencia de placas difusas y/o neuríticas pueden observarse en densidad similar y en distribución a lo que se observa en la EA; no obstante, la presencia de marañas neurofibrilares o alteraciones de la proteína tau son poco comunes. Pese a que con la tinción básica de hematoxilina y eosina es posible identificar los CL subcorticales, la identificación correcta de los CL corticales requiere de técnicas de

inmunohistoquímica. La recomendación, entonces, es utilizar como antígeno a la α -sinucleína, dado que otros componentes proteicos como la ubiquitina pueden también estar presentes en otras lesiones patológicas como las marañas neurofibrilares (MNF). En el análisis patológico del tejido cerebral se recomienda primero una caracterización del involucro regional de la patología de CL: tallo cerebral, límbica (transicional) y difusa neocortical, etc., así como, realizar un análisis semicuantitativo de la severidad de las lesiones en leve moderada, severa y muy severa en cada región. De la misma forma, será necesario realizar una estadificación de la patología sugestiva de EA, tomando en cuenta la cantidad de placas neuríticas y las MNF.¹⁴ Con respecto a los factores genéticos podemos abundar que, además de las mutaciones en el gen de la α sinucleína (SNCA), recientemente se les ha asociado con mutaciones en la enzima glucocerebrosidasa 1 (GBA1), por lo que se discute la posibilidad de una alteración lisosomal en la fisiopatología de la DCL.¹⁵

Demencia vascular

Las causas de deterioro cognitivo vascular (DCV) se pueden dividir en tres tipos de desórdenes vasculares: **1)** enfermedad de grandes vasos, generalmente relacionada con aterosclerosis y que produce grandes infartos en territorios arteriales definidos (ya sea por trombosis local o embolismo); **2)** enfermedad de pequeños vasos, asociada a lipohialinosis o arteriolosclerosis; que suele asociarse con infartos lacunares, microinfartos, hemorragias o microhemorragias; y **3)** angiopatía amiloide cerebral, que ocurre por el depósito de $A\beta$ en la membrana basal o en la capa muscular de los vasos leptomeníngeos y en las arterias neocorticales (ello puede ocasionar ruptura vascular desde microhemorragias hasta hemorragias lobares).

Los patrones de lesiones vasculares que se asocian a DCV se suelen clasificar en: a) lesiones multifocales o demencia multi-infarto; b) DCV por infarto estratégico; y c) encefalopatía subcortical vascular.¹⁶

Desde el punto de vista fisiopatológico, son bien conocidos los factores de riesgo asociados a DCV:

hipertensión, diabetes mellitus, dislipidemia, obesidad, sedentarismo, etc. Es posible que diversos mecanismos (inflamación, estrés oxidativo, hipoxia, etc.) contribuyan para generar alteraciones en la barrera hematoencefálica y en el microambiente perivasculoso, lo cual incrementa la vulnerabilidad a la hipoxia-isquemia del tejido nervioso. De la misma manera, resulta muy importante la interrelación entre los mecanismos vasculares y los neurodegenerativos, así como la participación de los factores genéticos en especial el gen de la APOE $\epsilon 4$ y $\epsilon 2$, que parece favorecer la amiloidogénesis vascular en el DCV.

Algunos factores inherentes a las lesiones también son importantes en la patogénesis del DCV:

- a)** El volumen del tejido cerebral dañado, ya que se ha observado DCV con más frecuencia cuando el tejido dañado sobrepasa los 100 cc.
- b)** Localización del infarto: las localizaciones más relacionadas son infartos de hemisferio dominante, lesiones del giro angular, infartos talámicos bilaterales, lesiones lacunares en los ganglios basales (en especial en la cabeza del núcleo caudado), lesiones de la rodilla de la capsula anterior, así como lesiones hipocampales e incluso insulares.
- c)** Número de lesiones vasculares: sólo en pocos estudios se han reportado estos aspectos, pero en algunos han encontrado un promedio de 5.8-6.7 lesiones vs. 3.2 lesiones en pacientes sin DCV.
- d)** Diversos estudios respaldan la importancia de las lesiones subcorticales pequeñas como las más frecuentes en la mayoría de los pacientes con DCV.

Los mecanismos fisiopatológicos propuestos son diversos, pero incluyen tanto la isquemia como la muerte neuronal y de manera muy importante, la desaferentación de los circuitos frontales, límbicos y de los ganglios basales. Desde el punto de vista neuroquímico, se ha demostrado una importante falla de los circuitos colinérgicos basales.^{17,18}

Semiología y exploración dirigida de las demencias

Como en otras patologías neurológicas y en medicina en general, la óptima atención del paciente reside en el mejor abordaje semiológico y en el diagnóstico más preciso del problema médico. Por tanto, como parte del abordaje del paciente con posible demencia, es importante llevar a cabo un enfoque semiológico basado en una adecuada exploración de las funciones cognoscitivas. Este enfoque incluirá, evidentemente, un interrogatorio que recabe antecedentes de importancia, comorbilidades y tratamientos utilizados. A continuación se presentan los principales temas del enfoque semiológico, organizados en el siguiente orden:¹⁹

- Definiciones y términos más utilizados en el abordaje de estos pacientes.
- Principales datos a recabar en la historia clínica.
- Examen neurológico enfocado en las funciones cognoscitivas.
- Panorama del uso de los hallazgos en esta evaluación, en el que se establecen síndromes neurológicos específicos y su relación con patologías demenciales en particular.

Definiciones

En el terreno de las demencias es importante diferenciarlas del delirium y del término encefalopatía. Para ello debemos conocer las funciones cerebrales involucradas en este abordaje. En el delirium y las demencias, básicamente son dos funciones diferentes las alteradas en diferente grado. Por un lado, el estado de despierto, que sólo implica el nivel de alerta del paciente, y que es coordinado y establecido mediante el sistema reticular activador ascendente inmerso en la línea media a lo largo de todo el tallo cerebral, desde el estado de coma hasta el estado de alerta normal. Por otro lado, todas las funciones cognoscitivas que ya conocemos como la memoria, las praxias, gnosias, función ejecutiva, etc.; todas las cuales radican en diferentes áreas de la corteza cerebral.¹⁹

En neurología, definimos “demencia” como una

patología crónica, generalmente de varios meses de evolución o incluso años, que se manifiesta por deterioro en una o más funciones cognoscitivas, de suficiente magnitud como para causar un efecto en el desempeño de la vida diaria de quien la padece. Generalmente no afecta el estado de despierto del paciente, pero ocurre es en las etapas finales de la enfermedad.¹⁹

Es crucial diferenciar demencia de otro concepto menos reconocido, pero igualmente importante y que afecta también varias funciones cognoscitivas en el paciente: el *delirium*. Se trata de un síndrome agudo o subagudo, que característicamente fluctúa en su gravedad y manifestaciones. Uno de sus principales síntomas es un trastorno en la atención y la función ejecutiva (pero que también da alteraciones en el estado de despierto), que van desde la agitación psicomotriz hasta el estupor, así como alteraciones de la percepción (ilusiones y alucinaciones) y modificación del ciclo sueño-vigila. El delirium es más frecuente en pacientes con demencia, pero también se puede presentar en pacientes ancianos sin demencia, donde el reconocimiento temprano del delirium nos obliga a investigar las causas del mismo, tales como la administración de ciertos fármacos, desequilibrio hidroelectrolítico, tóxicos o incluso procesos infecciosos remotos al sistema nervioso, como urosepsis o gastroenteritis. Con frecuencia, la corrección de la causa subyacente del delirium provocará una gradual mejoría del paciente, con lo cual, el delirium se torna en un proceso reversible.¹⁹ La “*encefalopatía*” es un término ampliamente utilizado y muy poco específico, que simplemente implica una disfunción difusa del encéfalo, la cual típicamente afecta varias funciones cognoscitivas, así como también en grado variable el estado de despierto. Evidentemente, con esta definición —tan poco específica— muchas patologías pueden ser catalogadas como encefalopatías y, por tanto, debemos agregar la mayor parte de las veces, la etiología del padecimiento al hablar del padecimiento. Al hacerlo, encontraremos

una subdivisión basada en la fisiopatogenia de la encefalopatía, a saber: encefalopatías metabólicas, traumáticas, degenerativas, tóxicas, inflamatorias, vasculares, etc. Si analizamos un poco estas definiciones e incluimos el factor tiempo, podremos concluir que el *delirium* será una de las manifestaciones más frecuentes de una encefalopatía aguda, así como la demencia será la manifestación más común de las encefalopatías crónicas.¹⁹

Historia clínica en la evaluación de las demencias²⁰

Manifestaciones iniciales:

- Deterioro memoria reciente, como en enfermedad de Alzheimer: el paciente repite lo mismo, olvida lo que escucho o leyó, pierde las cosas, etc.
- Pobre toma de decisiones, juicio o solución de problemas; capacidad de organización disminuida.
- Dificultad para aprender nuevas tareas o realizar tareas de rutina.
- Problemas para el manejo del dinero.
- Dificultad para expresarse o participar en una conversación.
- Perderse en áreas familiares u olvidar rutas conocidas al manejar.
- Cambios en la personalidad, el ánimo o la conducta (demencia frontotemporal).
- Presencia de alucinaciones u otras manifestaciones neuropsiquiátricas.

Factores temporales²⁰

- Inicio: agudo, subagudo, insidioso.
- Evolución: progresión estable, mejoría en el tiempo, fluctuante (vascular o por cuerpos de Lewy), rápidamente progresiva (menos de 6 meses, p. ej., priones o potencialmente reversibles).
- Edad de inicio: antes de 65 años (trastorno hereditario).
- Factores individuales: nivel cultural y educacional.
- Personalidad premórbida: trastornos afectivos (depresión).
- Requerimientos ocupacionales / sociales.
- Circunstancias de vida (financieras, sociales, personales, etc.).

Factores hereditarios²⁰

Factores de susceptibilidad genética: especialmente en casos inicio tardío (después de los 65 años de edad). Patrón genético autosómico dominante o múltiples casos familiares, sin datos de mutación: en casos de inicio temprano (antes de 65 años).

Condiciones médicas y neurológicas

- Especial importancia dado que este abordaje permitirá el diagnóstico de causas potencialmente reversibles como encefalopatías metabólicas, tóxicas o medicamentosas.
- Problemas médicos generales: hipotiroidismo, hipertensión DM, cardiopatía.
- Problemas neurológicos: AIT, EVC, trauma, crisis, síncope.
- Características motoras asociadas: temblor, trastorno de la marcha, de la deglución o el habla, ataxia.

Posterior al interrogatorio para establecer si el motivo de consulta es un posible síndrome demencial o deterioro cognoscitivo, entonces podemos ya proceder a evaluar de forma dirigida cada uno de los dominios cognoscitivos. A continuación exponemos las definiciones y métodos de examinación de las principales funciones cognoscitivas.

Memoria^{19,20}

La memoria es el almacenamiento y recuperación de la información, al mismo tiempo que se clasifica en función del tiempo, de su anatomía cognoscitiva y en la forma como se expresa. A continuación la clasificación más práctica:

Memoria inmediata: Es considerada memoria de trabajo y es la información que se puede mantener unos segundos sin memorización activa. Como consenso general se considera, por ejemplo, la repetición de una serie de siete números a los pocos segundos. Algunos autores la consideran la memoria de trabajo. Característicamente, la información de la memoria inmediata se olvida en cuanto la atención del individuo cambia de tópico.
Memoria de corto plazo o reciente: Es la capacidad de registrar y evocar palabras o eventos específicos

después de un período de minutos a horas. Otros sinónimos para este tipo de memoria son memoria declarativa o episódica.

Memoria de largo plazo o remota: Son todos aquellos hechos o conocimiento adquiridos con mucho tiempo de anterioridad, como datos autobiográficos o efemérides. Dentro de esta memoria se reconocen dos vertientes, la memoria personal constituida por eventos de la propia vida que se van incorporando a la memoria de largo plazo, y la memoria semántica que incluye conocimientos que podemos evocar conscientemente y que se van reafirmando y regrabando de modo constante en la memoria con la simple lectura y conversación de todos los días. Ejemplos de esta segunda memoria de largo plazo son recordar los nombres de presidentes, guerras, hechos o personas famosas. Existe otro tipo de abordaje de la memoria que considera si implica evocación consciente o si es inconsciente, por lo que se le clasifica en declarativa (explícita) y no declarativa (implícita).

Memoria declarativa (explícita): Es simplemente la que incluye evocar conscientemente hechos o eventos, es decir, evocar “el que”, de tal suerte que esta memoria incluye los tres tipos de memoria

revisados líneas arriba: de trabajo (inmediata), episódica (corto plazo) y semántica (largo plazo).

Memoria no declarativa (implícita): Es el tipo de memoria de la cual el sujeto no tiene conciencia, sólo se manifiesta. Esta memoria tiene formas de almacenamiento y evocación ajenas al hipocampo, por ello no hay conciencia de esta memoria. Incluye el “cómo”. El ejemplo más simple de esta memoria es la motora o procedimental, como saber andar en bicicleta. Otros tipos de memorias no declarativas son el condicionamiento clásico y el priming. Este último es presentar un estímulo asociado con la palabra o idea para que pueda ser recordado fácilmente. Ello, evidentemente, puede ayudar a los pacientes con daño del hipocampo bilateral que podrían recordar ciertos estímulos mediante priming.

En la *tabla 5* se resumen términos y clasificaciones de la memoria desde diversos puntos de vista. El síndrome clínico por excelencia, asociado a falla de memoria, es sin duda el síndrome amnésico puro, por lesión generalmente de hipocampo bilateral, con fallas de memoria de corto plazo anterógrada como principal manifestación y cuyas características se resumen a continuación:

Estadios de la memoria			
Término tradicional	Término neurocognoscitivo	Nivel de consciencia	Anatomía
Memoria inmediata	Memoria de trabajo	Explícita	Corteza prefrontal
Memoria de corto plazo	Memoria episódica	Explícita	Lóbulo temporal medial
Memoria de largo plazo	Memoria semántica	Explícita	Cortezas temporal lateral y otras
Memoria motora	Memoria procedimental o Instrumental (de ideación y ejecución motriz)	Implícita	Ganglios basales y cerebelo

Tabla 5. Clasificaciones de la memoria

Características del síndrome amnésico puro:²⁰

- Memoria reciente afectada (anterógrada, retrógrada).
- Amnesia global.
- Memoria de procedimiento respetada.
- Memoria inmediata preservada.
- Memoria remota preservada.
- Función cognoscitiva general intacta.
- Desorientación en tiempo o lugar.
- Confabulación.

Función ejecutiva²⁰

Serefierealosprocesosdesecuenciaciónintegrados en el área cortical de asociación heteromodal que reside en la región prefrontal lateral. Estos procesos comprenden el almacenamiento de estímulos ordenados temporalmente, así como la planeación de actividades motoras. Dicho de otra forma, la función ejecutiva es la secuenciación temporal de información y planeación motora, lo cual nos permite la toma de decisiones que hacemos a cada instante frente la miríada de estímulos que llegan a las cortezas sensitivas, solicitan atención y requieren una respuesta motora; así también nos permite definir en qué secuencia y tiempo se realizarán estas respuestas motoras. En virtud a esta definición, se han diseñado diferentes pruebas de función ejecutiva, entre ellas las sugeridas por Luria como las pruebas de secuencias alterantes y los movimientos alternantes puño, corte, palma de Luria (*Figura 1*), por ser las más reconocidas. Implica la capacidad de realizar planificación, organización personal, toma de decisiones, respuesta a la retroinformación o corrección de errores. Se pueden evaluar otros dominios cognoscitivos durante la entrevista al paciente y a su acompañante; se investiga cómo ha sido su desempeño laboral y en su organización de asuntos personales a partir del padecimiento actual.

Lenguaje^{19,20}

El lenguaje es un sistema complejo de símbolos de comunicación. Debemos distinguirlo del habla, que es la articulación y fonación de los sonidos del lenguaje.

La afasia es un trastorno del lenguaje, adquirido y secundario a un daño cerebral, mientras que los trastornos del habla pueden ser: disartria (articulación), disfonía (fonación), tartamudeo o apraxia del lenguaje (errores inconsistentes y variables al emitir fonemas).

A continuación se resume de forma práctica los aspectos a evaluar para el dominio del lenguaje:

Examen básico del lenguaje:

- 1.- Lenguaje espontáneo.** Vigilando la fluidez del lenguaje (fluencia).
 - a) Entrevista informal.
 - b) Tarea estructurada (oración, himno nacional, etc.).
 - c) Secuencias automáticas (enumerar palabras que inicien con a, artículos oficina, nombres propios, etc.).
- 2.- Nominación de objetos,** corroborando que sí identifique el tipo de objeto (¿para qué sirve...?).
- 3.- Comprensión auditiva.**
- 4.- Repetición.**
- 5.- Lectura:**
 - a) En voz alta.
 - b) De comprensión.
- 6.- Escritura:**
 - a) Espontánea.
 - b) Dictado.
 - c) Copiar.

En virtud de esta evaluación, estamos listos para clasificar el tipo de afasia con que cursa el paciente, de acuerdo con los hallazgos obtenidos durante el enfoque dirigido de las afasias y mediante la guía de la *tabla 6*.

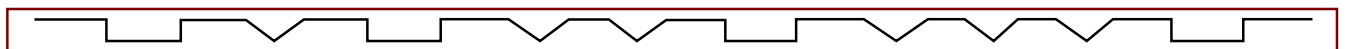


Figura 1. Prueba de secuencias alternantes de Luria

Tipo de afasia	Fluencia	Comprensión	Repetición	Nominación	Localización
Broca	↓	Normal	↓	↓	Operculofrontoparietal
Wernicke	Normal	↓	↓	↓	Temporal inferoposterior
Conducción	Normal	Normal	↓	↓	Perisilviana posterior
Transcorical motora	↓	Normal	Normal	Puede ser normal	Frontal, estriado
Transcorical sensitiva	Normal	↓	Normal	Usualmente normal	Parietal, temporal, tálamo
Anómica	Normal	Normal	Normal	↓	Depende tipo de anomia
Global	↓	↓	↓	↓	Perisilviana, extensa

Tabla 6. Clasificación de las afasias²¹

Adaptado de Brazis, 2011²¹

Praxias^{19,21}

Actividades motoras previamente aprendidas.

Apraxia: es la incapacidad para realizarlas, por tanto, es un déficit cognitivo en la programación motora que resulta en errores, ya sea en el procesamiento espacio-temporal de los movimientos o en el contenido de las acciones. Se les debe distinguir de otros problemas neurológicos que también comprometen el movimiento, básicamente en tres rubros a descartar: **1)** déficits motores elementales: parestia, espasticidad, ataxia, trastorno extrapiramidal; **2)** déficit sensitivo primario, negligencia hemiespacial, agnosia de objetos o espacial y **3)** otros trastornos visuales complejos.

Se recomienda la exploración de praxias de extremidades.

Gnosias

Gnosia es el proceso del reconocimiento en el que los pacientes pueden percibir y describir las características sensitivas de un objeto, pero no pueden reconocerlo o identificarlo.

Los criterios para definir las agnosias son los siguientes:

- 1)** Falla para reconocer un objeto.
- 2)** Percepción normal del objeto, lo cual descarta un defecto sensitivo básico.
- 3)** Capacidad para nombrar el objeto una vez que se reconoce, lo cual descarta una afasia (anomia)

- 4)** Ausencia de demencia generalizada o en etapas avanzadas, entonces habrá seguramente déficits en lenguaje o en otras modalidades sensitivas que harán difícil establecer si existe propiamente agnosia.

Las agnosias suelen definirse según la modalidad sensitiva en donde no se reconoce el objeto (agnosia visual, auditiva, táctil) o de acuerdo con el tipo de objeto no reconocido, por ejemplo agnosia a los colores o prosopagnosia (rostros).

Dada la dificultad y el tiempo que conlleva la exploración detallada de estas funciones, se han diseñado una miríada de baterías y pruebas rápidas para el diagnóstico de demencia o de deterioro cognoscitivo leve. Cabe mencionar que generalmente entre más breves y prácticas sean, menos sensibilidad y especificidad tienen; de tal suerte que, en ocasiones, podría ser necesario complementar la prueba rápida con ciertas pruebas dirigidas a determinada función cognoscitiva.

Las principales pruebas de escrutinio prácticas, que se pueden realizar en el consultorio en un tiempo breve y que se recomiendan son el Examen de Mini-Mental (MMSE) elaborado por Folstein desde 1975 y la Evaluación Cognoscitiva de Montreal (MoCA) (véase apartado de pruebas neuropsicológicas).²⁰

En la **tabla 7** se resumen los principales dominios cognoscitivos y se exponen algunos ejemplos de su evaluación.

Desde luego, además de revisar adecuadamente los dominios cognoscitivos, debe complementarse la exploración del paciente con la evaluación de otros signos no cognoscitivos sugerentes de demencias específicas, como se sugiere a continuación.

Otros síndromes no demenciales:²⁰

- Trastornos de movimientos oculares (parálisis supranuclear progresiva).
- Disautonomías (atrofia de múltiples sistemas, AMS, Parkinson).
- Signos piramidales (corticobasal, atrofia de múltiples sistemas).
- Ataxia (ataxias espinocerebelosas, AMS).
- Trastornos de movimiento como distonía, temblor, parkinsonismo (demencia por cuerpos de Lewy, parkinson demencia).
- Enfermedad de neurona motora inferior (complejo ELA-demencia).

Característica cognoscitiva	Medios de evaluación
Memoria de trabajo	Repetición de dígitos progresivos (7+2)
Atención compleja (<i>requiere manipulación de datos en la memoria de trabajo</i>)	Repetición de dígitos en descenso (6+2) Meses del año en orden inverso (15-20 segs)
Orientación	Tiempo, lugar y datos autobiográficos
Lenguaje	Nominación (<i>objetos frecuentes y no frecuentes</i>) Fluidez verbal (<i>fluencia</i>): animales o frutas (18+6/min) Repetición (<i>sentencias de longitud variable</i>) Comprensión: preguntas de sí o no y realización de tareas complejas Lectura Escritura
Visuoespacial	Copiado de figuras Análisis de escena visual (<i>describir las partes y el todo</i>) Bisección de una línea (poner x a la mitad) Figura de reloj (con manecillas a las 11 con 10 mins.)
Memoria reciente	Recordar palabras 3-5 (<i>inmediata, tardía</i>)
Memoria reciente no verbal	Copiar figura de memoria
Memoria remota	Eventos históricos (<i>familiares o presidentes</i>)
Abstracción	Similitudes (<i>niño-enano, rosa-tulipán, avión-águila</i>) Interpretación de proverbios
Praxias	Demostración de peinado, saludo a la bandera, untar mantequilla en pan
Secuenciación	Dibujo con secuencias alternantes Prueba de Luria (<i>secuencialmente hacer puño, corte, palma</i>)

Tabla 7. Resumen de evaluación cognoscitiva clínica

- Trastorno de marcha y descontrol de esfínteres (hidrocefalia normotensa del adulto).
- Signos atávicos (de liberación frontal).

Una vez realizada esta evaluación dirigida y establecidos los dominios afectados estaremos preparados para hacer las consideraciones diagnósticas diferenciales de acuerdo con el patrón de dominios afectados que tenga el paciente (*Tabla 8*).

Tipo demencia	Síntomas	Hallazgos clínicos	Hallazgos imagen
Alzheimer tipo amnésico (EA)	Olvida conversaciones, citas, planes.	Sx amnésico Deterioro aprendizaje	Atrofia en especial hipocampo y l temporal
Por cuerpos de Lewy	Alteración fluctuante de atención y estado de alerta	Deterioro cognoscitivo con respeto relativo de memoria	Menos atrofia que en EA
Demencia fronto-temporal variante-conductual	Desinhibición, cambio en decoro personal, conducta inapropiada, impulsiva, repetitiva o ritualista Apatía	Disfunción ejecutiva Habilidades visuoespaciales y memoria relativamente respetados	Atrofia (TAC o IRM) o hipometabolismo (PET) frontal o l temporal
Síndrome cortico-basal	Variable: dificultad con movimiento, torpeza o rigidez de la extremidad afectada Problemas de lenguaje o visuales	Rigidez, apraxia, distonia, extremidad ajena, mioclonías focales, déficit sensitivo cortical	Atrofia cortical asimétrica, frecuentemente parietal
Demencia vascular	Variable: eventos neurológicos focales agudos o Deterioro progresivo e insidioso	Variable: afasia, síndromes lacunares, síndromes focales neurológicos de grandes vasos.	Enfermedad multinfarto Enfermedad difusa de sustancia blanca (TAC o IRM)

Tabla 8. Tipos de demencias y características clínicas^{21,22}

Adaptado de Brazis 2011 y Galasko 2013^{21,22}

Criterios diagnósticos de las demencias

Las demencias son un grupo de enfermedades que cursan con alteraciones de la memoria como síntoma principal, pero que en realidad pueden afectar a cualquiera de las funciones cerebrales superiores. Por lo general ocurren en el contexto de una evolución progresiva y de afectación de múltiples dominios cognitivos.²²

Existe la creencia, muy difundida entre médicos no especialistas, de que la demencia es casi exclusiva para la enfermedad de Alzheimer. Igualmente, se piensa que la afectación de memoria es otra característica que puede servir como criterio diagnóstico, pero no es necesario el involucro de la memoria como criterio. Se debe tomar en cuenta que, además de la historia clínica completa, se debe

complementar con los siguientes lineamientos propuestos de manera internacional. La Academia Americana de Neurología (AAN Guideline) propone los siguientes lineamientos:²³

- Los criterios clínicos para enfermedad de Alzheimer están disponibles en diferentes versiones (DSM IV, NINCDS-ADRDA), pero se excluyen los otros tipos de demencias (demencia vascular, demencia con cuerpos de Lewy, demencia frontotemporal, etc.). Además, se menciona que los criterios diagnósticos son imperfectos.
- Los estudios de neuroimagen son apropiados para detectar lesiones que pueden resultar en deterioro cognitivo.
- La proteína 14-3-3 en líquido cerebro espinal es útil cuando se sospecha que la demencia es causada por enfermedad de Creutzfeldt Jakob, se han descartado infartos recientes o encefalitis viral.
- Hay evidencia suficiente de que las siguientes pruebas deben ser consideradas de rutina en el abordaje inicial de un paciente con demencia:
 - Biometría hemática completa.
 - Electrolitos séricos.
 - Glucosa.
 - Creatinina y nitrógeno de la urea.
 - Pruebas tamizaje para depresión.
 - Niveles séricos de vitamina B12.
 - Perfil tiroideo.
 - Pruebas de función hepática.
- La evidencia muestra que los siguientes estudios no deben ser indicados de rutina en el paciente con demencia:
 - Pruebas para sífilis (solo que el paciente tenga un factor de riesgo específico, por ejemplo, vivir en una región de alta incidencia).
 - Resonancia magnética lineal o volumétrica, o bien, tomografía con técnicas especiales de medición.
 - Tomografía computada de emisión monofotónica o de fotón único (SPECT).
 - Pruebas genéticas para demencia por cuerpos de Lewy o enfermedad de Creutzfeldt Jakob.
 - Genotipo de APOE para enfermedad de Alzheimer.
 - Electroencefalograma.

- Punción lumbar (solo que se sospeche de cáncer metastásico, infección del sistema nervioso, serología positiva para sífilis, hidrocefalia, edad menor de 55 años, demencia inusual o rápidamente progresiva, inmunosupresión o sospecha de vasculitis del sistema nervioso).
- En este momento, no hay suficiente evidencia para sustentar o refutar el uso de las siguientes pruebas:
 - Tomografía por emisión de positrones.
 - Marcadores genéticos para enfermedad de Alzheimer.
 - Biomarcadores en líquido cerebro espinal u otros.
 - Mutaciones de la proteína tau en pacientes con demencia frontotemporal.
 - Mutaciones genéticas de enfermedad de Alzheimer en pacientes con demencia frontotemporal.

Se debe considerar que los criterios diagnósticos deben adaptarse a las condiciones de cada centro de trabajo, particularmente en México, cuya economía en desarrollo algunas veces no cuenta con todos los recursos, aun los que se proponen como de rutina en las guías de la Academia Americana de Neurología. Cabe señalar que esto aplica, principalmente, para las pruebas de tamizaje para depresión en el adulto mayor y para los niveles séricos de vitamina B12, ya que éstos representan utilización de pruebas especiales y análisis en laboratorios especializados en detectar los niveles de dicha vitamina.

En la última revisión en las definiciones del DSM 5 (2013)²⁴ se realiza un cambio en la definición del concepto: se denomina trastorno neurocognitivo, lo cual sugiere que el diagnóstico se base en el reconocimiento de dominios cognitivos clave afectados.

En diversos foros se ha discutido la conveniencia de adoptar la nueva propuesta diagnóstica de la *American Psychiatric Association* (APA). Así, en la reunión para definir las guías de manejo de las demencias, la Academia Mexicana de Neurología estableció que se considere la entidad "trastorno

neurocognitivo” como parte de la evolución conceptual y se vaya descartando el concepto “demencia” debido a lo estigmatizado y difícil de asimilar el concepto para algunas personas no familiarizadas con el tema. Los dominios neurocognitivos propuestos por la APA son los siguientes:²⁴

1. Atención compleja (atención continua, atención dividida, atención selectiva, velocidad de procesamiento).
2. Función ejecutiva (planificación, toma de decisiones, memoria de trabajo, respuesta a la retroinformación o corrección de errores, inhibición/hábitos predominantes, flexibilidad mental).
3. Aprendizaje y memoria (memoria inmediata, memoria reciente [incluidos el recuerdo libre, el recuerdo evocado y la memoria de reconocimiento], memoria a muy largo plazo [semántica, autobiográfica], aprendizaje implícito).
4. Lenguaje (lenguaje expresivo [incluye nombrar cosas, encontrar palabras, fluidez, gramática y sintaxis] y lenguaje receptivo).
5. Habilidades perceptuales motoras (incluye las habilidades denominadas con los términos percepción visual, habilidades visuoespaciales, perceptuales motoras, praxis y gnosis).
6. Reconocimiento social (reconocimiento de emociones, teoría de la mente).

Los dominios cognitivos, de los que se hace mención en el texto, deberán ser evaluados por medio de pruebas neuropsicológicas, realizadas por profesionales del área, ajenas al médico evaluador del caso. Al no contar con un gran número de neuropsicólogos en México, los psicólogos generales podrían aplicarlas, haciendo mención en la solicitud de envío que se deberá incluir en la evaluación los dominios cognitivos ya mencionados.²⁵

Asimismo, el DSM 5 sugiere que se denomine “trastorno neurocognitivo mayor o menor”, según la intensidad de la afectación, de acuerdo con los siguientes criterios:²⁴

Trastorno neurocognitivo mayor

A. Evidencias de un declive cognitivo significativo, comparado con el nivel previo de rendimiento en uno o más dominios cognitivos (atención compleja, función ejecutiva, aprendizaje y memoria, lenguaje, habilidad perceptual motora o cognición social) basada en:

1. Preocupación en el propio individuo, en un informante que le conoce o en el clínico, porque ha habido un declive significativo en una función cognitiva.
2. Deterioro sustancial del rendimiento cognitivo, preferentemente documentado por pruebas neuropsicológicas estandarizadas o, en su defecto, por otra evaluación clínica cuantitativa.

B. Los déficits cognitivos interfieren con la autonomía del individuo en las actividades cotidianas (es decir, por lo menos necesita asistencia con las actividades instrumentales complejas de la vida diaria, como pagar facturas o cumplir tratamientos).

C. Los déficits cognitivos no ocurren exclusivamente en el contexto de un síndrome confusional.

D. Los déficits cognitivos no se explican mejor por otro trastorno mental (por ejemplo, trastorno depresivo mayor, esquizofrenia).

Especificar si es trastorno neurocognitivo se debe a:²⁵

- Enfermedad de Alzheimer.
- Degeneración del lóbulo frontotemporal.
- Enfermedad por cuerpos de Lewy.
- Enfermedad vascular.
- Traumatismo cerebral.
- Consumo de sustancia o medicamento.
- Infección por VIH.
- Enfermedad por priones.
- Enfermedad de Parkinson.
- Enfermedad de Huntington.
- Otra afección médica (deficitaria, metabólico-carenciales, neoplásicas o paraneoplásicas).
- Etiologías múltiples.
- No especificado.

Se debe especificar también:²⁵

- Sin alteración del comportamiento: si el

trastorno cognitivo no va acompañado de ninguna alteración del comportamiento clínicamente significativa.

- Con alteración del comportamiento (especificar la alteración): si el trastorno cognitivo va acompañado de una alteración del comportamiento clínicamente significativa (por ejemplo, síntomas psicóticos, alteración del estado de ánimo, agitación, apatía u otros síntomas comportamentales).
- Especificar la gravedad actual:²⁵
 - **Leve**: dificultad con las actividades instrumentales cotidianas (es decir, tareas del hogar, gestión del dinero).
 - **Moderado**: dificultades con las actividades cotidianas básicas (por ejemplo, comer, vestirse).
 - **Grave**: totalmente dependiente.

Trastorno neurocognitivo leve²⁵

A. Evidencias de un declive cognitivo moderado, comparado con el nivel previo de rendimiento en uno o más dominios cognitivos (atención compleja, función ejecutiva, aprendizaje y memoria, lenguaje, habilidad perceptual motora o cognición social) basada en:

1. Preocupación en el propio individuo, en un informante que le conoce o en el clínico, porque ha habido un declive significativo en una función cognitiva.
2. Deterioro modesto del rendimiento cognitivo, preferentemente documentado por una prueba neuropsicológico estandarizada o, en su defecto, por otra evaluación clínica cuantitativa.

B. Los déficits cognitivos no interfieren en la capacidad de independencia en las actividades cotidianas (p. ej., conserva las actividades instrumentales complejas de la vida diaria, como pagar facturas o seguir los tratamientos, pero necesita hacer un mayor esfuerzo, o recurrir a estrategias de compensación o de adaptación).

C. Los déficits cognitivos no ocurren exclusivamente en el contexto de un síndrome confusional.

D. Los déficits cognitivos no se explican mejor por otro trastorno mental (p. ej., trastorno depresivo mayor, esquizofrenia).

Especificar si es trastorno neurocognitivo se deba a:²⁵

- Enfermedad de Alzheimer.
- Degeneración del lóbulo frontotemporal.
- Enfermedad por cuerpos de Lewy.
- Enfermedad vascular.
- Traumatismo cerebral.
- Consumo de sustancia o medicamento.
- Infección por VIH.
- Enfermedad por priones.
- Enfermedad de Parkinson.
- Enfermedad de Huntington.
- Otra afección médica (deficitaria, metabólico-carenciales, neoplásicas o paraneoplásicas).
- Etiologías múltiples.
- No especificado.

Se debe especificar también:²⁵

- Sin alteración del comportamiento: si el trastorno cognitivo no va acompañado de ninguna alteración del comportamiento clínicamente significativa.
- Con alteración del comportamiento (especificar la alteración): si el trastorno cognitivo va acompañado de una alteración del comportamiento clínicamente significativa (por ejemplo, síntomas psicóticos, alteración del estado de ánimo, agitación, apatía u otros síntomas comportamentales).

Para conocer detalles del diagnóstico de cada tipo de demencia en específico, se puede consultar al final del capítulo la referencia en particular de cada una de ellas:²⁵

- Enfermedad de Alzheimer.
- Degeneración del lóbulo frontotemporal.
- Enfermedad por cuerpos de Lewy.
- Demencia vascular.
- Traumatismo cerebral.
- Por consumo de sustancias o medicamentos.
- Infección por VIH.
- Enfermedad por priones.
- Enfermedad de Parkinson.
- Enfermedad de Huntington.
- Hidrocefalia normotensa del adulto (síndrome de Hakim- Adams).

Bases genéticas y epigenéticas

La demencia constituye un problema de salud pública, cuya incidencia mundial se estimó en 44 millones de personas en el año 2013, 75 millones para el año 2030 y 135 millones para 2050.²⁶ En todas las formas de demencia, los factores genéticos son importantes, en especial en las demencias de inicio temprano. Los factores genéticos pueden contribuir a demencia familiar por causar formas mendelianas de demencia o

por conferir una mayor susceptibilidad para una enfermedad genéticamente compleja.

Aunque a la fecha no existe algún tratamiento disponible para prevenir o modificar la enfermedad, una prueba genética puede dar la oportunidad de confirmar una causa genética, de estimar riesgos en familiares y de ampliar el conocimiento sobre las diferentes causas de demencia.

Enfermedad de Alzheimer

Además de ser la causa más común de demencia, la enfermedad de Alzheimer (EA) es el trastorno neurodegenerativo más común en la edad senil.²⁷⁻²⁹ La causa de la EA es desconocida en 75% de los casos, mientras que su presentación familiar ocurre en el 25%.²⁸ La EA se categoriza de acuerdo con la edad de inicio de los síntomas, en presentación temprana o tardía.

Enfermedad de Alzheimer de inicio temprano (EAITE).

En menos del 5% de los casos, la EA inicia antes de los 60-65 años de edad.³⁰ En 60-80% de ellos, su presentación es familiar, con herencia autosómica dominante, relacionada con mutaciones en los genes *APP*, *PSEN1* y *PSN2*, todos altamente penetrantes (penetrancia del 100% para *APP* y *PSNE1* y 95% para *PSNE2*). Numerosas mutaciones patogénicas han sido reportadas en el gen *PSEN1*, localizado en el cromosoma 14q24.3, y son la causa más frecuente de EAITE (30-60%). Es más probable que las mutaciones en *PSEN1* causen demencia a una edad más joven y con manifestaciones atípicas como paraparesia espástica, mioclonías, crisis convulsivas, cefalea, trastorno afectivo pseudobulbar, etc.³¹

Las mutaciones en el gen *APP* (localizado en el cromosoma 21q21.2) se encuentran en alrededor del 25% de los casos de EAITE, mientras que las

mutaciones en el gen *PSEN2* (localizado en el cromosoma 1q31-42) son raras, excepto en familias de origen volga-germánico.³² Las mutaciones pueden tener una expresividad variable tanto dentro de una misma familia como entre varias familias.³³ Debido a que no todas las familias con EAITE autosómica dominante tienen una mutación identificada en alguno de estos genes, es probable que existan otros genes que influyan en la patogénesis de la enfermedad.

Enfermedad de Alzheimer de inicio tardío (EAITa).

En la EAITa (mayores de 60-65 años de edad), los factores genéticos también influyen en el riesgo para la enfermedad, su susceptibilidad alcanza hasta 80%. Se observa una agregación familiar de EA en el 15-25% de todos los casos tardíos. Se estima que para cualquier persona, el riesgo en el tiempo de vida para EA es de 10%, mientras que el riesgo acumulado en el tiempo de vida en los familiares de primer grado de un caso único en una familia es del 15-30%, lo cual es 2-3 veces mayor al riesgo poblacional.²⁹

El gen *APOE* está asociado con el 20-29% de los casos de inicio tardío.³⁴ El alelo $\epsilon 4$ del gen *APOE* aumenta el riesgo de EA con un odds ratio (OR) de 4-15. Tener una sola copia del alelo $\epsilon 4$ incrementa 4 veces el riesgo para EA, mientras que dos copias del

mismo alelo lo incrementa 15 veces. La prevalencia poblacional de *APOE* $\epsilon 4$ es de 15-20%, con variaciones de acuerdo con la etnicidad. En personas con EA, la prevalencia es de 50%, dependiendo de la población estudiada.³¹ Cuarenta y uno por ciento de las personas con EA tienen el genotipo *APOE* $\epsilon 3/\epsilon 4$, comparado con 21% de controles. Trece por ciento de los casos tienen el genotipo *APOE* $\epsilon 4/\epsilon 4$, comparado con 1% de controles. Del 50-75% de las personas con una sola copia del alelo $\epsilon 4$ nunca desarrollan la enfermedad,³⁵ de tal forma que el genotipo *APOE* $\epsilon 4$ no es suficiente para desarrollar la EA. El valor predictivo positivo del diagnóstico de EA con la prueba de *APOE* aumentó sólo de 90 a 94% en una serie de casos con diagnóstico confirmado patológicamente. El valor predictivo negativo de la ausencia de *APOE* $\epsilon 4$ en pacientes con demencia de tipo no Alzheimer aumentó de 64 a 72%.³⁶

Otros factores de riesgo genético han sido ligados a EA, entre los que se incluyen variantes en los genes *ABCA7*, *BIN1*, *CD2AP*, *CR1*, *CD33*, *CLU*, *MS4A4E/MS4A6A* y *PICALM*,³⁷ todos ellos con un riesgo relativamente pequeño (OR 0.85-1.2). La ocurrencia de algunos de estos genes difiere entre las poblaciones. Se ha estimado que al eliminar 9 de los factores de riesgo genético identificados por estudios de asociación de genoma completo, el riesgo atribuible poblacional acumulado es de 35%, proporción de casos de EAITa que pudieran ser prevenidos.³⁸ Una variante rara en el gen *TREM2* ha sido recientemente asociada con EA, con un OR de 3.0.³⁹

Determinar cómo y cuándo los genes son expresados, sin alterar el código genético, incluye mecanismos epigenéticos que pueden contribuir al desarrollo de la enfermedad. Se han demostrado no sólo vías de metilación anormal del ADN en el cerebro de personas con demencia (detectables incluso en fases preclínicas o de cambios patológicos), sino también efectos en la regulación de genes relacionados con la vía β -amiloide, efectos sobre plasticidad sináptica o aún efectos sobre interacciones de genes con factores ambientales.⁴⁰

En la actualidad, una investigación extensa evalúa la utilidad diagnóstica y la modulación terapéutica de intermediarios epigenéticos en EA.⁴¹

Recomendaciones

Prueba genética en EA

Aunque el diagnóstico definitivo de EA puede ser realizado únicamente por autopsia, la prueba genética puede ayudar al diagnóstico y al pronóstico, pese a las limitaciones impuestas por una falta de tratamiento, los costos, las consecuencias psicosociales y familiares y con las consideraciones éticas pertinentes que obligan a un consejo genético apropiado.^{34,42,43}

El consejo genético es el proceso de dar a pacientes y familiares la información sobre la naturaleza, herencia y consecuencias de los trastornos genéticos para ayudarlos a tomar decisiones médicas informadas y personales. La variabilidad en cambios fenotípicos, edad de inicio y evolución de la enfermedad no puede ser explicada de forma definitiva, ni predicha por la prueba genética.⁴⁴

En personas afectadas con EA

Prueba genética diagnóstica. Se recomienda realizar una historia familiar generacional (buena práctica médica). La presentación familiar de EA define a una enfermedad que afecta a más de un individuo (al menos dos de los individuos afectados son familiares de tercer grado o más cercanos). Una herencia autosómica dominante se caracteriza por una enfermedad que ocurre en al menos tres individuos en dos o más generaciones, donde dos de las personas afectadas deben ser familiares de primer grado del primero. Aunque diversos factores pueden influir en una historia familiar negativa, la falta de evidencia de una herencia autosómica dominante hace altamente improbable encontrar una mutación en los genes dominantes conocidos (*PSEN 1*, *APP* y *PSEN 2*).

La prueba genética para EA se recomienda solamente para EAITe con herencia autosómica dominante o en casos aislados con una historia familiar desconocida, por ejemplo, en personas adoptadas (buena práctica médica). Una

prueba negativa no excluye el diagnóstico clínico de EA. La prueba genética no cambiará el tratamiento. El tratamiento actual de la EA se centra en el manejo de los síntomas y no en el control de la enfermedad. Otras razones para la aplicación de la prueba genética pueden incluir: la confirmación de una causa genética o considerar a la persona afectada como candidata para propósitos de investigación. La prueba genética diagnóstica no debe ser practicada sin un consejo genético y sólo con el entendimiento y consentimiento informado del paciente y/o al menos de un familiar (buena práctica médica).

La prueba genética de APOE no confirmará el diagnóstico, ni dará mayor información significativa para establecer riesgos en los familiares. Tener un padre con EA confiere un riesgo en el tiempo de vida de 2.5 mayor que el no tener un padre afectado, independientemente del status de APOE.

En personas asintomáticas con un familiar afectado por EA

Prueba genética predictiva. La prueba genética predictiva para un gen autosómico dominante es una decisión personal. Una prueba predictiva no debe ser practicada en niños, debido a falta de beneficio médico y social.⁴⁵ Si la familia de un paciente con EA de inicio antes de los 60-65 años de edad desea conocer los riesgos genéticos, la prueba genética puede ser apropiada. Debido a la variabilidad de los genes implicados en la EA, una prueba predictiva sólo es de utilidad si previamente se conoce alguna mutación como causa de la enfermedad en la familia. Los familiares de primer grado de una persona afectada deben ser informados de la probabilidad de 50% de heredar la mutación y la enfermedad en el caso de una mutación patogénica identificada en el caso afectado. Las personas en riesgo deben tener consejo genético bajo protocolos multidisciplinarios (buena práctica médica).⁴⁶

No se recomienda la genotipificación de APOE para establecer riesgos predictivos debido a su baja sensibilidad y bajo valor predictivo, riesgos variables a través de los diferentes grupos étnicos, baja utilidad clínica y falta de un tratamiento definitivo.^{34,43} Sin embargo, la genotipificación de APOE para personas asintomáticas con una historia familiar de EAIta puede ser realizada en estudios de investigación.⁴⁷⁻⁴⁹

Demencia frontotemporal

La demencia frontotemporal (DFT) ocurre en 5-15% de todos los casos de demencia y es la segunda causa más común de demencia de inicio temprano, con una prevalencia de 10-30 por 100 mil personas entre los 45-65 años de edad.⁵⁰ La DFT presenta una variabilidad tanto en sus manifestaciones clínicas como en sus hallazgos de neuroimagen, características histopatológicas y genéticas en sus formas mendelianas.^{27,28,51,52}

Puede también existir una sobreposición entre la DFT, la enfermedad de neurona motora, el síndrome corticobasal (SCB) y la parálisis supranuclear progresiva (PSP). Hasta 50% de los afectados por una DFT tienen historia familiar positiva para demencia. Únicamente en 10-30% se demuestra transmisión autosómica dominante. La probabilidad de encontrar una mutación en pacientes con un solo familiar afectado es de 31% si la edad de inicio de la demencia en el familiar es antes de los 65 años de edad, comparado con 13% si el inicio es después de los 65 años (sólo 7% de los pacientes sin una historia familiar tuvieron alguna mutación).⁵³

Ochenta por ciento de los casos de DFT autosómica dominante están asociados con mutaciones en los genes *MAPT*, *GRN* y *C9orf72*. Las mutaciones en los genes *GRN* y *C9orf72* tienen baja penetrancia y también se han encontrado en casos aislados (1-5% y 4-21%, respectivamente). Las relacionadas con *MAPT* y *GRN* (ambos en el cromosoma 17q21) ocurren en 2-10% de todos los casos y en el 10-23% de los casos familiares.⁵⁴ El fenotipo clínico más común asociado con ambos genes es la variante conductual de DFT. Sin embargo, las mutaciones en el gen *GRN* pueden presentar un cuadro clínico variable, incluidas las manifestaciones de PSN y SCB. La expansión del hexanuclótido GGGGCC en el intrón 1 del gen *C9ORF72*, ocurre en el 12% de los casos de la variante conductual de DFT y en el 7-36% de casos con esclerosis lateral amiotrófica (ELA). Sesenta por ciento de los casos con la co-ocurrencia de DFT/ELA tienen una historia familiar de DFT y/o ELA, con un patrón autosómico

dominante en la mayoría de ellos.^{34,54,55} Del 20-40% de los casos con el fenotipo DFT/ELA son portadores de la expansión, lo cual aumenta 50% con una historia familiar positiva.⁵⁶ Sólo 8% de los casos de DFT con un solo familiar de primer grado afectado con demencia de inicio temprano está asociado con la expansión del hexanuclótido GGGGCC del gen *C9ORF72*.

Otras manifestaciones clínicas reportadas incluyen alteraciones de memoria, psicosis, parkinsonismo y signos cerebelosos.⁵¹ La mutación en el gen *C9ORF72* se ha relacionado con una frecuencia menor con la variante de afasia progresiva primaria de la DFT.⁵⁶ En menos del 1%, la DFT está asociada a mutaciones en otros genes que incluyen a *VCP*, *CHMP2B*, *TARDBP*, *FUS*, *DCTN1*, *UBQLN2* y *SQSTM1*.⁵² Los fenotipos son variables y algunos pueden también estar asociados con otro tipo de demencia.

Recomendaciones

Prueba genética en DFT

La información clínica, familiar y patológica debe ayudar a guiar la recomendación de una prueba genética en DFT y no ser recomendada de manera rutinaria (buena práctica clínica).^{34,54}

Una prueba genética para DFT se recomienda sólo para pacientes con historia familiar positiva (al menos un familiar de primer grado afectado) y edad temprana en el inicio de los síntomas (antes de los 65 años de edad). Un resultado negativo no excluye DFT.

La prueba genética no se recomienda para diferenciar entre EA y DFT. Muchos casos pueden ser portadores de algún tipo de proteinopatía, sin ser portadores de mutaciones conocidas.

En pacientes con el fenotipo complejo de DFT/ELA ± parkinsonismo, con herencia autosómica dominante o casos aislados, es apropiada y recomendable la prueba genética de detección de la expansión del hexanuclótido GGGGCC del gen *C9ORF72*. Para familiares adultos asintomáticos de pacientes confirmados genéticamente, la prueba con fines predictivos no es útil para pronosticar una edad de inicio, severidad, tipo de síntomas o forma de progresión de la enfermedad. Puede ser útil para tomar decisiones personales en relación con aspectos reproductivos, financieros o profesionales. Es altamente recomendable que se realice un consejo genético previo y posterior a la realización de una prueba genética, ya que el resultado de los resultados genéticos es diferente para cada miembro de una familia.

Otras causas de demencia de inicio temprano

Demencia vascular

Sus causas genéticas más comunes con herencia mendeliana son la arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL), así como la angiopatía cerebral amiloide familiar. En 96% de las personas afectadas con CADASIL, documentada o definida por biopsia se encuentran mutaciones en el gen *NOTCH3*.⁵⁷ Por su parte, la angiopatía amiloide cerebral está asociada con duplicaciones en el gen *APP*.³¹

Demencia con cuerpos de Lewy

Aunque es un subtipo de demencia de inicio tardío, puede iniciar en forma temprana. Es una enfermedad compleja en la que se ha demostrado un doble riesgo de la enfermedad para hermanos.⁵⁸

Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob familiar (fCJD)

Quince por ciento de la enfermedad por priones es causada por un defecto genético.⁵⁹ La enfermedad priónica genética presenta manifestaciones clínicas y patológicas que segregan en varios fenotipos, entre los que se incluye a la fCJD, como una demencia de inicio temprano y de progresión rápida, mioclonías y ataxia, con una herencia autosómica dominante. Casos tardíos también han sido reportados. Está asociada con varias mutaciones patogénicas en el gen *PRNP*.

El hijo de un paciente confirmado genéticamente tiene una probabilidad de 50% de heredar la mutación. Sin embargo, no sólo la penetrancia es incompleta para algunas mutaciones, sino que también han sido reportados mosaicismos somáticos y mutaciones espontáneas, de tal manera que una persona puede estar afectada aun con padres no afectados.⁶⁰ El miembro familiar afectado debe ser confirmado de tener una mutación patogénica. La prueba genética en los miembros familiares asintomáticos puede ser apropiada previo consejo genético. El estatus de riesgo tiene implicaciones en salud pública por su restricción a ser donadores de sangre u órganos.

Demencia asociada a otras enfermedades

La demencia puede ser parte del fenotipo de otras enfermedades neurológicas neurodegenerativas comunes (enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson) y raras como la atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana y metabólicas como síndrome de Sanfilippo, enfermedad de Niemann-Pick tipo C, lipofuscinosis neuronal ceroida del adulto, entre otras. Se han propuesto algoritmos (*Figuras 1 y 2*) para la elección de una prueba genética en demencia degenerativa,^{27,34,54,61} de los cuales deriva la recomendación actual.

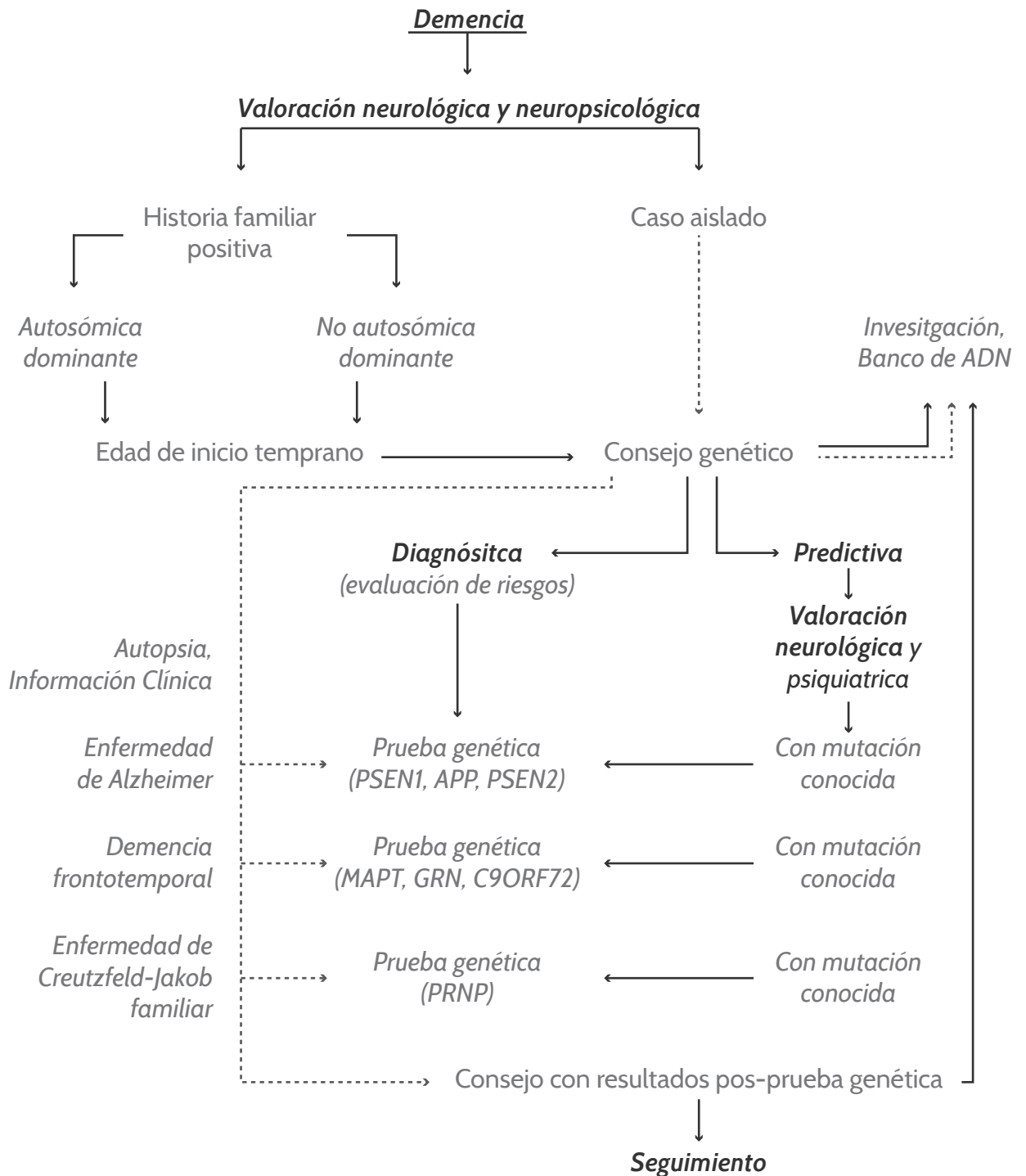


Figura 2. Algoritmo para prueba genética en demencia

Estrategias de prevención en demencia

Los estudios epidemiológicos tienen una importancia fundamental en la demencia, ya que nos ayudan a identificar diversos factores de riesgo potencialmente modificables. Los principales factores de riesgo asociados al deterioro cognitivo y demencia son: edad, factores cardiovasculares, modificadores del estilo de vida, nutrición y dieta, drogas recreacionales, alcohol, cigarro, exposición a toxinas, sueño, nivel educativo, reemplazo hormonal, depresión y síndrome de riesgo cognitivo motor.

Edad

En la actualidad sigue siendo un factor importante para demencia, en particular la enfermedad de Alzheimer. La incidencia incrementa al doble por cada 10 años posterior a los 60 años. Se sabe que la prevalencia incrementa de 1-2% a los 65 años, de 10 a 15% a los 80 años y hasta un 40% hasta los 90 años.^{22,62,63}

Factores cardiovasculares

Un estudio realizado en México en 8,874 adultos mayores de 60 años, en el cual se describen las condiciones de salud y el estado funcional de los adultos mayores mexicanos documentaron que los principales padecimientos son hipertensión, diabetes e hipercolesterolemia. Los indicadores de salud mental fueron de 17.6% para síntomas depresivos, 7.3% deterioro cognitivo y 7.9% demencia.⁶⁴

Diversos factores de riesgo cardiovascular han demostrado una fuerte relación con el deterioro cognitivo, incluidas hiperlipidemia, hipertensión y diabetes. Existen estudios que documentan la asociación entre síndrome metabólico y deterioro cognitivo.⁶⁵ Asimismo, estudios de cohorte han documentado la relación entre altos niveles de colesterol y el incremento en el riesgo de demencia.⁶⁶ Niveles altos de colesterol pueden incrementar la producción y agregación de β -amiloide mediante el incremento de la activación

enzimática en la vía amiloidogénica. De igual forma, interfiere en las interacciones del péptido con la membrana celular.^{66,67}

Hoy en día no contamos con estudios controlados y aleatorizados en los que se demuestren los beneficios del uso de terapia con estatinas. Incluso la FDA en Estados Unidos agregó efectos secundarios en la leyenda del fármaco “*pérdida de la memoria, deterioro cognitivo*”, lo cual pone en duda su administración.

Por lo que se refiere a la hipertensión arterial (TA), en estudios observacionales se documenta que en pacientes con evento vascular cerebral, disminuir la TA baja el riesgo de presentar demencia vascular (clase 1, Nivel A). De igual forma, existe suficiente evidencia en adultos jóvenes acerca de que al disminuir TA, el riesgo de demencia baja (Clase 1 Nivel B). Disminuir la TA en pacientes mayores de 60 aún se encuentra en discusión, ya que existen estudios en los que se indica que la hipotensión en etapas tardías de la vida incrementa el riesgo de demencia debido a los efectos de flujo cerebral.⁶⁸

SPRINT (*Systolic Blood Pressure Intervention Trial*), un estudio multicéntrico realizado en Estados Unidos y Puerto Rico, en el cual analizan si la presión arterial en adultos mayores reduce el riesgo de deterioro cognitivo. Incluyó a más de nueve mil pacientes >55 años con TAS \geq 130mmHg + un factor de riesgo cardiovascular, en el cual asignaron TA sistólica menor de 120 mmHg y menor 140 mmHg como objetivo; se realizará seguimiento hasta 2018.

La asociación entre obesidad y el incremento de riesgo de desarrollar demencia puede explicarse mediante el papel que tiene la obesidad como marcador de daño vascular e inflamación, ya que el tejido adiposo secreta proteínas inflamatorias como leptinas, las cuales pueden afectar la neurodegeneración.⁶⁹

El incremento en el riesgo de deterioro cognitivo y diabetes posiblemente sean secundarios a diversos mecanismos, como la disfunción en la cascada de señalización de la insulina necesaria para la función cerebral, el incremento y acumulación de productos de glicación y la interferencia con la eliminación β -amiloide. El nivel de glucosa ideal es incierto, ya que se ha demostrado asociación tanto en hiperglucemia como en hipoglucemia.⁷⁰ Existe un estudio en el cual se asocia el incremento de los niveles elevados de glucosa con la atrofia del hipocampo, lo cual es una característica encontrada en la enfermedad de Alzheimer.⁷¹

Otra condición clínica que también se ha relacionado con la demencia, aunque de forma inconsistente, es la fibrilación auricular. El metanálisis de Santangeli y colaboradores lo confirma. En el documentan incremento para desarrollar deterioro cognitivo, aunque hay una gran heterogeneidad en los resultados, quizás sea prudente realizar detecciones oportunas (Clase 2 Nivel C).^{72,73}

Modificadores de estilo de vida

La actividad física puede reducir el riesgo de demencia porque incrementa la saturación de oxígeno y neurogénesis, lo cual resulta en una disminución en los factores de riesgo vasculares.⁷⁴ En un metanálisis con estudios prospectivos, se analizaron adultos mayores sin diagnóstico de demencia, que fueron sometidos a ejercicio físico. Estos pacientes presentaron protección ante deterioro cognitivo, comparado con los sujetos controles quienes no fueron sometidos actividad física (Clase 1 Nivel B).^{75,76}

Nutrición y dieta

Existe poca evidencia epidemiológica en la cual se logre encontrar asociación; sin embargo, hay artículos publicados en los cuales se han investigado nutrientes, vitaminas, antioxidantes y ácidos grasos. Hay también estudios en los que se examinan los efectos de suplementos vitamínicos, particularmente el realizado con suplemento de ácido fólico en adultos mayores en los que no se encontró deterioro cognitivo, ni beneficios significativos en la función cognitiva.⁷⁷

De igual forma, se llevaron a cabo estudios en la línea de antioxidantes y se suplementó con vitaminas E y C; los resultados tampoco mostraron protección total.⁷⁸ Varios estudios incluso han demostrado la ineficacia de Ginkgo biloba (Clase 1 Nivel B).

Por lo contrario, un metanálisis de ácidos grasos reporta mejoría en dominios específicos, memoria a corto plazo y velocidad de procesamiento en pacientes con deterioro cognitivo leve.^{79,80} Un estudio de cohorte demuestra un riesgo bajo de deterioro cognitivo leve y la enfermedad de Alzheimer mediante la dieta mediterránea, rica en antioxidantes y ácidos grasos omega-3.⁸¹ La evidencia sobre el uso de Ginkgo biloba, omega 3, té verde, cúrcuma, vino tinto y la dieta del Mediterráneo para retrasar la DEA es insuficiente (Clase 1 Nivel B).^{82,83}

Si bien en la actualidad hay un gran controversia entre los niveles de vitamina D y la asociación con deterioro cognitivo. En el 2014 Littlejohns et al., realizaron un estudio prospectivo, donde demostraron la asociación entre la deficiencia de vitamina D y el riesgo de desarrollar algún tipo de demencia y/o enfermedad de Alzheimer. Los autores concluyen un punto de corte de 25-hidroxicolecalciferol en suero de 50 nmol/L (para mayor detalle, véase el apartado de nutrición en el paciente con demencias).⁸⁴

Drogas recreacionales

Hoy en día es difícil encontrar los efectos a largo plazo de cada droga, sobre todo si presentan o no un deterioro cognitivo. Existen diversos factores que pueden influenciar los resultados epidemiológicos y clínicos debido a que, por lo general, las personas que consumen drogas cursan con comorbilidades como trastornos psiquiátricos, uso de poli-sustancias, modificaciones de la droga en la calle, sobredosis previa al estudio y falta de información del neuro-comportamiento previo al inicio de las drogas (*Tabla 9*).

Opioides
Psicoestimulantes
Cannabis/marihuana
Sedentes/hipnóticos
Alucinógenos
Inhalantes
Anticolinérgicos
Alcohol
Tabaco
Fenciclidina

Tabla 9. Categorías de drogas recreacionales

Mariguana

La información acerca del uso de cannabis y deterioro cognitivo a largo plazo ha causado controversia por décadas. En 2003, un metanálisis, en el que se incluyeron a más de 600 usuarios de cannabis, no encontró evidencia significativa en efectos neurocognitivos a largo plazo; sin embargo, estos son resultados de un estudio epidemiológico.⁸⁵

En un estudio realizado en Nueva Zelanda, 1,037 individuos fueron observados desde el nacimiento hasta los 38 años de edad. Los resultados indicaron que el uso persistente de cannabis se asocia con un deterioro neuropsicológico. El deterioro fue mayor en pacientes que iniciaron el uso de cannabis durante la adolescencia. A todos los participantes se les aplicaron pruebas neuropsicológicas a los 13 años, previo al uso de cannabis y a los 38 años.⁸⁶

Otro estudio multicéntrico retrospectivo realizado en los Estados Unidos (1997-2000) evaluó a los consumidores de cannabis. Se les aplicaron pruebas neuropsicológicas para valorar memoria y función ejecutiva. Se concluyó que el uso a largo plazo de cannabis muestra un deterioro en la memoria y la atención, lo cual empeora con el paso de los años y el uso regular de dicha droga.⁸⁶

Los estudios de imagen también han proporcionado resultados relativos al consumo de cannabinoides. La neuroimagen, por ejemplo, ha demostrado (mediante el uso de la resonancia magnética) disminución en el volumen del hipocampo y amígdala, los cuales son sitios ricos en receptores cannabinoides.

Otro estudio de imagen, en el cual se usó resonancia magnética con tensor de difusión y tractografía, demostró alteraciones microestructurales en las vías axonales en los pacientes con consumo crónico de cannabis. Por lo tanto, este estudio evidencia que el uso de cannabis, específicamente durante la infancia y la adolescencia, daña estructuralmente al cerebro.⁸⁷

Opioides

Existen pocos estudios que valoren el deterioro cognitivo y la alteración cognitiva a largo plazo. En estudios de neuroimagen estructural y funcional se ha documentado reducción en la sustancia gris y disminución en la materia blanca en la anisotropía fraccional en los consumidores de heroína.⁸⁸ Lo mismo ocurre con los patrones de conectividad anormal en usuarios de heroína y de opioides prescritos como oxicodona.^{89,90}

Psicoestimulantes

Dentro de este grupo podemos incluir los siguientes agentes principales: cocaína, metanfetamina, N-metil-3,4-metilendioxi-anfetamina “MDMA”, sustancia conocida popularmente como “éxtasis”. En modelos animales el uso crónico de anfetamina causa daño en las terminales nerviosas dopaminérgicas. El uso crónico de metanfetamina daña las terminales nerviosas dopaminérgicas y serotoninérgicas. El uso crónico de MDMA deteriora de forma selectiva la vía serotoninérgica. La cocaína no afecta la terminales nerviosas, pero se ha descrito deterioro cognitivo. Mediante la resonancia magnética se ha documentado en animales y humanos cambios en las estructuras límbicas.⁹¹⁻⁹⁴

En un estudio que incluyó voluntarios que nunca habían usado MDMA que en un futuro estaban inclinados a probar dicha droga, se les realizaron

estudios psicológicos y de imagen. Los pacientes que consumieron la droga demostraron deterioro cognitivo y alteraciones estructurales en la resonancia magnética con tensor de difusión.^{95,96} De igual forma, pacientes que consumen MDMA cuentan con un factor de riesgo para desarrollar apnea de sueño. Por lo que no se sabe si la apnea de sueño puede contribuir a un deterioro cognitivo.⁹⁷

Alucinógenos

Como otros agentes ergóticos, el LSD es vasoconstrictor, por lo cual se ha descrito enfermedad vascular cerebral en usuarios jóvenes sin factores de riesgo. Así, esto podría contribuir a un deterioro cognitivo vascular.

Hay reportes que describen a los consumidores con LSD con alteraciones en la memoria y depresión; sin embargo, no es posible establecer una causalidad directa.

Alcohol y cigarro

Ambos incrementan de forma significativa el riesgo de demencia. El tabaquismo incrementa la inflamación y el estrés oxidativo. Metanálisis demuestran mayor riesgo de deterioro cognitivo, comparado con no fumadores.⁹⁸ A diferencia del cigarro, el alcohol en dosis moderadas puede disminuir el riesgo de demencia, pero niveles altos se asocian con deterioro cognitivo.⁹⁹

Exposición a toxinas

Se ha encontrado un incremento en la incidencia de desarrollar demencia en un estudio de cohorte en órganos fosforados y pesticidas organoclorados expuestos a toxinas. Ejemplo de ello es el estudio realizado en Francia que incluyó a 600 trabajadores vinícolas a los cuales se les realizaron estudios neuropsicológicos y cuyos resultados indicaron alteraciones cognitivas.¹⁰⁰

Sueño

Estudios prospectivos realizados en adultos mayores demostraron que un trastorno del sueño relacionado con la respiración se asoció a un incremento de demencia.¹⁰¹ De modo que la

alteración del ciclo circadiano se asocia con un incremento del riesgo de demencia.¹⁰²

Educación

Niveles altos de educación se asocian con un menor riesgo de enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, cuando algún sujeto con nivel de educación alta la desarrolla, presenta un deterioro cognitivo aún más rápido.¹⁰³

Estrógenos

El papel del remplazo hormonal en la cognición es debatible. Si bien el estrógeno previamente se consideró un factor protector (con base en estudios epidemiológicos), en algunos estudios se ha demostrado que los estrógenos no proporcionan beneficio alguno; por lo contrario, incrementan el riesgo de demencia en un grupo de pacientes con bajos factores de riesgo. En consecuencia, los estrógenos no pueden ser recomendados como terapia preventiva, basada en la evidencia actual.¹⁰⁴⁻¹⁰⁶

Depresión

Múltiples estudios demuestran que antecedentes de depresión pueden ser un factor para desarrollar demencia. En un metanálisis se incluyeron 23 estudios de cohorte, de pacientes de edad avanzada con depresión, en el cual se documentó el incremento en las probabilidades de desarrollar cualquier tipo de demencia.¹⁰⁷

Síndrome de riesgo cognitivo motor

Los trastornos de la marcha de han identificado como factores de riesgo para demencia, pero no **Alzheimer**. Un estudio demostró que pacientes con trastornos de la marcha presentaron mayor riesgo de desarrollar demencia, comparado con grupo control. El riesgo no se incrementó para demencias tipo Alzheimer.¹⁰⁸

Deterioro cognitivo leve. Se refiere al estado clínico en el cual los pacientes presentan un déficit cognitivo en al menos uno de los dominios. Sin embargo, se resalta el déficit de la memoria de forma aislada. De modo que esto no cumple criterios

para demencia. Del 10 al 15% anual progresan a demencia, específicamente a enfermedad de Alzheimer.¹⁰⁹

Trauma cráneocefálico. Historia de un trauma cráneocefálico, con pérdida del estado de conciencia por 30 minutos o más, se ha asociado con incremento en el riesgo de padecer enfermedad de Alzheimer. Se ha sugerido una relación causal ante la presencia de amiloide en el cerebro poco después del traumatismo.¹¹⁰

Pruebas neuropsicológicas

Se estima que en la actualidad más de 24 millones de personas en el mundo padecen demencia, cifra que previsiblemente se duplicará cada 20 años hasta superar los 80 millones en el año 2040.¹¹¹ El factor de riesgo más importante para padecer demencia es la edad, ya que se ha visto que a partir de los 65 años de edad, el riesgo de padecer la enfermedad se duplica cada cinco años. En general, se acepta que la prevalencia en personas mayores de 65 años de edad es del 5%.

La enfermedad de Alzheimer es la causa más frecuente de demencia; representa del 50 al 75% de todos los casos. Otras causas frecuentes son la demencia vascular (ya sea sola o en combinación con enfermedad de Alzheimer, 10 a 20% de los casos), la demencia con cuerpos de Lewy (del 10 a 15%) y la demencia frontotemporal (del 5 al 15%).

Hasta el momento, no existen pruebas de laboratorio o imagen definitivas para el diagnóstico de demencia o de los desórdenes que causan demencia, incluida la enfermedad de Alzheimer. La evaluación depende de una cuidadosa historia clínica realizada mediante una entrevista tanto al paciente como a un informante confiable (de preferencia a un familiar), además de realizar un examen físico y neurológico completo con pruebas cuidadosas del estado mental, así como del conocimiento y adecuada aplicación de los criterios diagnósticos para los diferentes tipos de demencia, mismos que deben tener una alta confiabilidad y validez.

Los criterios diagnósticos de demencia incluyen: pérdida de memoria y uno o más de las siguientes

habilidades cognitivas: afasia, apraxia, agnosia o fallas en la función ejecutiva. Igualmente, debe considerarse una pérdida sustancial en la función social u ocupacional (una declinación evidente de un nivel de función previo), y que dichas alteraciones no ocurran durante el curso de delirio.^{112,113}

Pruebas neuropsicológicas. Desde hace más de tres décadas, ha aparecido una gran cantidad de instrumentos para valorar las demencias. El objetivo de estas pruebas es encontrar una lo suficientemente sensible para detectar demencia de forma precoz. Dichas pruebas pueden, de manera general, englobarse en instrumentos de cribaje, baterías neuropsicológicas y pruebas para valorar de manera específica las diferentes capacidades cognitivas.

Dentro de las pruebas de cribaje tenemos al *Mini Mental State Examination* (MMSE),¹¹⁴ la prueba de concentración de memoria de Blessed,¹¹⁵ el *Short Portable Mental Status Questionnaire* (SPMSQ), la Escala de Demencia de Hachinski y la *Dementia Behavioral Disorder Scale* (DBDS), que también son recomendadas para detectar y seguir el deterioro cognitivo.^{115,116}

Pese a que han pasado 33 años desde su publicación, en la actualidad, el MMSE es una prueba que se sigue utilizando debido, principalmente, a su rapidez y facilidad de aplicación, así como por estar validada en diferentes idiomas. Se ha observado que los pacientes con pérdida de dos o más dominios cognitivos, típicamente tienen un MMSE de menos de 24 (la máxima puntuación es 30 y la mínima es 0, entre más baja sea la puntuación, eso indica mayor deterioro mental).

No obstante, el MMSE tiene sensibilidad y especificidad limitada, además de importantes efectos de techo y suelo por ser todas las tareas bastante similares. En otras palabras, mientras que en los estadios iniciales suelen encontrarse puntuaciones excesivamente altas –efecto techo, aun cuando el paciente presenta algún deterioro cognitivo– cuando las capacidades disminuyen se obtienen puntuaciones mucho más bajas de lo que corresponde (efecto suelo). Además, culturalmente

está sesgada, ya que es poco sensible en los sujetos que tienen niveles educativos altos o bajos.

Dentro de las baterías neuropsicológicas encontramos la de preguntas sobre orientación temporal, espacial y personal, el Test del reloj, el Test de vocabulario de Boston, las Tareas de fluidez verbal TAVEC, la figura compleja de Rey, el test de apraxia, las subpruebas de símbolos y figuras incompletas, vocabularios, semejanzas, sucesión de letras y números del WAIS-IV, así como el Test de clasificación de tarjetas de Wisconsin (WCST).

Para valorar las capacidades cognitivas específicas tenemos el test de Benton que valora orientación temporal. Con la escala de memoria de Wechsler (WAIS) se valora atención y memoria; para comunicación y lenguaje se utilizan la prueba de vocabulario de Boston, la Token Test o la Prueba de capacidades comunicativas en la vida diaria (CADL); para valorar las habilidades motoras y praxias tenemos al *Finger Tapping Test* o las tareas de control motor del Diagnóstico neuropsicológico de adultos de Luria o la mencionada prueba de figura compleja de Rey-Osterrieth. Para el pensamiento y razonamiento la más utilizada es la ya mencionada prueba de WAIS.

Si se quieren valorar las funciones ejecutivas, se utilizan las Tareas de fluidez verbal y no verbal, Test de las torres (Londres, Toronto, Hanói), además del ya mencionado Test de clasificación de Tarjetas de Wisconsin.

También se deben realizar pruebas para detectar o descartar depresión, las más utilizadas son la escala de Beck, la escala de Hamilton y la escala de depresión geriátrica de Yesavage.

Como se puede apreciar, existe una gran cantidad de pruebas que han demostrado su utilidad como auxiliar en el estudio y como apoyo diagnóstico del paciente con demencia. Muchas de ellas requieren de mucho tiempo para su correcta aplicación, además de que la mayoría sólo explora algunas funciones cognitivas (se requiere de la aplicación de diversas pruebas para poder llegar a corroborar que existe un deterioro cognitivo).

El médico (especialista o no), por lo general no cuenta con suficiente tiempo y en ocasiones tampoco con el conocimiento adecuado para poder aplicar las pruebas mencionadas. Comúnmente, estas pruebas son realizadas por los neuropsicólogos; sin embargo, en muchos países estos especialistas (sobre todo en los subdesarrollados como el nuestro) no son suficientes, y los que existen se encuentran ubicados en las grandes ciudades. Ello dificulta que las diferentes pruebas señaladas sean aplicadas en la totalidad de los pacientes. Por tal motivo, se han diseñado nuevas pruebas que cubran más áreas de exploración de la función cognitiva, que tengan buena sensibilidad y especificidad, y que ayuden a diferenciar los diferentes tipos de demencia, sobre todo, dentro de las neurodegenerativas. Dichas pruebas también puedan aplicarse fácilmente y en un período de tiempo razonable. Entre las pruebas que se han diseñado en los últimos años y que cumplen con los requisitos señalados se encuentran el *Addenbrooke's cognitive examination* (ACE)¹¹⁷⁻¹²⁰ o la *Memory Impairment Screen* (MIS).^{121,122}

El Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE) es una batería breve, de 15-20 minutos de duración, desarrollada y validada en inglés por Mathuranath, et al.,¹¹⁷ para detectar demencia. Estos autores proponen un coeficiente denominado VLOM, que se obtiene del ACE: (fluidez verbal + lenguaje) / (orientación + recuerdo diferido), y es de utilidad para diferenciar la demencia tipo Alzheimer (DTA) de la demencia frontotemporal (DFT). Recientemente, Bier, et al.,¹¹⁸ han confirmado la utilidad de la versión del ACE en francés para detectar demencia. No obstante, en este estudio el cociente VLOM no mostró utilidad para diferenciar la DTA de la DFT. Dicha prueba ya ha sido validada en español y se ha demostrado su utilidad para diferenciar entre DTA y DFT en un estudio realizado por Sarasola y cols.¹¹⁹ Esta prueba ha demostrado utilidad para diferenciar a pacientes con DTA, DFT y la pseudodemencia por depresión.¹²⁰

El ACE evalúa seis dominios cognitivos. La puntuación máxima obtenible es 100: orientación (10 puntos), atención (8 puntos), memoria (35 puntos), fluencia verbal (14 puntos), lenguaje (28 puntos) y habilidades visuoespaciales (5 puntos). A

su vez, permite calcular los 30 puntos del MMSE, ya que se incluyen en el cuestionario. Si comparamos ambas pruebas, mientras el MMSE asigna 3/30 puntos a la función memoria, el ACE le asigna 35/100, lo que permite evaluar el aprendizaje serial.

También agrega el examen de la fluencia verbal y amplía el del lenguaje: suma 10 objetos más a la prueba de denominación, evalúa así más profundamente la lectura de palabras e incluye una prueba de comprensión más exigente. Con respecto a las funciones visuoespaciales, además de los pentágonos cruzados del MMSE, se pide al paciente el dibujo de un cubo y de un reloj. En la traducción al español se adaptó la prueba de aprendizaje y recuerdo del nombre y la dirección, y se mantuvo el número de palabras utilizadas. En la prueba de memoria semántica se realizó una adaptación cultural, y tanto en la repetición de palabras y frases como en la lectura de vocablos regulares e irregulares, se consideró el tamaño y la frecuencia de uso de las palabras y frases (9 puntos).

Como se puede apreciar, esta prueba de ACE combina diversas valoraciones tanto de cribaje, como de funciones cognitivas específicas, así como de algunas pruebas neuropsicológicas, lo que la hace completa y que como se mencionó anteriormente, se aplica fácilmente en un período de tiempo relativamente corto. Puede ser realizada tanto por médicos o psicólogos, aún sin especialidad, debido a que es una prueba fácil de aplicar, valorar y tiene buena sensibilidad y especificidad.

El Memory Impairment Screen (MIS) de Buschke es un test de cribado de aplicación fácil y rápida (3-4 minutos) que evalúa la memoria verbal a corto plazo. En una primera fase, el sujeto aprende cuatro palabras escritas que lee en voz alta y que, posteriormente, se asocian a cuatro categorías diferentes. Tras una distracción no estructurada de 2-3 minutos se realiza el recuerdo libre y se ofrecen como claves semánticas el nombre de las categorías no recordadas. A diferencia de la pérdida de memoria, relacionada con la edad, la memoria en sujetos con demencia de tipo Alzheimer (DTA) no mejora con claves. Al emplear claves semánticas se mejora la especificidad del aprendizaje de

palabras que ya se proponen en otros tests como el MMSE. Los ítems recordados libremente reciben 2 puntos, y 1 punto los recordados tras la clave; se abarca un recorrido de 0 a 8 puntos. En una muestra de 483 sujetos estadounidenses, el MIS obtuvo una sensibilidad para la demencia de 80% y una especificidad de 96% para el punto de corte 4. El MIS intenta superar los problemas de falsos negativos de los tests de memoria breves convencionales.^{121,122} Sin embargo, como ya se mencionó, sólo es de cribado.

Es importante señalar que el diagnóstico de una enfermedad neurológica no podrá nunca basarse sólo en el resultado de un test o evaluación neuropsicológica, por muy amplia que ésta sea. No obstante, la realización de dichas pruebas neuropsicológicas son necesarias para poder establecer si el paciente tiene o no demencia.

Tomando en cuenta lo señalado en el texto, se recomienda que cuando se tenga un paciente que acuda a consulta por deterioro cognitivo, inicialmente se realice la prueba de MMSE, de acuerdo con los resultados obtenidos; si el paciente es de un nivel educacional alto, será conveniente realizar una prueba más elaborada como el ACE.

La ACE (*véase anexo 1*) es la que se recomienda en prácticamente todos los pacientes, ya sea de nivel educacional alto o bajo. Esta prueba se ha validado en ambos grupos de pacientes, y se ha considerado la puntuación de 86 como punto de corte en pacientes con un nivel de educación alto (más de 14 años de estudio)¹¹⁹ y de 68 en paciente con escolaridad baja (menos de 14 años de estudio)¹²³ reportando en ambos estudios una gran sensibilidad y especificidad, es importante señalar que por debajo de estos puntajes se considera que el paciente es portador de demencia.

Demencia lobar frontotemporal

Las demencias frontotemporales incluyen un espectro de enfermedades genética y molecularmente heterogéneas, caracterizadas morfológicamente por atrofia frontal y temporal. Clínicamente se manifiestan por afectación de la conducta, cognición y del lenguaje. Algunos de los pacientes pueden tener además manifestaciones motoras.

Antecedentes históricos

Tradicionalmente, la demencia frontotemporal se conoció como demencia por cuerpos de Pick, cuerpos de inclusión característicos de esta demencia descrita por Arnold Pick. Estas inclusiones fueron referidas por Alois Alzheimer en 1911, actualmente se reconoce que el espectro de padecimientos caracterizados por atrofia frontal y temporal es mucho más amplio que el considerado inicialmente.

Con el advenimiento de los estudios de imagen de la década de los setenta, se ha hecho ya la correlación anatómica con la clínica. Los criterios diagnósticos más utilizados en la actualidad son:

- Criterios de “Lund-Manchester” (1994) que incluyen la suma de tres constelaciones de manifestaciones:
 1. Síntomas conductuales: pérdida de la capacidad de introspección, del tacto social, desinhibición, hipersexualidad, hiperoralidad, conducta estereotípica o perseverante y comportamiento utilizador.
 2. Síntomas afectivos: cambio en la personalidad, pérdida de la introspección, imposibilidad de enjuiciar, pérdida del tacto social, desinhibición, jocosidad inapropiada, hiperoralidad, cambios en hábitos en la dieta, obstinación, inflexibilidad, apatía, embotamiento emocional, pérdida de la espontaneidad, despreocupación e indiferencia emocional, descuido en el aseo y en la higiene.
 3. Alteraciones del lenguaje: Neary y colaboradores (1998) realizaron un consenso para mejorar el reconocimiento clínico y los criterios diagnósticos en las

formas de presentación de la demencia fronto-temporal.^{124,125}

Epidemiología

La prevalencia de la enfermedad se ha calculado de la siguiente manera:¹²⁶

- Entre 2/100 000 a 31/100 000.
- Varía por población y grupo de edad (45-64 años).
- Incidencia: 2.2 (40-49a), 3.3 (50-59a), 8.9/100,000 en Rochester (2004).
- La relación hombre:mujer muestra una ligera preponderancia para el hombre: 4:1, 1:1, 1:3 en Europa y Estados Unidos de América. Desafortunadamente no hay estudios en México.

Las manifestaciones de la enfermedad suelen durar entre 6 a 11 años, después de iniciada la sintomatología y generalmente la muerte llega 3 a 4 años, después del diagnóstico.

Factores genéticos

La etiología de la demencia fronto-temporal no está totalmente dilucidada, pero se piensa que como en el resto de las enfermedades neurodegenerativas debe contribuir tanto la carga genética como el ambiente que puede provocar finalmente cambios epigenéticos que modifiquen la expresión proteica de la célula. La forma familiar de la demencia fronto-temporal debe corresponder aproximadamente al 5-10% del total de los casos familiares, de ellos 30-50% son recesivos, y posiblemente el resto sea autosómico dominante. Los reconocidos como más importantes hasta ahora son variante en los genes:

- a) Progranulina (GRN), (17q21.32).
- b) Proteína tau asociada a microtúbulo (MAPT), (17q21.32): FTD con parkinsonismo.
- c) Proteína contenedora de valosina (VCP), (9p13.3).
- d) Proteína 2B modificante de cromatina (CHMP2B).
- e) C9ORF72 (9p21.2) asociado a forma familiar FTD-MND.

División molecular y neuropatología

La demencia frontotemporal está caracterizada, como todas las enfermedades neurodegenerativas, por el depósito anormal de proteínas plegadas anormalmente que terminan modificando la funcionalidad del tejido nervioso al provocar la pérdida neuronal progresivamente. Las demencias fronto-temporales pueden tener diferentes posibilidades de afección en cuanto a la expresión de proteínas anormales: **a)** tau (cuerpos de inclusión de Pick), **b)** TDP-43, **c)** FUS. El cuadro clínico en realidad se asocia con estructuras afectadas dentro del sistema nervioso central, aunque el cuadro suele variar clínicamente. Comúnmente existe relación con las estructuras anatómicamente afectadas. En la patología veremos pérdida neuronal, astrocitosis, depósitos de proteína tau hiperfosforilada (DLFT-tau), ubiquitina (DLFT-U) y la proteína con respuesta transactiva a la proteína 43 de unión al ADN TAR (DLFT-TDP43). Algunos casos se asocian, además, a inclusiones de la proteína que se fusiona al sarcoma (DLFT-FUS); en general se les ha denominado proteinopatías asociadas al sistema proteosomal de la ubiquitina (DLFT-UPS).

Los sitios anatómicos afectados son la región frontal anterior, ínsula y regiones temporales. A diferencia de la enfermedad de Alzheimer en donde las regiones posteriores se afectan tempranamente, en ésta generalmente están largo tiempo preservadas. En muchas ocasiones, se sobrepone clínicamente la demencia frontotemporal a otras taupatías como la parálisis supranuclear progresiva (PSP) y a la degeneración corticobasal (DCB). En la primera suele haber mayor afección del tallo cerebral, especialmente a nivel mesencefálico y, en la segunda, una degeneración asimétrica que afecta la corteza fronto-temporal y los núcleos, lo cual resulta en manifestaciones asimétricas (la extremidad alienígena o desconocida). También se puede asociar a la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA), en donde hay una asociación reconocida entre la demencia frontotemporal con la enfermedad de la motoneurona.^{13,50}

Presentaciones clínicas

Se reconocen dos principales formas de la demencia fronto-temporal:

- a)** Variante conductual (bvFTD), caracterizada por cambios progresivos en ejecución (apraxia ideomotoria), conducta (principalmente desinhibición), alteraciones de personalidad, pérdida de la cognición, con alteraciones en el comportamiento social. Muchos pacientes son diagnosticados inicialmente como deprimidos; pierden la capacidad de la introspección, pueden encontrarse apáticos, sobre-reaccionan a determinados eventos y con una conducta compulsiva. Pueden tener tendencias adictivas al alcohol y otras drogas.¹²⁷
- b)** Afasias progresivas (APP), que a su vez podemos subdividir en tres principales condiciones clínicas:
 - 1.** Demencia semántica en la que predomina la pérdida de la capacidad de comprender las estructuras lógico-gramaticales; el paciente no entiende las oraciones ni su significado, aunque conversa adecuadamente, tiende a olvidar las palabras.
 - 2.** Afasia logopéica, es decir, lenguaje espontáneo lentificado, con pausas generalmente por no encontrar nombres, aunque al menos inicialmente conserva la articulación y la prosodia.
 - 3.** Afasia no fluente: apraxia del lenguaje (generalmente patología tau: DFT, PSP, DCB, TDP43). Los pacientes no encuentran las palabras para hablar, no comprenden lo que se les dice, si la afección es izquierda puede presentarse una mano alienígena (no reconocida como propia) con o sin distonía.

Generalmente, en estos pacientes la memoria episódica se pierde, aunque en forma menos severa que en los pacientes con enfermedad de Alzheimer. Suelen empezar a no entender las palabras (especialmente cuando el daño predomina en región temporal izquierda), no reconocen la voz ni la cara de las personas, tienen profundos problemas para nombrar objetos, en ocasiones aunque se les ayude y repitan la palabra no logran asociarla. Si el lado derecho está más afectado suele haber mayor

cambio en la personalidad; el individuo se hace frío y distante, hay pérdida de la empatía.^{128,129}

Valoración clínica

Las manifestaciones clínicas nos permiten sumar a los síntomas típicos de cambios en conducta (variante conductual) principalmente desinhibición, alteraciones en control de impulsos, conducta obsesiva, tendencia adictiva, etc. Asimismo, alteraciones en el lenguaje (APP) con alguna de las tres siguientes posibilidades: pérdida de la capacidad gramatical, falta de espontaneidad y lentitud o la pérdida de la fluencia en el lenguaje. Si se asocia a parkinsonismo y pérdida de la mirada vertical (PSP) y si se asocia a una mano alienígena y distónica (DCB). Si el cuadro se presenta con manifestaciones de afección de motoneurona superior o inferior (ELA).

Exámenes complementarios

Numerosos son los exámenes que complementarán el diagnóstico. A continuación presentamos los más útiles:

- La neuroimagen (es obligada). La IRM nos permite distinguir la atrofia fronto-temporal y no posterior. La asimetría temporal y nuclear en la DCB, el signo del colibrí o del pingüino panzón en la PSP donde se suele ver también atrofia mesencefálica y disminución del pedúnculo cerebeloso superior. Por ser la enfermedad de la motoneurona, convendrá tener también imagen de la columna vertebral para conformar un diagnóstico de exclusión ante la posibilidad de ELA. Una vez realizado el estudio no es necesario repetirlo. Salvo que otra indicación clínica apareciese.
- La prueba hipoperfusión/hipometabolismo SPECT/PET nos puede mostrar la afección fronto-temporal en este estudio funcional.
- El estudio de imagen amiloide: Pittsburgh Compound B PET tiene una sensibilidad de 85% y una especificidad de 90% para distinguir EA vs. DFT.¹³⁰
- En el examen neuropsicológico conviene aplicar las baterías de estudios: Frontal Assessment Battery, Mini-Mental State Examination (MMSE) y Montreal Cognitive Assessment (MOCA).

- Electroencefalograma. No se hace en forma rutinaria, aunque como se revisa en otro capítulo de estas guías, ante la sospecha de epilepsia estructural por la enfermedad neurodegenerativa de base es obligado hacerlo.
- Electromiografía y VCN. Deberá realizarse ante la sospecha de la enfermedad de la neurona motora.
- Consejo genético, cuando existe un claro patrón familiar, por ejemplo en la DFT-ELA asociada al C9ORF72 (9p21.2). Debe referirse obligadamente al genetista para consejo genético.
- Aunque en el estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR) se ha logrado determinar a la proteína tau, hasta ahora no se ha propuesto como un apoyo en el diagnóstico de la DFT, por tanto no hay biomarcadores específicos.

Tratamiento

El principio general para la DFT es que hasta ahora no hay un tratamiento que detenga y ni siquiera lentifique la progresión de la enfermedad; por lo tanto no hay cura. Tampoco hay tampoco un tratamiento específico. Se han propuesto antidepresivos con efecto de inhibición selectiva de la recaptura de serotonina, como posibilidad de beneficio inicial y transitorio. En los pacientes que muestran conducta compulsiva, hiperreactiva, hipersexualidad conducta agresiva, los antipsicóticos atípicos podrían ser usados si fuese necesario, aunque se prefiere evitarlos en la DFT. Los anticolinesterásicos pueden incrementar la irritabilidad en los pacientes y, por desgracia, pocas veces ayudan en la cognición. Podría intentarse la memantina en estos pacientes, aunque no hay muchos estudios que demuestren su utilidad.

En ocasiones, será necesario el manejo sintomático multidisciplinario, especialmente habrá que tratar otros padecimientos sistémicos comórbidos y buscar proporcionar la mejor calidad de vida al paciente, con apoyo familiar, dirigido primordialmente a los cuidadores.

La valoración por un especialista del lenguaje podría ayudar de manera transitoria, a medida que la enfermedad progresa el paciente podrá requerir

una vía enteral para su alimentación. Aunque hay nuevas terapias en investigación, hasta ahora no contamos con un fármaco específico para este desafortunado padecimiento (*Figura 3*).^{131,132}

ALGORITMO DE TRATAMIENTO

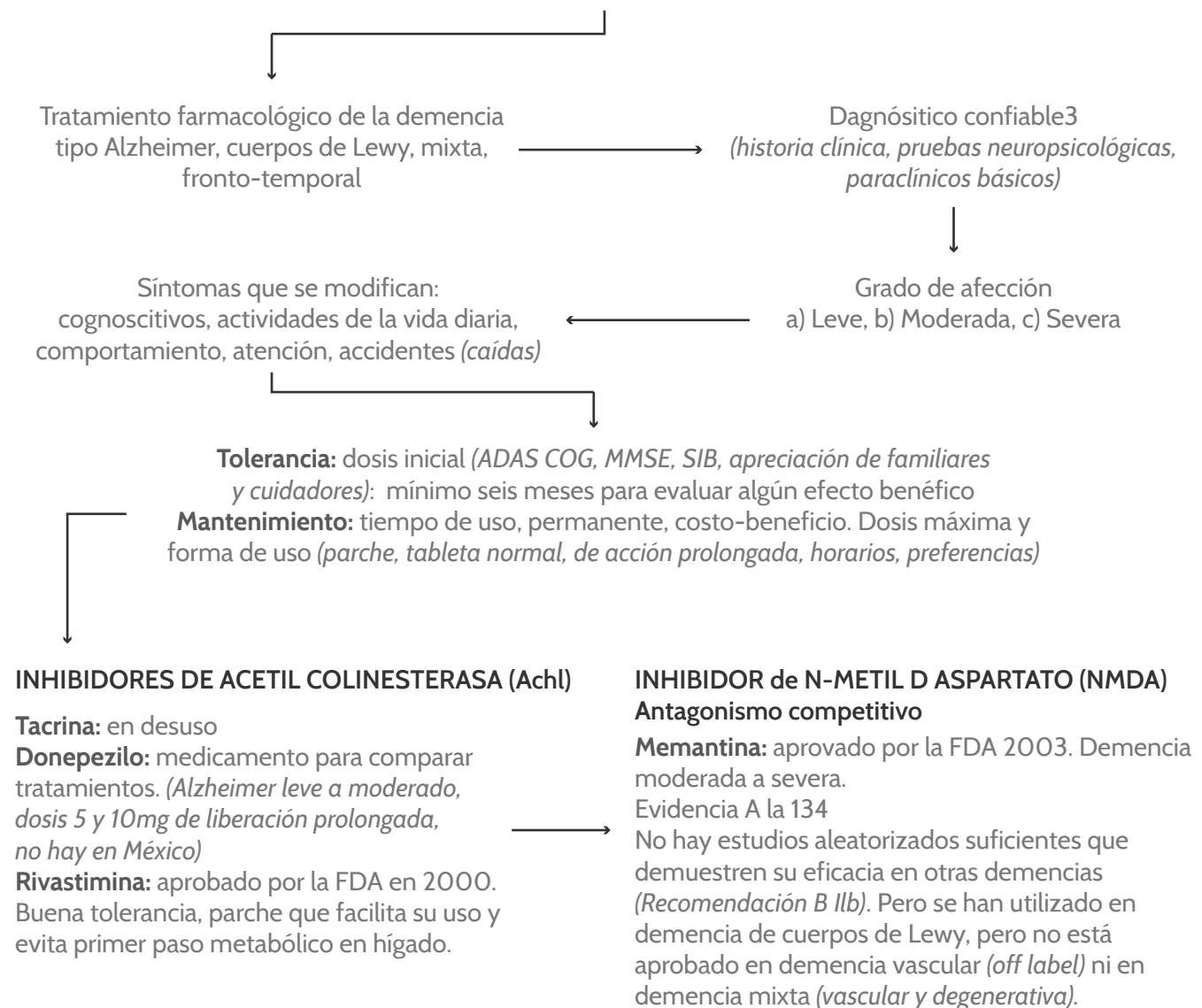


Figura 3. Algoritmo de tratamiento

Conclusiones

Desafortunadamente hasta ahora desconocemos el verdadero efecto en la salud pública de México de esta entidad nosológica. Es un verdadero reto diagnóstico tener la precisión clínica, neuropsicológica, anatómica, histológica y molecular para decirle a la familia que su paciente tiene una demencia fronto-temporal porque no tenemos los suficientes métodos diagnósticos específicos que nos den la certeza para afirmar que el cuadro clínico que tiene un paciente corresponde

a una de las entidades incluidas en este grupo de demencias. Sin embargo, es importante que los médicos conozcamos de su existencia, para que sigamos buscando la certidumbre en el diagnóstico y, en un tiempo no lejano, encontremos la opción terapéutica factible para este padecimiento, del que hasta ahora podemos solamente ofrecer un manejo sintomático, educativo y de búsqueda de preservar en el mayor tiempo posible la mejor calidad de vida para el paciente y sus cuidadores.

Tratamiento de epilepsia en pacientes con demencia

El envejecimiento de la población a nivel mundial es un fenómeno sin precedentes en la historia de la humanidad y ha obligado a la mayoría de los países del mundo a replantear sus políticas de salud pública. Es un hecho bien documentado que el envejecimiento incrementa en forma exponencial la presencia de enfermedades del sistema nervioso central,¹³³⁻¹³⁶ entre ellas la demencia y las crisis epilépticas.

La Enfermedad de Alzheimer (EA) es la causa más frecuente de demencia y explica alrededor del 60% de todos los casos,¹³⁷ seguido de la demencia vascular (DV) con 20 a 30% de casos. Un porcentaje alto de casos son de origen mixto, degenerativo y vascular. El resto de los casos de demencia incluye múltiples y diversas etiologías.

La epilepsia es también una enfermedad muy frecuente en todo el mundo. Estudios de corte epidemiológico han establecido frecuencias que van desde 1 hasta 8% de la población afectada por esta enfermedad.¹³⁸⁻¹⁴⁰ Se ha documentado una mayor frecuencia de la enfermedad hacia el final de la vida.¹⁴¹

Dado que ambas condiciones clínicas son enfermedades de presentación muy frecuente, era

de esperarse que por simple azar puedan coexistir. Sin embargo, hay datos que muestran claramente que en los pacientes con demencia se incrementa notablemente el riesgo de sufrir epilepsia. En un trabajo reciente, Sherzai y colaboradores tomaron como referencia la base de datos del Medicare de EUA, donde se reporta que la presencia de EA incrementa 3.7 veces el riesgo de epilepsia y la presencia de algún otro tipo de demencia (tipo no Alzheimer) incrementa 2.2 veces el riesgo de epilepsia con respecto a personas del mismo grupo etario y étnico sin demencia.¹⁴² En otro estudio, realizado en Europa¹⁴³ se encontró que el riesgo de crisis epilépticas en pacientes con EA era de 5.6/1000 personas/año, en tanto que para DV el riesgo era de 7.5/1000/año; mientras que para personas sin demencia el riesgo era mucho más bajo 0.8/1000/año. Ambos estudios corroboran el notable incremento en el riesgo de epilepsia en pacientes con demencia (cualquier tipo de demencia), aunque el riesgo es mayor en los pacientes con DV y EA. Como posible explicación de este incremento se plantea la posibilidad de que los niveles incrementados de β -amiloide en cerebros de pacientes con demencia pueden ser epileptogénicos.¹⁴⁴

La información anterior resalta la necesidad de que todo médico (y en especial el neurólogo) tenga información amplia que le permita una adecuada toma de decisiones al atender pacientes con ambas patologías.

Al plantear el tratamiento de pacientes con epilepsia y demencia es necesario tomar en consideración varios aspectos relevantes. En primer lugar el envejecimiento, que lleva aparejados cambios fisiológicos importantes que afectan el metabolismo de los fármacos; entre los más relevantes: disminución de la capacidad metabólica del hígado y disminución de la filtración glomerular, reducción de la tasa de fijación de fármacos a proteínas plasmáticas, disminución de la masa muscular y lentificación de los reflejos posturales que provoca un aumento del riesgo de caídas.¹⁴⁵

El envejecimiento también se asocia a un incremento de condiciones patológicas que debe tomarse en cuenta al momento de escoger el tratamiento antiepiléptico. La presencia de diabetes mellitus, hipertensión arterial, hiperplasia prostática, gastritis, insuficiencia renal, depresión, insomnio, psicosis, por citar sólo algunas, son condiciones que son bastante más frecuentes en los ancianos.

La coexistencia de diversas condiciones patológicas conlleva la ingesta crónica de numerosos fármacos, lo cual incrementa las posibles interacciones farmacológicas. En un estudio realizado por Lackner y colegas,¹⁴⁶ en 4291 ancianos alojados en asilos encontraron que 22% de ellos tomaba alguna benzodiacepina, 18% algún antidepresivo, 12% medicación antipsicótica y diversos fármacos. En promedio, los ancianos tomaban cinco medicamentos.

Los fármacos antiepilépticos (FAE) de primera generación (fenitoína, carbamazepina, valproato de magnesio, fenobarbital, primidona) tienen varias características en común que son relevantes en los ancianos: farmacocinética no lineal, metabolismo hepático, alta ligadura a proteínas plasmáticas, autoinducción metabólica, inducción metabólica de otras drogas, competencia por el

sistema microsomal hepático, sedación, mareo y vértigo en un alto porcentaje de pacientes.¹⁴⁵ Por estas razones, los FAE de primera generación no se consideran una primera elección en ancianos con epilepsia, tengan demencia o no. En los ancianos con ambas condiciones cobran aún mayor relevancia. En términos generales, los FAE de segunda generación (levetiracetam, lamotrigina, topiramato, gabapentina, pregabalina) son menos sedantes, tienen menores interacciones farmacológicas, se eliminan en mayor porcentaje por vía renal, tienen farmacocinética lineal y menor fijación a proteínas plasmáticas. Estas características favorables los hace una mejor elección en pacientes ancianos.¹⁴⁷⁻¹⁵¹

En un estudio muy relevante, realizado con 8000 pacientes ancianos, se encontró que el uso de FAE aumentó en 175% el riesgo de caídas.¹⁴⁷ Tomando en consideración todos los datos anteriores, la elección de un FAE en un paciente con demencia y epilepsia debería inclinarse a favor de un FAE de segunda generación. Entre éstos, el levetiracetam puede considerarse un FAE de primera elección en este contexto, por su espectro antiepiléptico amplio, ausencia de interacciones importantes, farmacocinética lineal, poco efecto sedante, aunado a su alta eficacia antiepiléptica. Un aspecto importante que se debe vigilar cuando se usa LEV es el posible deterioro en la condición mental del paciente, sobre todo la presencia de agitación psicomotriz, confusión, o incluso manifestaciones psicóticas. Este tipo de efecto adverso es poco frecuente, pero amerita vigilancia al respecto. Otra elección adecuada sería lamotrigina, que también muestra eficacia contra diversos tipos de epilepsia, así como una farmacocinética lineal. Sin embargo, produce sedación importante y un riesgo de reacciones alérgicas hasta en 8% de los pacientes. En otro estudio se propone la gabapentina como una buena posibilidad de primera elección en ancianos con epilepsia, basado en evidencias de buena tolerancia y una eficacia similar a la de carbamazepina.¹⁴⁸

A pesar de que los FAE de segunda generación ofrecen un mejor perfil farmacológico y un índice de eficacia semejante al de los FAE de

primera generación, sus índices de prescripción muestran un claro predominio de los FAE de primera generación. En un estudio en ancianos con epilepsia, atendidos en asilos se encontró que al 52% de ellos se les prescribió fenitoína, a 19% valproato de magnesio, al 17% gabapentina y la carbamazepina a 11% de casos.¹⁴⁹

De acuerdo con los datos de la bibliografía, nuestra recomendación es utilizar levetiracetam como fármaco de primera elección en crisis parciales o generalizadas. Una buena segunda opción en crisis parciales, simples o complejas es oxcarbazepina. En crisis generalizadas, recomendamos levetiracetam también como primera elección, mientras que la segunda sería lamotrigina.

Una situación siempre importante en nuestro país es el aspecto económico, ya que los FAE de segunda generación son considerablemente más caros que los de primera, lo cual con mucha frecuencia obliga a utilizar un FAE de este grupo. La DFH y la CBZ pueden ser buenas alternativas para crisis parciales y generalizadas, en el contexto de la situación económica desfavorable. Una consideración que creemos importante es evitar fenobarbital y primidona en el grupo de ancianos con demencia y epilepsia (Tabla 10).

Deterioro cognitivo asociado a fármacos

Siempre que se evalúe a un paciente con signos y síntomas de deterioro cognitivo se debe considerar como diagnóstico diferencial, el uso de fármacos que ocasionan manifestaciones similares a una demencia. El uso de uno o varios medicamentos puede ocasionar deterioro en la memoria, afectar la velocidad del pensamiento, la memoria de trabajo, la atención y fluencia verbal, así como ocasionar estado confusional, delirio, somnolencia diurna, deterioro cognitivo global, entre otros síntomas. Estos síntomas ocurren sobre todo en la población de la tercera edad, es decir, la más susceptible de presentarlo.¹⁵²

Las manifestaciones de deterioro cognitivo pueden ocurrir cuando el medicamento ha sido recetado para una condición neurológica o para otra enfermedad, pero pueden ser potencialmente reversibles al suspender el fármaco en cuestión.

Medicamentos que ocasionan deterioro cognitivo
 Se observan alteraciones cognoscitivas hasta en 44% de los pacientes con polifarmacia (más de 3 fármacos) y 32% sin polifarmacia; por lo que

Demencia y epilepsia	Tratamiento antiepiléptico	
	Primera elección	Segunda elección
Tipo de crisis	Primera elección	Segunda elección
Crisis parciales	Levetiracetam	Oxcarbazepina
Tónico clónicas generalizadas	Levetiracetam	Lamotrigina
Otros tipo (mioclónicas)	Levetiracetam	Lamotrigina
Situaciones especiales	Irc, insuficiencia hepática, EVC, individualizar	
Ancianos	Frecuente polifarmacia	
	En general, dosis menores de FAE	

Tabla 10. Tratamiento para epilepsia y demencia

se deberá considerar que los fármacos son la causa coadyuvante al realizar la evaluación para deterioro cognoscitivo.¹⁵³

En ancianos existe mayor incidencia de deterioro cognitivo por fármacos porque la velocidad para la depuración renal es más lenta, se utilizan múltiples fármacos en un mismo paciente y ocurren interacciones entre éstos. Además, existe un desequilibrio de neurotransmisores propios de la edad y una alta incidencia de deterioro cognitivo leve. De tal manera que el riesgo de demencia incrementa con el número de fármacos ingeridos.¹⁵³

- Dos fármacos alcanzan un RR de 1.28 (CI 1.1.8-1.38).
- De 5 a 9 fármacos, el RR es de 1.34 (CI 1.23-1.46).
- Diez o más fármacos tiene un RR de 1.56 (1.38-1.76).

Los adultos mayores padecen ciertas comorbilidades que se asocian a polifarmacia y riesgo de deterioro cognitivo, tales como:¹⁵³

- Enfermedad cerebrovascular con RR de 3.19.
- Diabetes mellitus con RR de 1.23.
- Enfermedad renal crónica con RR de 1.21.
- Hipertensión arterial con RR de 1.08.

Se pueden mencionar más de 100 medicamentos que ocasionan deterioro cognitivo, delirium y/o demencia. Algunos de uso común afectan la función cognoscitiva en forma transitoria; o bien pueden agravar un deterioro ya existente en pacientes con demencia.

A continuación se mencionan los más frecuentes:

1. Anticolinérgicos

Existe una clara asociación entre uso de sustancias anticolinérgicas y la incidencia de demencia. Los anticolinérgicos son fármacos comúnmente utilizados en varias condiciones clínicas (*Tabla 11*).

Los fármacos con propiedades anticolinérgicas alteran la cognición en forma aguda (delirio) y en forma crónica (deterioro cognitivo) en adultos

Indicación	Tipo de medicamento	Ejemplo
Náusea y vómito	Antiemético	Metopimazina
Espasmo digestivo	Antiespasmódico digestivo	Alverina, atropina
Incontinencia urinaria	Antiespasmódicos genito-urinarios	Oxibutinina, tolterodina
Asma	Broncodilatadores	Bromuro de ipratropio
Alergias	Antihistamínicos H1	Dexclorfeniramina, mequitazina, pizotifen
Ansiedad	Ansiolíticos	Hidroxizina
Psicosis	Antipsicóticos	Clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, flufenazina
Epilepsia	Antiepilépticos	Carbamazepina
Depresión	Antidepresivos	Amitriptilina, imipramina, mirtazapina, maprotilina
Arritmias	Antiarrítmico	Disopiramida
Parkinson	Antiparkinsonicos	Biperideno trihexifenidilo
Indicaciones varias	Antihistamínico H1	Flunarizina

Tabla 11. Uso de anticolinérgicos

mayores, por lo que deben evitarse en pacientes que tienen factores de riesgo para ambas entidades. Entre mayor sea el tiempo y dosis de exposición al fármaco, mayor será el riesgo de demencia.¹⁵² El diagnóstico de deterioro cognitivo leve o demencia se duplica al doble en pacientes que utilizaron anticolinérgicos potentes, por al menos 60 días durante un año.¹⁵⁴ Los adultos mayores son más sensibles al efecto anticolinérgico en el sistema nervioso debido a los cambios en la farmacocinética y la farmacodinamia relacionados con la edad, la reducida transmisión mediada por acetilcolina en el cerebro y el incremento en la permeabilidad de la barrera hemato-encefálica.¹⁵²

Los fármacos anticolinérgicos están fuertemente asociados a peores puntajes en el Examen mental mínimo de Folstein (MMSE).

En un estudio prolectivo en tres ciudades de Francia, de 7,123 individuos incluidos en el análisis de pronóstico de demencia a cuatro años, 221 fueron diagnosticados con demencia de novo, de los cuales 143 tuvieron Alzheimer. Se demostró un riesgo de deterioro cognitivo de 1.74 (todas las demencias RR=1.65, CI=1.00-2.73, p=0.05; Alzheimer RR=1.94, CI=1.01-3.72,

p=0.05) en adultos mayores que consumen medicamentos anticolinérgicos de forma continua, independientemente de si tenían o no, otros factores de riesgo asociados a Enfermedad de Alzheimer (Tabla 12).¹⁵² En este mismo estudio se identificó que 7.5% de la población estudiada consume anticolinérgicos. En hombres ocasiona principalmente declive en la función ejecutiva, y en mujeres, declive en el recuerdo verbal selectivo. En el análisis multivariado, se evidenció que existe un leve efecto protector contra el efecto anticolinérgico en las mujeres que han recibido terapia hormonal de reemplazo con estrógenos. También se identificó que las personas portadoras del alelo ApoE4, que consumen anticolinérgicos, tienen un mayor riesgo en presentar deterioro intelectual a corto plazo. Por lo tanto, las mujeres sin el alelo ApoE4 y con reemplazo hormonal son las que están más protegidas contra el deterioro cognitivo.¹⁵⁵

Algunos otros estudios han identificado que hasta 37% de los adultos mayores consume anticolinérgicos,¹⁵² lo cual produce deterioro cognitivo con una sola dosis. La suspensión del fármaco anticolinérgico disminuye el riesgo de sufrir un deterioro cognitivo leve, por lo que su uso debe ser cuestionado en pacientes de la tercera edad.

Tabla 12. Asociación entre uso de sustancias anticolinérgicas (patrón de consumo continuo o discontinuo) e incidencia de demencia incidental a cuatro años. (Modelo de Cox con retraso de entrada)¹⁵²

Todas las demencias		RR† (IC)	p
Discontinua	(n=177)	n=6463	
Continua		1.28 [0.59-2.76]	0.53
Demencia en Alzheimer		1.65 [1.00-2.73]	0.05
Discontinua	(n=113)	n=6399	
Continua		1.72 [0.74-3.99]	0.21
		1.94 [1.01-3.72]	0.05

†Ajustado por centro de referencia, edad, género, nivel educativo, índice de masa corporal (IMC); consumo de alcohol, tabaquismo, consumo de cafeína; grado de movilidad, presencia de hipercolesterolemia, ApoE, diabetes, asma, depresión, patologías isquémicas, enfermedad de Parkinson y/o hipertensión.

2. Vasodilatadores cerebrales

Existe una larga lista de medicamentos (*Tabla 13*) que se comercializan como potenciales vasodilatadores cerebrales y son ampliamente utilizados y recetados en pacientes con deterioro cognitivo. Hay poca uniformidad de reportes sobre su eficacia en ensayos clínicos controlados que manejen criterios diagnósticos claros y beneficios comprobados. Sin embargo, su prescripción incrementa la presencia de polifarmacia en las personas de la tercera edad y, como ya se mencionó, acentúa interacciones farmacológicas diversas y deteriora la función cognitiva.

El uso de un fármaco inactivo, pero que se cree es eficaz en todos los pacientes con estado confusional, puede retrasar una valoración integral del paciente, por lo que prescribir un vasodilatador cerebral en un paciente con deterioro cognitivo puede ser deletéreo en vez de obtener un beneficio, inclusive puede retrasar el adecuado diagnóstico y tratamiento.

3. Otros fármacos

El uso concomitante de varios fármacos es un factor de riesgo bien establecido para el desarrollo de efectos adversos farmacológicos (EAF) en los adultos mayores, de tal manera que al compararlo existe el siguiente riesgo de EAF:¹⁵²

- Paciente con 2 a 3 fármacos alcanza un RR es de 2.7 (IC 0.9-7.8).

- Paciente con 6 o más fármacos presenta RR de 13.7 (IC 3.6-51.9).

En la *tabla 14* se incluyen medicamentos de uso común, cuyos efectos adversos diversos repercuten en la función cognitiva de los pacientes.¹⁵⁶ Aunque sus efectos deletéreos pueden ser reversibles, es importante su reconocimiento para evitar prescribirlos innecesariamente. Específicamente, las benzodiazepinas y los antagonistas de receptores H2 se consideran potencialmente inapropiados para los adultos mayores debido a los efectos en la función cognitiva.

Evaluación de paciente con deterioro cognoscitivo por fármacos

Con base en los efectos adversos, arriba mencionados, por el uso de fármacos, se deben considerar los siguientes aspectos al evaluar un paciente con síntomas de deterioro cognitivo:

- A.** Condición neurológica primaria. Determinar si el paciente sufre de alguna condición neurológica primaria que ocasiona deterioro

Inhibidores de la recaptura de calcio	Flunarizina, cinarizina, nicradipina, nimodipina
Inhibidores de agregación plaquetaria	Pentoxifilina, papaverina, ácido nicotínico
Agonistas de receptores histamínicos	Betahistina
Bloqueadores de adrenoreceptores alfa	Dihidroergotoxina, nicergolina, buflomedil
Fármacos de acción directa	Xantinas, pentoxifilina, ácido nicotínico, papaverina
Mecanismo no específico	Cinepazida, vincamina, naticlofuril, vinpocretina, vincamina
Activadores metabólicos (nootropos)	Piracetam

Tabla 13. Fármacos utilizados como vasodilatadores cerebrales con potencial efecto deletéreo en la función cognitiva

Clasificación	Ejemplo	Efectos adversos
Benzodiacepinas	Diazepam, clonazepam, alprazolam	Confusión, sedación, amnesia, somnolencia diurna, bradipsiquia, bradiplalia
Neurolépticos	Haloperidol, risperidona, levomepromacina, clozapina	Sedación, somnolencia, pseudoparkinsonismo, bradipsiquia, bradilalia
Antidepresivos tricíclicos	Impramina, amitriptilina, doxepina	Confusión, desorientación, insomnio, alucinaciones, mareo, somnolencia diurna
Antihistamínicos	Difenhidramina, hidroxicina, clorfenamina	Somnolencia, confusión
Antiparkinsonianos	Levodopa, amantadina, selegilina, tihexifenidilo	Desorientación, confusión, alucinaciones, depresión
Antiespasmódicos	Metoclopramida, oxibutinina, butilhioscina, loperamida	Confusión, excitación mental, somnolencia
Antiarrítmicos	Amiodarona, fenitoina, digoxina, disopiramida, beta bloqueadores	Mareo, temblor, bajo gasto cardiaco y somnolencia secundaria
Corticoesteroides	Prednisona metilprednisolona	Agitación, psicosis
Fluoroquinolonas	Ciprofloxacina, norfloxacin	Delirio, debilidad muscular

Tabla 14. Fármacos que pueden provocar deterioro cognoscitivo reversible

cognitivo, movimientos involuntarios u otro síntoma neurológico para lo cual esté utilizando algún fármaco.

- B.** Relación causal con el uso de fármacos. Con base en el tiempo de evolución, indagar la relación entre la aparición del deterioro cognitivo y el uso del fármaco, con la finalidad de evaluar si el síntoma es resultado de una enfermedad neurológica (primario) detectada en el inciso A, o es consecuencia del uso de un fármaco (secundario), como se menciona en el inciso C.
- C.** Efectos adversos farmacológicos conocidos. Indagar los efectos deletéreos en la función cognitiva de el o los fármacos que ingiere el paciente; así como considerar que la combinación de varios fármacos es la que está ocasionando el deterioro cognitivo,

(polifarmacia: más de 3 medicamentos).

- D.** Otros tratamientos. Interrogar acerca del uso de otros tratamientos no farmacológicos, como sustancias de venta no regulada, que pretenden venderse como inductores de lipólisis, inmunomoduladores o biológicos.
- E.** Comorbilidades. Considerar enfermedades adicionales de involucro sistémico que pueden condicionar deterioro cognitivo, como hiponatremia, deficiencia de vitamina B12, u otras condiciones nutricionales carenciales o metabólicas, por ejemplo anemia, hipotiroidismo o hipercalcemia.

Además de lo analizado al evaluar a un paciente con deterioro cognitivo por fármacos, se sugieren las siguientes recomendaciones:

Recomendaciones al prescribir fármacos:¹⁵⁷

1. Conocer los efectos deletéreos intelectuales de un fármaco o la combinación de ellos.
2. Indagar y considerar la suspensión de fármacos con efecto anticolinérgico, antes de realizar el diagnóstico de deterioro cognitivo en cualquier paciente con ingesta de múltiples medicamentos.
3. Se debe suspender un fármaco si hay relación con el inicio del medicamento y los síntomas de deterioro cognoscitivo. Asimismo, al cabo de un tiempo se debe reevaluar depuración del fármaco.
4. Se debe reportar el efecto adverso ante un comité de farmacovigilancia.
5. Cuando el tratamiento conlleva un riesgo de efecto adverso farmacológico, anticipar si el fármaco es necesario para el paciente.

Tratamiento farmacológico de los trastornos del comportamiento en el paciente con demencia

Los trastornos de la conducta son prácticamente universales en el paciente con demencia: se presentan hasta en 98% de ellos, en algún momento de la evolución de la enfermedad. Estos trastornos, también llamados síntomas neuropsiquiátricos, ocurren en todos los tipos de demencia. Principalmente, se les identifica como síntomas depresivos, psicóticos, agitación, agresión, trastornos del sueño y desinhibición.

La sintomatología depresiva y la apatía son los trastornos más frecuentes desde etapas tempranas de demencia, inclusive en sujetos con deterioro cognitivo leve (DCL). A medida que progresa la

enfermedad, se vuelve cada vez más común la presencia de ilusiones, alucinaciones, agitación y conducta agresiva. La apatía es la sintomatología más común que se mantiene durante todas las etapas de la demencia.¹⁵⁸

Los trastornos del comportamiento parecen ser la confluencia de múltiples factores propios del paciente con demencia en interacción con muchos otros factores ambientales. En muchos casos, ambos tipos de factores (internos y externos) pueden ser modificables. En el abordaje inicial del paciente con síntomas neuropsiquiátricos, el Panel Multidisciplinario de Detroit, Expertos en Evaluación y Manejo de Síntomas Neuropsiquiátricos de la Demencia, recomienda los siguientes pasos: describir, investigar, crear y evaluar. En ellos actúan en conjunto el médico y el cuidador para el manejo del paciente; implementan medidas preventivas, moderadoras y mitigantes de los síntomas conductuales. Se prefiere iniciar con pautas no farmacológicas y, en caso necesario, agregar terapia farmacológica en caso de requerirse. Entre escenarios se recomienda la intervención farmacológica desde el inicio: depresión mayor con o sin ideación suicida, psicosis que potencialmente provoque daño al paciente o al cuidador, y agresividad que ocasione lesiones al paciente o al cuidador.¹⁵⁹

La elección del medicamento dependerá del síntoma específico que desea controlarse y su severidad, siempre deberán evaluarse sus efectos secundarios.

Habitualmente, la eficacia del tratamiento farmacológico es modesta, por tal motivo las medidas no farmacológicas deberán continuarse. Como regla general, debe iniciarse con dosis bajas (comúnmente la mitad de la dosis inicial de un adulto) e incrementar lentamente hasta alcanzar la dosis efectiva más baja posible. Cuando no se logra el control del síntoma, deberá considerarse el cambio a otro fármaco, siempre un medicamento a la vez y evitar la polifarmacia. En casos de toxicidad o efectos adversos provocados por algún fármaco, es prudente su rápida discontinuación. El curso natural de muchos síntomas neuropsiquiátricos es

hacia la remisión; se recomienda que después de un período de estabilidad conductual se evalúe la reducción o inclusive suspensión del fármaco.¹⁶⁰

a) Abordaje en un paciente con síntomas psiquiátricos en un paciente con demencia:

1 Historia del paciente: síntomas físicos, ánimo al momento de la consulta.

2 Historia del cuidador: proporciona información del curso en el tiempo y la severidad de los síntomas.

3 Exploración física (incluir la información del cuidador acerca de algún síntoma específico que oriente la exploración).

4 Pruebas de laboratorio: BH, QS, ES, pruebas de función tiroidea y hepática, EFO, electrocardiograma. Sí está indicado: neuroimagen, EEG y PL.

b) Abordaje no farmacológico:

Debe intentarse en todos los casos, antes de la terapia no farmacológica.

c) Abordaje farmacológico:

Como regla general, se recomienda el concepto de dosis baja y aumento lento.

Los fármacos antidepresivos, como los inhibidores de acetilcolinesterasa (donepecilo, galantamina, rivastigmina) y la memantina, han mostrado efectos benéficos en síntomas depresivos, apatía, conducta motora aberrante y agitación. Se ha observado que su uso puede reducir la dosis requerida de psicotrópicos para el control de trastornos del comportamiento e, inclusive, la interrupción abrupta de estos fármacos puede empeorar la sintomatología conductual.^{160,161} La suspensión de donepecilo, en ensayos clínicos, se ha relacionado con empeoramiento de los síntomas conductuales en las primeras seis semanas de suspensión.

Depresión

Al menos una tercera parte de los pacientes con demencia desarrolla depresión mayor después del inicio de la demencia. La prevalencia puede ser superior a 50%; sin embargo, la eficacia del tratamiento antidepresivo no siempre es la esperada.^{161,162}

Esta condición clínica produce deterioro funcional, sobrecarga del cuidador, trastornos del sueño, ansiedad, agresividad y suicidio. Su diagnóstico puede ser difícil en el paciente con demencia porque se manifiesta con aislamiento social, irritabilidad, disminución en la motivación e ilusiones. Se prefiere el uso de inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) como sertralina y citalopram, ya que han mostrado buena tolerabilidad en los pacientes. No obstante, los estudios han mostrado resultados con eficacia limitada.³ Las guías terapéuticas de Demencia del Grupo de Salud recomiendan como fármacos de primera línea para la depresión escitalopram a dosis máxima de 10 mg/día o sertralina a dosis máxima de 100 mg/día; segunda línea con fluoxetina, dosis máxima 30 mg/día; tercera línea, citalopram, dosis máxima 20 mg/día. Se prefieren estos fármacos a los antidepresivos tricíclicos e inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO's).¹⁶³

Ansiedad

Es uno de los síntomas conductuales que más se presentan durante la evolución de la enfermedad. Su prevalencia varía de acuerdo con el estadio en que se encuentre el paciente; por lo general desde 20% en etapas iniciales hasta casi 70% en etapas avanzadas. Se asocia con dependencia funcional, sobrecarga del cuidador e institucionalización temprana. La ansiedad y la depresión están estrechamente relacionadas y puede resultar difícil diferenciar una de otra.^{160,161}

Al igual que con la depresión, la efectividad de los fármacos suele ser modesta, por lo que se recomienda iniciar con ISRS por su buena tolerancia. Como segunda línea se ha recomendado la mirtazapina en dosis de 15 a 45 mg/día con resultados aceptables, así como buspirona en dosis de 5 a 30 mg divididos dos veces al día.

Se prefiere evitar el uso de benzodiazepinas como loracepam, por su asociación con eventos adversos como sedación o caídas. Algunos autores prefieren, en pacientes seleccionados que no responden a ISRS, el uso de antipsicóticos con baja potencia sedante como la quetiapina a dosis de 25 a 50 mg/día, por su buena tolerancia y resultados razonables.^{160,164}

Agitación

La conducta de agitación y agresión suelen presentarse juntas como síntomas motores y/o vocales disruptivos, irritabilidad, desinhibición y conducta motora aberrante. Toda esta gama de síntomas afecta negativamente la calidad de vida del paciente y de los cuidadores. Suele presentarse hasta en 40% de los pacientes, lo cual es más común en etapas moderadas y moderadamente severas.¹⁶⁰ Para este síntoma han sido estudiados varios tipos de fármacos y los resultados han sido variables. Destacan los ISRS, anticonvulsivantes y antipsicóticos.¹⁶³ Se prefieren de primera línea fármacos como sertralina (25-200 mg), citalopram (10-20 mg), escitalopram (5-20 mg), aunque su eficacia suele ser muy limitada. En ocasiones pueden ser útiles algunos antidepresivos atípicos como la trazodona (12.5-100 mg/día), generalmente indicada para los trastornos del sueño.¹⁶⁰ Otros antidepresivos duales pueden ser venlafaxina (75-150 mg dos veces al día), duloxetine (30-120 mg/d) o mirtazapina (15-60 mg/d).

Algunos antiepilépticos han mostrado tener resultados modestos como el valproato de magnesio en dosis desde 125 mg dos veces al día hasta 250 mg dos veces al día; la carbamacepina también ha mostrado resultados de moderada efectividad con dosis de 100- 600 mg/día en dosis divididas.¹⁶³ A pesar de mostrar tolerancia aceptable en los pacientes, deben vigilarse las posibles complicaciones asociadas especialmente a la carbamacepina como sedación, hiponatremia, leucopenia e interacciones con otros fármacos, ya que es un fuerte inductor del citocromo P450 3A4.¹⁶⁵

Cuando la sintomatología pone en riesgo al paciente o al cuidador, se deberá considerar iniciar con antipsicóticos; se prefieren los de segunda generación o atípicos sobre los antipsicóticos clásicos. Los antipsicóticos más recomendados son la quetiapina en dosis de 12.5-200 mg/día en dosis divididas y risperidona en dosis de 0.25 mg/día hasta 2 mg/día; otros antipsicóticos con eficacia moderada son la olanzapina desde 2.5 mg/día hasta 10 mg/día y aripiprazol 2.5 mg a 15mg/día.^{163,164}

Psicosis

Los trastornos psicóticos se manifiestan con ilusiones y alucinaciones tanto auditivas como visuales. Se presentan en casi 60% de los pacientes a lo largo de su evolución; son más frecuentes en etapas avanzadas, a excepción de la demencia por cuerpos de Lewy, en la que las alucinaciones se presentan desde el inicio y generalmente no son disruptivas. En general, se recomienda que las alucinaciones no perturbadoras no sean tratadas con antipsicóticos.^{160,161} A pesar de la bien documentada eficacia de los antipsicóticos convencionales, se prefiere el uso de los antipsicóticos atípicos (los más recomendados son quetiapina, risperidona u olanzapina) a fin de evitar efectos adversos como efectos anticolinérgicos y cardiovasculares, extrapiramidalismo y discinesia tardía. Los antipsicóticos atípicos pueden ser usados durante períodos un poco más largos que los de primera generación; no obstante, su uso prolongado o a dosis altas provoca los mismos efectos adversos. Los antipsicóticos atípicos también se han asociado a mayor deterioro de la función cognitiva, hipotensión ortostática, hiperprolactinemia, osteoporosis, caídas, descontrol metabólico, agranulocitosis, acatisia, prolongación del intervalo QT y reincidencia de las alucinaciones al suspender el tratamiento.^{165,166}

Siempre deberá ponderarse el efecto benéfico esperado contra el efecto adverso que puede provocar el uso del antipsicótico. El estudio DART-AD demostró que el tratamiento continuo con antipsicóticos incrementó el riesgo de muerte a 12 meses en pacientes con enfermedad de Alzheimer.¹⁶⁷ Recientemente, se reportó en un metanálisis que los antipsicóticos con más efectos adversos descritos en la población son haloperidol, clorpromacina, ziprasidona, iloperidona, lurasidona, sertindole. Los que tienen mayor efecto en el intervalo QT fueron sertindol, amisulpirida, ziprasidona y iloperidona; con mayor efecto sedante, clozapina, clorpromacina, ziprasidona.¹⁶⁸ Cabe mencionar que la mayor parte de los estudios se han realizado en población más joven, por lo que es posible que los efectos adversos documentados sean aún más frecuentes y más severos en

pacientes ancianos con demencia. Por tal motivo, se deberá intentar la mínima dosis efectiva durante el menor tiempo posible apenas se hayan controlado los síntomas; igualmente, se deben mantener las medidas no farmacológicas durante todo el manejo de los síntomas conductuales.

Recomendaciones

- Debe realizarse una evaluación clínica integral para descartar y tratar las causas no psiquiátricas de los síntomas conductuales.
- Existen escalas útiles para evaluar la presencia de síntomas psiquiátricos (Cuestionario Neuropsiquiátrico, NPI por sus siglas en inglés) y para detección de depresión (Cornell, Geriatric Depression Scale).
- El abordaje no farmacológico es siempre de primera línea y es de mayor utilidad cuando es individualizado para cada paciente.
- Es indispensable el apoyo al cuidador en el plan de tratamiento.
- Los medicamentos se recomiendan cuando las medidas no farmacológicas han fallado o cuando son insuficientes.
- Los inhibidores de colinesterasa y memantina pueden ser utilizados como parte de una estrategia a largo plazo para la reducción de los síntomas conductuales.

Neuroimagen en demencia

Para conformar el diagnóstico de demencia se requiere de un amplio diagnóstico diferencial. La clínica se apoya en pruebas psicológicas y psicométricas (además de otras pruebas como el EEG) que carecen de especificidad para este propósito, aunque existen algunas salvedades. Los estudios de imagen son útiles para descartar o demostrar patologías estructurales no degenerativas por su buena resolución y softwares más efectivos. Gracias a ello ahora no sólo es posible tener imágenes diagnósticas sugestivas de variedades de demencias degenerativas, sino también imágenes moleculares que preceden a la aparición de manifestaciones clínicas.

La TC (1967) y la RM (1972) permitieron demostrar con precisión las alteraciones morfológicas y estructurales. Nuevas técnicas y aplicaciones para IRM han despertado grandes expectativas en el análisis y las mediciones automáticas de volumen, la espectroscopia, tractografía y las pruebas funcionales.

La medicina nuclear como SPECT y PET (1975) ofrecen imágenes funcionales de anomalías regionales que se correlacionan con los dominios de afectación clínica en los diferentes tipos de demencia degenerativa y con la severidad de las alteraciones cognoscitivas, con paralelismo tanto fisiológico como patológico entre el PET (actividad metabólica) y SPECT (perfusión cerebral) que cada vez tienen mayor sensibilidad y especificidad. A pesar de esto, dichas modalidades diagnósticas son aún subutilizadas por falta de disponibilidad y relación costo-beneficio.

Las áreas anatómicas de interés en relación a neuroimagen de demencia incluyen la corteza pre-frontal dorso-lateral (DLPFC), corteza órbito-frontal (OFC), corteza cíngular anterior y posterior (ACC y PCC), hipocampos (corteza temporal

anterior) y la corteza de asociación temporo-parietal posterior y occipital. El volumen de la sustancia blanca y los ganglios basales son también estructuras de gran interés.

IRM

IRM estructural

La apreciación subjetiva de una mayor atrofia lobar, cortical, subcortical, anterior o posterior, es ya información de gran utilidad en el diagnóstico diferencial de Dv, EA y D FT. Adicionalmente, con equipos estándar (1.5T) y nuevas aplicaciones ampliamente disponibles, es posible optimizar la evaluación volumétrica de las regiones de interés, sustancia blanca, corteza o ventrículos, en busca de atrofia focal o múltiples infartos. En el escenario clínico apropiado, se puede diferenciar entre una demencia fronto-temporal (FTD) y una tipo Alzheimer (EA) en etapas no avanzadas.

IRM funcional (fMRI)

El desarrollo de pruebas funcionales –que estiman la actividad cerebral regional mediante la evaluación del flujo sanguíneo durante la activación cortical con tareas específicas realizadas por el paciente– demuestran alteración funcional anticipadamente a la atrofia característica de cada tipo de demencia (BOLD MRI).^{169,170}

Imagenología molecular

En contraste con las imágenes estructurales que solamente son evidentes cuando el daño ha alcanzado una pérdida significativa de neuronas, las imágenes obtenidas por la emisión de fotones como los rayos gamma o positrones correlacionan con hipometabolismo demostrable en sistemas enzimáticos específicos o de receptores pre o post sinápticos marcables con fármacos radioactivos captados en forma de imágenes por medio de tomografías de fotón único (SPECT) o positrones (PET).

PET / SPECT

Este tipo de imágenes son obtenidas luego de marcar algún neurotransmisor o metabolito como DFG o

tecnecium, administrarlo y luego rastrear la actividad para entonces convertirla en imágenes y analizar las concentraciones alcanzadas en cada hemisferio y sus diferentes áreas comparándolas entre sí y con patrones pre establecidos como la demostración de menor concentraciones en regiones anteriores en demencia fronto-temporal y en regiones posteriores en EA.

SPECT

Las ventajas de la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) son las de mayor disponibilidad, menor costo del equipo y accesibilidad del radiofármaco en forma comercial como I 123 IMP, Tc HMPAO, I123 CIT (Ioflupane, DaTScan).

Dependiendo del radiofármaco utilizado, uno puede lograr imágenes de captura de dopamina presináptica. Ello permite evaluar la captación de ésta en regiones de mayor concentración para diferenciar demencia con cuerpos de Lewy y enfermedad de Parkinson con demencia, en las que se observa disminución de la concentración del radiofármaco vs. demencia tipo Alzheimer en la que la concentración es normal.

PET

Su escaso uso, a pesar de ser el estudio de preferencia, se debe a la falta de disponibilidad por su mayor costo y limitaciones por la corta vida de los radiofármacos y el tema de seguridad para su transportación aérea.

FDG es la técnica actualmente más estudiada para demostrar patrones de disminución de metabolismo que correlacionan con demencia fronto-temporal cuando el hipometabolismo es localizado anteriormente, cíngulo y lóbulos frontal y temporal o, posteriormente, en regiones temporo-parietal posterior y occipital en la enfermedad de Alzheimer.

Las indicaciones y utilidad clínica del SPECT incluyen DAT Scan que marca al transportador de dopamina y es útil para diferenciar tanto la demencia con cuerpos de Lewy como la enfermedad de Parkinson, de la enfermedad de Alzheimer, cuya distribución de hipometabolismos es diferente.

Demencias degenerativas corticales

Enfermedad de Alzheimer

Atrofia habitualmente bilateral y simétrica, especialmente de los lóbulos parietales y, más específico (89-95%) es el hallazgo de atrofia del lóbulo temporal medial que incluye el hipocampo, cíngulo posterior y occipital.¹⁷¹

La resonancia magnética demuestra hiperintensidad de la señal en secuencias ponderadas en T2, así como disminución en la tasa de transferencia de magnetización en el hipocampo.¹⁷²

La espectroscopia demuestra disminución del N-Acetilaspártato por pérdida neuronal, así como aumento de la colina y mioinositol en territorio cingular posterior.

La PET, la SPECT y la RM-perfusión son técnicas de imagen funcional que detectan áreas de hipometabolismo y disminución del flujo sanguíneo cerebral respectivamente, correspondientes a las regiones atróficas detectadas en las imágenes estructurales de TC y RM.^{171,173}

Demencia fronto-temporal

Caracterizada por atrofia cerebral cortical frontal y temporal. Las áreas temporal anterior y medial y la corteza fronto-orbitaria predominan, además puede coexistir intensa gliosis de sustancia blanca, más identificable en secuencias de densidad protónica, desde la región subcortical hasta la sustancia blanca profunda en forma difusa y amorfa. La PET y SPECT demuestran disminución del metabolismo fronto-temporal.¹⁷⁴

Demencia con cuerpos de Lewy

Cursa con atrofia cerebral generalizada, ocasionalmente de predominio frontal o temporal. En PET y SPECT se observa disminución del metabolismo y reducción del flujo cerebral respectivamente, en la región temporal. Puede cursar con hipoperfusión occipital, lo que permite el diagnóstico diferencial con la enfermedad de Alzheimer.

Demencias degenerativas subcorticales

Enfermedad de Huntington

La TC y la RM pueden demostrar disminución de volumen de núcleo caudado y putamen, con dilatación ventricular supratentorial. La SPECT demuestra disminución de la perfusión de los núcleos caudados, y la PET disminución del metabolismo de la glucosa en la zona del caudado.^{175,176}

Demencia asociada a enfermedad de Parkinson

La TC demuestra atrofia cerebral inespecífica. La RM 1.5T presenta reducción de tamaño de la sustancia negra que degenera de la parte externa a la interna y en dirección antero-posterior, con adelgazamiento de la pars compacta, hallazgo con alto valor predictivo, en presencia o ausencia de demencia.

PET y SPECT son más sensibles porque detectan anomalías en el cuerpo estriado con disminución en la captación de dopa, pero no demuestran alteración en la sustancia negra.

Demencia vascular

Pueden ser de origen cortical o subcortical, demencia multinfarto (isquémicos o hemorrágicos) y la enfermedad de sustancia blanca difusa subcortical (Binswanger).

Los infartos lacunares están presentes en 70% de los pacientes con DV; isquemia de sustancia blanca en 60% y los infartos corticales en 20%. Hay presentación de infartos corticales y subcorticales en 30% de los pacientes.

Existe atrofia cerebral focal (lesiones estratégicas) o generalizada. Se identifican múltiples focos hipodensos en TC o hiperintensos en RM en

ganglios basales y tálamos halo periventricular y existencia de zonas confluentes o dispersas en sustancia blanca.

En espectroscopia se aprecia disminución de N-Acetilaspártato tanto cortical como en sustancia blanca. Hay, asimismo, alteración en la intensidad de la señal de la sustancia blanca en secuencias de difusión. Las secuencias de neuroimagen funcional TEP, SPECT, RM-perfusión muestran reducción asimétrica del metabolismo y flujo cerebrales.

Demencia por priones

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) es la enfermedad priónica que en la actualidad se asocia con mayor frecuencia a demencia. Aunque su incidencia es muy baja (1/1,000,000 habitantes), su diagnóstico puede tener consecuencias de salud pública importantes. La instauración del cuadro clínico suele ser gradual (semanas o meses) en 80% o aguda (súbita o días) en 20% de casos. Hay cuatro formas: esporádica, iatrogénica, familiar y variante. La mayoría de los casos corresponde a la variante esporádica, con edad media de presentación de 61.5 años.

En el EEG se pueden ver complejos periódicos trifásicos característicos de espiga onda lenta. El estudio del líquido cefalorraquídeo suele ser normal. El agente transmisible de la enfermedad es una isoforma anormal de una proteína priónica humana, codificada en el brazo corto del cromosoma 20.¹⁷⁷

CJDs

En la variedad esporádica por IRM, el hallazgo característico en las imágenes potenciadas en T2, es un aumento de señal bilateral, simétrico o asimétrico, en el caudado y putamen. También se ha descrito un aumento de señal en la corteza occipital en la variedad esporádica CJDs de Heidenhain.

En la enfermedad variante (CJDv), la anomalía descrita característicamente es la alteración de señal en el núcleo pulvinar del tálamo. Las alteraciones se acompañan de restricción de difusión en fases iniciales. Al progresar la enfermedad se atrofian el estriado y la neocorteza.¹⁷¹

Demencia e hidrocefalia crónica del adulto

Entre la mitad y las dos terceras partes de los pacientes con HCA presentan la triada clínica de Hakim y Adams en el momento del diagnóstico, que se caracteriza por alteraciones de la marcha, trastornos cognitivos progresivos e incontinencia esfinteriana. El predominio de síntomas motores (dificultad para la marcha, enlentecimiento de la deambulación) sobre el deterioro cognitivo al inicio de la enfermedad es un rasgo clínico típico que puede ayudar en el diagnóstico diferencial con otras demencias (> 50%). En general, los síntomas progresan de forma lenta, insidiosa y oscilante,

con períodos de mejoría y de empeoramiento. La mayoría de pacientes realiza la primera consulta tras varios meses de evolución desde que se inicia la clínica (entre 6 y 20 meses).

La HCA presenta una prevalencia del 0.5% y constituye, según las series, del 0 al 5% de todos los casos de demencia y entre el 1 y el 10% de las demencias tratables.

El tratamiento de la HCA consiste en la colocación quirúrgica de una derivación licuoral interna,

pero este procedimiento no consigue mejorar todos los pacientes con sospecha de esta enfermedad. Diferenciar a los pacientes que van a mostrar una buena respuesta a la derivación es una tarea compleja. Para ello, debemos basarnos en los hallazgos clínicos, radiológicos, neuropsicológicos y en los estudios dinámicos del líquido cefalorraquídeo (LCR), ya que estos últimos constituyen uno de los pilares fundamentales para confirmar el diagnóstico de la enfermedad y predecir la respuesta al tratamiento quirúrgico.

La TC y la RM pueden demostrar, al inicio, la dilatación ventricular supratentorial con la medición del Índice de Evans, que relaciona la amplitud de las astas frontales respecto al diámetro máximo entre las tablas internas a nivel de núcleos caudados. Ello debe considerarse cuando la relación es igual o superior a 0.3. También se puede encontrar abombamiento del III ventrículo, así como adelgazamiento y elevación del cuerpo calloso, o migración transependimaria de líquido cefalorraquídeo.

La RM permite valorar la dinámica de flujo de LCR a través del acueducto; la velocidad aumentada es compatible con HCA, y con probable respuesta favorable a la colocación de derivación ventricular.

En pacientes con HCA, los estudios de SPECT demuestran disminución del flujo sanguíneo en la corteza temporal inferior y media, bajo flujo subcortical y reducción del alto flujo cortical frontal bilateral. El PET muestra disminución en el metabolismo de ganglios basales y sustancia blanca periventricular. Se desconoce con certeza el valor predictivo de estas pruebas. Su elevado costo-beneficio impide su utilización más generalizada.

Demencia e infección

Muchas de las enfermedades infecciosas que afectan al sistema nervioso central pueden causar demencia. Las infecciones agudas suelen causar cambios en el nivel de conciencia, por lo que rara vez merecen consideración en el análisis de la

demencia, excepto como resultado de secuelas a largo plazo. Infecciones subagudas, especialmente las crónicas, pueden cursar con demencia como su manifestación principal o en asociación con otros síndromes neurológicos.

Demencia asociada a VIH

En un estudio reciente, los trastornos neurocognitivos asociados con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) fueron evaluados en 210 adultos infectados por el VIH. Alrededor del 67% tenía algún grado de deterioro cognitivo y 11.4% tenía demencia.¹⁷⁸ En otra muestra de 107 voluntarios franceses, el 4% tenían demencia.¹⁷⁹

TC y RM

Las alteraciones en estudios de neuroimagen incluyen atrofia cortical y subcortical, así como alteraciones de la señal de la sustancia blanca. La TC demuestra hipodensidad y la RM hiperintensidad de la sustancia blanca, sin evidencia de captación de contraste o efecto de masa. PET y SPECT no han sido útiles para el diagnóstico ni para la evaluación de respuesta terapéutica en la demencia asociada al VIH. La atrofia no suele ser proporcional a la intensidad de las manifestaciones clínicas.

Demencia en Parkinson

Comúnmente, la demencia se asocia con enfermedad de Parkinson (EP). La prevalencia de demencia en EP depende de la edad, duración de la enfermedad y población evaluada. Múltiples estudios citan que la prevalencia de la demencia es de 30 al 60%; lo cual indica que realmente se subestima su frecuencia real.

La demencia en Parkinson puede estar relacionada con otros síntomas neuropsiquiátricos, entre cuales encontramos depresión, apatía, ansiedad y alucinaciones. Los factores de riesgo en demencia incluyen deterioro de la función ejecutiva, edad,

severidad de los síntomas motores en la EP. Los pacientes con EP que desarrollan demencia son de mayor edad y una evolución más larga de la enfermedad; desarrollaron Parkinson en edad avanzada (la prevalencia de demencia incrementa de 12.4% en el grupo de 50-59 años de edad, a 68.7% en el grupo de 80 años o más) y tienen antecedente de alucinaciones.

Los pacientes con EP presentan demencia subcortical con involucro del proceso de pensamiento, toma de decisiones, atención, construcción visuoespacial, memoria, fluencia verbal con relativo respecto del lenguaje y con conducta social. La disfunción ejecutiva (planeación, secuencia e innovación) es el signo característico de la demencia en Parkinson y tiende a ser más prominente en la demencia de Alzheimer. El deterioro en la memoria es también un hallazgo temprano, pero no es el más importante en la demencia por cuerpos de Lewy. Los problemas de memoria están relacionados primariamente con el recuerdo más que con la codificación y almacenamiento (como se ve en la enfermedad de Alzheimer). El lenguaje se encuentra relativamente preservado, la disnomia es común (*Tabla 15*).

Una de las evaluaciones que más se realizan para confirmar el diagnóstico es el Mini mental, una simple medida de evaluación de deterioro cognitivo. Provee una rápida evaluación de la orientación espacial y temporal, atención, lenguaje y praxis construccional. Un Mini mental de 24 o menos no diagnostica demencia. El Mini mental no es sensible para el tipo de declinación de cognición que ocurre en forma temprana en la EP; un Mini mental intacto no excluye un deterioro selectivo de las funciones.

Evaluación cognoscitiva diagnóstica

El Mini Mental State Examination (MMSE) y el Montreal Cognitive Assessment y el Cambridge Cognitive Examination (CAMCog) deben ser consideradas como herramientas de screening diagnóstico en demencia en pacientes con Parkinson (Nivel de evidencia B).

Resonancia magnética

Los estudios de resonancia magnética de cráneo muestran hallazgos típicos de imagen que incluyen atrofia cortical asimétrica, especialmente frontoparietal, asimetría ventricular y atrofia segmentaria del cuerpo calloso. Sin embargo, ninguno de estos hallazgos es sensible o específico para el diagnóstico.

Criterios para el diagnóstico

Probable Parkinson-demencia

- Hallazgos clave: ambos deben estar presentes.
- Hallazgos de apoyo: deterioro típico en por lo menos dos de cuatro de los dominios cognitivos (atención, función ejecutiva, funciones visuoespacial y memoria) y por lo menos un síntoma conductual presente.
- Ninguno de la categoría III y IV presentes.

Posible Parkinson-demencia

- Hallazgos clave: ambas deben estar presentes.
- Hallazgos de apoyo: atípico perfil de deterioro cognitivo.
- En uno o más dominios, como afasia de receptiva, o amnesia límbica pura, síntomas conductuales pueden o no estar presentes.
- Uno o más de los criterios de la categoría III pueden estar presente, pero ninguno de la categoría IV debe estar presente.

Manejo del deterioro cognitivo asociado a demencia^{180,181}

- 1 Corregir problemas subyacentes como infección, deshidratación, desequilibrio electrolítico, otras alteraciones metabólicas.
- 2 Revisar historia de consumo de drogas y eliminar medicación antiparkinsoniana no necesaria. En particular, medicamentos sedantes y ansiolíticos deben ser disminuida y retirados en la medida de lo posible.
- 3 Disminución gradual y retiro (si es posible) de agentes anticolinérgicos, inhibidores de la COMT, inhibidores de la MAO-B y agonistas dopaminérgicos.
- 4 Considere iniciar terapia con inhibidor de la colinesterasa.
- 5 Si después de todo lo anterior el paciente continúa

I. Hallazgos clave

1. Diagnóstico de EP idiopática de acuerdo con los criterios de Banco de Cerebros del Reino Unido.
2. Síndrome demencial de inicio insidioso y de progresión lenta, desarrollada dentro del contexto de una enfermedad de Parkinson, diagnosticado por historia clínica y examen neuropsicológico definida como:
 - Deterioro en más de un dominio cognitivo.
 - Disminución del nivel cognitivo previo.
 - Déficit lo suficientemente severo para interferir con la vida diaria (social, ocupacional o cuidado personal), además del alcanzado por el deterioro motor.

II. Signos de apoyo

1. Perfil de alteraciones cognitivas
 - **Atención:** prominente deterioro con fluctuaciones.
 - **Funciones ejecutivas:** prominente deterioro.
 - Percepción visuoespacial y construccional con prominente deterioro.
 - **Memoria:** deterioro del recuerdo, quizá mejore con ayuda al escuchar señales.
 - **Lenguaje:** funciones principales preservada, dificultad para encontrar palabras.
2. Síntomas conductuales
 - Apatía
 - Alucinaciones (no inducida por drogas o en el tratamiento inicial de la EP).
 - Delusión (no inducida por drogas o en la etapa inicial del tratamiento).
 - Cambios de personalidad y del humor, incluidos síntomas depresivos.
 - Somnolencia diurna excesiva.

III. Hallazgos que no excluyen enfermedad de Parkinson-demencia, pero que hacen incierto el diagnóstico

1. Coexistencia de cualquier otra patología que pueda por sí misma causar deterioro cognitivo, pero que a su juicio no sea causa de demencia (*por ejemplo una imagen de enfermedad vascular*).
2. Intervalo de tiempo entre el desarrollo de los síntomas motores y cognitivos no conocidos.

III. Hallazgos no compatible con demencia-enfermedad de Parkinson que sugieren otras enfermedades neurológicas, psiquiátricas o sistémicas que causan demencia

1. Déficit cognitivo y conductual que aparecen aislados en el contexto de otras condiciones que, por sí mismas pueden causar deterioro cognitivo.
 - Estado confusional agudo debido a enfermedad sistémica o intoxicación por drogas.
 - Depresión mayor, otras enfermedad psiquiátricas primarias.
 - Probable demencia vascular de acuerdo con los criterios NINDS-AIREN.

Tabla 15. Hallazgos de demencia asociados con enfermedad de Parkinson

con confusión y/o alucinaciones, disminuir gradualmente la levodopa. A juicio del médico, debe elegir entre beneficio cognitivo sobre el empeoramiento motor al reducir la dosis de la levodopa.

- 6 Asegurar un adecuado cuidado en casa y la necesidad de un cuidador.
- 7 Se recomienda donepezilo de 5 a 10 mg cada 24 horas para el tratamiento de la demencia en Parkinson (Nivel de evidencia B).
- 8 Se debe administrar rivastigmina 12 mg cada 24 horas como tratamiento de demencia en Parkinson (Nivel de evidencia B).

Demencia y deterioro cognitivo causado por infecciones

Aunque no todos los casos de neuroinfecciones crónicas suelen presentarse con demencia o tienen manifestaciones obvias de una infección, la posibilidad de un proceso infeccioso crónico debe siempre considerarse al menos en las etapas iniciales del abordaje diagnóstico de demencia o durante una evolución atípica para una demencia degenerativa. Las manifestaciones meníngeas no siempre ocurren, especialmente en casos con algún tipo de deficiencia inmune o en casos como criptococosis, neurosífilis o enfermedades parasitarias.

Al igual que en las demencias degenerativas, la forma de presentación puede ser la de un deterioro cognitivo asintomático o sintomático leve, acompañada de variantes mnésicas o cognitivo-conductuales que afectan diferentes dominios, tales como juicio o funciones ejecutivas, preferentemente. Otras manifestaciones neurológicas pueden ser escasas o estar ausentes. En las demencias de causa degenerativa, el examen neurológico del estado motor, sensorial y los nervios craneales suelen ser normales. La presencia de anomalías en estas áreas o inconsistencias en la afectación de la esfera mental como juicio, lenguaje y funciones ejecutivas frontales) pueden

ser indicadores de una demencia infecciosa.

Las demencias rápidamente progresivas deben reforzar nuestras sospechas de una posible causa infecciosa y considerar una punción lumbar luego de las pruebas de imagen y básicas de laboratorio, incluidas VDRL o RPR en suero.

El número de pruebas solicitadas en LCR debe reducirse a través de un proceso minucioso de historia clínica y examen, incluidos viajes a sitios con epidemias conocidas o trabajos asociados a contacto con animales, lugar de residencia y contactos con personas con enfermedades infecto-contagiosas.

Las causas infecciosas que provocan deterioro cognitivo y demencia son numerosas y las características clínicas son similares. A continuación revisaremos las peculiaridades de algunas.

VIH

Tal vez la causa más común de demencia infecciosa es la asociada a VIH porque produce deterioro cognitivo por invasión viral directa al SNC e indirectamente por facilitar infecciones oportunistas, además de otras comorbilidades como hepatitis o enfermedad vascular que también pueden provocar deterioro cognitivo.

El diagnóstico de HAND (Trastorno neurocognitivo asociado a VIH) debe establecerse cuando otras comorbilidades han sido eliminadas.

El deterioro cognitivo provocado directamente por VIH es clasificado en tres grupos de acuerdo con el criterio Frascati:

- 1 Trastorno neurocognitivo asintomático, detectado por pruebas psicológicas (alteración cognitiva leve que no interfiere con actividades de la vida diaria).
- 2 Trastorno cognitivo leve (alteración cognitiva leve que interfiere con actividades de la vida diaria).
- 3 Demencia asociada a VIH (trastorno cognitivo muy notorio que interfiere con actividades de la vida diaria).

El VIH infecta directamente el SNC penetrando a través de células sanguíneas circulantes infectadas (macrófagos). Al ser liberados, los virus infectan células próximas al sitio de liberación como microglia, astrocitos o neuronas. La invasión también ocurre por penetración viral en forma libre desde células de endotelio vascular infectadas y destruidas por la replicación viral.

El VIH se encuentra en mayor concentración en regiones subcorticales, incluidos los ganglios basales y en la corteza frontal.

El diagnóstico depende de descartar infecciones oportunistas y otras comorbilidades. El virus puede ser detectado en LCR, e incluso determinarse la carga viral.

El pronto diagnóstico y la aparición de HAART (antirretrovirales altamente activos) han permitido una disminución de los casos con demencia, directamente provocados por el virus de la inmunodeficiencia humana. El aumento de la sobrevida en los casos con predisposición genética podría acelerar la aparición de enfermedad de Alzheimer asociada.

Neurosífilis

Afortunadamente es una enfermedad poco frecuente, pero de ninguna manera extinta. La mayor parte de las veces es un acompañante de infección por VIH. Su prevalencia en este grupo de pacientes permite su expansión a personas inmunocompetentes y debe ser investigada.

Las manifestaciones clínicas son progresivas y van desde la sífilis meningovascular, Tabes dorsalis hasta la demencia paralítica. Éstas incluyen cambios de personalidad, grandiosidad, deterioro cognitivo y manifestaciones motoras como temblor ataxia, aunque estas últimas pueden aparecer tardíamente con respecto a las neuropsiquiátricas. El examen pupilar cuidadoso es necesario para detectar la presencia de pupilas de Argyll Robertson.

El diagnóstico de neurosífilis se establece por la confirmación de positividad en LCR de VDRL (no RPR), con alta especificidad, pero falsamente

negativa hasta en 30% FTABs, PCR (reacción de polimerasa en cadena) para treponema pálido o TP-PA (aglutinación de partículas de treponema. El citoquímico de LCR generalmente muestra moderada elevación de proteínas y células. Muchas veces el diagnóstico es elusivo y requiere seguimiento y repetición de punción lumbar. RPR en suero no debe de omitirse. FTA-Abs es una prueba específica para treponema RPR con mayor sensibilidad.¹⁸²⁻¹⁸⁴

Toxoplasmosis cerebral

Es una causa poco frecuente de demencia como presentación aislada, ya que casi siempre se presenta junto con otras manifestaciones neurológicas debido a la naturaleza focal o multifocal de las lesiones, que son fácilmente reconocidas en un paciente con inmunosupresión VIH.

El diagnóstico depende de una serología positiva y la imagen de RM que muestra lesiones hiperintensas en T2 e hipointensas en T1, sin restricción de difusión y efecto de masa que refuerzan con Gd. Son habitualmente múltiples y bilaterales a diferencia del linfoma, cuya imagen tiene características similares, pero usualmente únicas.¹⁸⁵

Enfermedades por priones

Enfermedades priónicas transmisibles (TSE)

Es un grupo de patologías transmisibles, por cambios en codones de la proteína priónica que se encuentra normalmente en el cerebro en mayor concentración, que resulta en una PRPsc anormal mal plegada, replicable y transmisible interespecies, como la enfermedad de las vacas locas; es decir, por consumir cárnicos que contienen proteínas anormales, incubadas lentamente (CJDv) o transmitidas en forma iatrogénica¹⁸⁶ familiar genética o de aparición esporádica (JCDs), que es la forma más común.

Las enfermedades por priones producen una encefalopatía progresiva con rápido deterioro cognitivo y otras manifestaciones neurológicas mínimas, que pueden pasar desapercibidas como

parestias en extremidades o mioclonías leves al inicio. Anatomopatológicamente, se caracterizan por cambios espongiiformes y pérdida neuronal sin una respuesta inflamatoria.

Dependiendo del polimorfismo genético, existen al menos seis formas, de acuerdo con el codón afectado del gen de la proteína priónica sCJD: MM1, MV1, VV1, MM2, MV2 y VV2.¹⁸⁷ Estas son reconocidas en la enfermedad esporádica (CJDs) y existen diferencias relativamente características en su modo de presentación clínica y localización de las lesiones estructurales predominantes en ganglios basales, regiones temporales u occipitales, demostrables claramente por estudios de imagen con correlación clínica.

Las manifestaciones clínicas pueden presentarse como alucinaciones visuales en la variedad Heidenman, con mayor afectación occipital o trastornos de memoria y manifestaciones motoras. La semiología al inicio de la enfermedad puede ser variada, aunque la más frecuente es la presencia de deterioro cognoscitivo (64%), bien sea de forma generalizada (31%), focal (15%) o como trastornos del comportamiento (29%). Se han descrito formas de presentación exclusivamente afásicas (13%) o en forma de ceguera cortical y alucinaciones visuales (variedad de Heidenhain).

Alrededor de una tercera parte de los casos puede iniciar con semiología cerebelosa (variante de Brownell-Oppenheimer), oculomotora, síntomas sensitivos, afectación de motoneurona o con movimientos involuntarios anormales. A lo largo del curso clínico, la afectación cognoscitiva se hace constante (100%).

El diagnóstico por imágenes característico, mas no en todas las formas de enfermedad esporádica (CJDs) o variante CJDv, como por ejemplo hiperintensidad pulvinar bilateral u occipital en ésta última. En la enfermedad esporádica CJDs tipo MM2 se pueden diferenciar la forma cortical con hiperintensidades en difusión y la forma talámica con hipoperfusión e hipometabolismo talámico por SPECT y PET.

El EEG es característico con descargas periódicas,

pero no es un criterio diagnóstico indispensable, ya que no se observa en todas las variedades.¹⁸⁸

El examen de LCR debe incluir, en casos de duda diagnóstica, el análisis de la proteína 14-3-3 (sensibilidad 92%, especificidad 80%).¹⁸⁹

Tratamiento

Numerosos ensayos terapéuticos han incluido varias clases de drogas como antivirales (aciclovir y amantadina), antiinflamatorios, antibióticos, antidepresivos, anticoagulantes, antimaláricos, antifúngicos, interferones, analgésicos, anticonvulsivantes (topiramato, fenitoina, levetiracetam con disminución de las mioclonías) y antioxidantes, pero desafortunadamente los resultados no han sido relevantes.¹⁹⁰

Enfermedad de Whipple

Es una enfermedad crónica y poco común causada por la bacteria *Tropheryma whipplei*, en la que puede ocurrir demencia asociada a la oftalmoparesia supranuclear, ataxia, diplopía y mioclonías que afectan a los músculos faciales o cervicales. Pueden agregarse síntomas de alteración sistémica con fiebre, diarrea, pérdida de peso, linfáticas o articulares. Rara vez se presentan síntomas neurológicos o aparecen de forma aislada.¹⁹¹

Enfermedad de Lyme

La demencia puede ocurrir en la enfermedad de Lyme, aunque rara vez en la forma tardía de la enfermedad¹⁹² afecta la memoria¹⁹³ o como demencia frontal.

Neurocisticercosis

En la neurocisticercosis son frecuentes los trastornos cognitivos y conductuales. Es una enfermedad parasitaria de prevalencia alta en los países en desarrollo, aunque la industrialización de los alimentos ha provocado una disminución notoria en la incidencia. En un estudio reciente, se diagnosticó demencia en 12.5% de los pacientes con neurocisticercosis.¹⁹⁴

El diagnóstico depende de la imagen por TC o IRM,

además del estudio de LCR. Se puede demostrar por éstas la presencia de cisticercos en diferentes etapas de la enfermedad con formas quísticas, poliquísticas, calcificadas y calcificaciones con reactivación inflamatoria alrededor. El examen de LCR debe incluir pruebas serológicas de inmunoabsorción enzimática (ELISA).

Tuberculosis

Puede presentarse como una enfermedad subaguda o crónica con deterioro cognitivo progresivo. Los estudios de imagen pueden mostrar reforzamiento meníngeo, granulomas y/o hidrocefalia; debe sospecharse incluso en el adulto mayor.

El diagnóstico bacteriológico es muchas veces incierto a pesar de técnicas de PCR, cultivos y tinciones, por lo cual ocasionalmente se requiere

la implementación de un tratamiento empírico cuando la sospecha fundamentada lo amerita.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Causada por infección de los oligodendrocitos por poliomavirus JC. Afecta a los individuos con alteraciones inmunológicas, ya sea por estar asociado al SIDA o a otras causas de inmunosupresión. Cuando cambios cognitivos y de comportamiento están presentes, se les relaciona con hemiparesia, ataxia y otras señales debido al deterioro de la sustancia blanca del cerebro.¹⁹⁵ Otros virus pueden causar demencia rápidamente progresiva, como el virus del sarampión o de la rubeola, mientras que los virus del herpes producen manifestaciones más agudas, y derivan en cambios cognitivo-conductuales como secuelas.

Trastornos del sueño y demencias

Los trastornos del sueño son muy frecuentes en los ancianos. Teniendo en cuenta el crecimiento de este grupo etario, tiene gran importancia el conocimiento de las enfermedades del sueño que les afectan y cuál debe ser su tratamiento, ya que es en este grupo de edad donde encontramos a la mayor parte de los pacientes con demencias.

El manejo de los trastornos del sueño en estos pacientes es complejo. El adecuado control del insomnio y de la excesiva actividad nocturna que suelen producirse en las fases avanzadas de las demencias tiene una repercusión social cardinal. En esta guía se resumen las características peculiares de los trastornos del sueño en los ancianos, así como el abordaje diagnóstico y terapéutico de los trastornos del sueño en los pacientes con demencia.

Trastornos del sueño en el anciano

A lo largo de la vida, la estructura del sueño se modifica. Conforme el individuo envejece la

cantidad total de tiempo que se invierte en el sueño lento se reduce y, en consecuencia, aumenta el tiempo de sueño ligero (fases 1 y 2). También sucede que el primer período de sueño REM se inicia con una latencia más prolongada y el tiempo total que se invierte en sueño REM se reduce.^{196,197}

Aunque son las mujeres las que presentan más quejas en referencia a su sueño, los estudios polisomnográficos han mostrado que la arquitectura del sueño en mujeres ancianas se preserva más que en varones.¹⁹⁸

La historia clínica es fundamental en el abordaje de los trastornos del sueño en el anciano. Se deben recolectar datos sobre enfermedades médicas, consumo de tóxicos (cafeína, alcohol) o fármacos, y preguntar sobre enfermedades psiquiátricas. La exploración física debe prestar atención al estado general, postura, exploración orofaríngea y exploración neurológica.¹⁹⁹

Las principales causas de los trastornos del sueño en los ancianos incluyen los cambios fisiológicos del sueño (descritos anteriormente), alteraciones del sueño relacionadas con otras enfermedades que afectan a este grupo de edad y sus correspondientes tratamientos, trastornos primarios del sueño y la combinación de varios de estos factores.^{200,201} Las enfermedades más frecuentes que pueden alterar el sueño porque sus síntomas lo fragmentan o impiden su conciliación son la úlcera péptica, reflujo gastroesofágico, insuficiencia cardíaca, hiperplasia de próstata, artritis reumatoide, etc. Los trastornos del sueño más comunes en edades geriátricas se resumen en la *tabla 16*.

Los trastornos respiratorios del sueño aumentan su prevalencia con la edad y, por lo tanto, son frecuentes en edades avanzadas (afectan a 1 de cada 4 personas mayores). En términos generales, el síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAOS) es más frecuente en ancianos: 24% de los pacientes mayores de 65 años experimentan 5 o más apneas por hora de sueño. En edades medias de la vida, la aparición de pausas de apnea durante el sueño es de 2 a 3 veces más común en hombres que en mujeres. Después de la menopausia, la incidencia de este cuadro aumenta de forma importante en las mujeres.^{198,202} Los pacientes ancianos con grave SAOS tienen una supervivencia media menor.

Síndrome de apneas-hipopneas del sueño

Síndrome de piernas inquietas

Movimientos periódicos de las piernas durante el sueño

Insomnio

Síndrome de fase adelantada del sueño

Trastorno de conducta del sueño RE

*Tabla 16. Principales trastornos del sueño en los ancianos*²⁰¹

Adaptado de Bliwise, 1993.²⁰¹

La hipoxemia nocturna crónica o repetida puede producir riesgo de complicaciones cardiológicas y cerebrovasculares. Los factores asociados con la edad que pueden determinar una mayor prevalencia y gravedad del SAOS incluyen la alteración de los reflejos respiratorios (relacionada con enfermedades neurológicas degenerativas), obesidad y anomalías de la vía aérea que aparecen con la edad.²⁰¹ La hipersomnolia diurna se ha considerado un factor importante en la patogenia, ya que puede aparecer en pacientes ancianos con SAOS. De hecho el SAOS se ha postulado como uno de los diagnósticos diferenciales de las demencias reversibles.²⁰³⁻²⁰⁵ El tratamiento con CPAP-BIPAP ha resultado bastante efectivo.

Los movimientos periódicos de las piernas durante el sueño y el síndrome de piernas inquietas también aumentan en incidencia con la edad. Se estima que hasta 45% de pacientes ancianos pueden sufrir estos trastornos.^{198,199} Los movimientos periódicos de las piernas afectan al 35% de las personas a

partir de los 65 años. Son movimientos repetitivos, típicamente en las piernas, que ocurren cada 5 a 40 segundos, agrupados en episodios que duran a su vez desde varios minutos a horas. El síndrome de las piernas inquietas consiste en una sensación desagradable como de hormigueo profundo en los músculos de los muslos o gemelos que obliga al paciente a revolverse en la cama o a levantarse para caminar y sentir alivio; puede reaparecer la misma sensación varias veces a lo largo de la noche.¹⁹⁷⁻¹⁹⁹

El insomnio es el trastorno del sueño más frecuente en los ancianos. Cuarenta por ciento de las personas mayores de 60 años lo experimentan, además de despertares frecuentes y sueño fragmentado. Desde luego, hay que tener en cuenta en este apartado la importante contribución causal de las enfermedades médicas, psiquiátricas y los fármacos para que el insomnio aumente. Entre los fármacos que pueden producir insomnio destacamos algunos antidepresivos (fluoxetina, venlafaxina), corticoesteroides, cimetidina,

ranitidina, propanolol, anfetaminas, levodopa, agonistas dopaminérgicos y tiroxina.¹⁹⁶

Dentro de las anomalías del ciclo circadiano, el síndrome de fase adelantada de sueño es el más frecuente en los ancianos. Consiste en acostarse pronto por la noche y despertarse temprano. El tratamiento se basa en la exposición a luz intensa a altas horas de la tarde, así la fototerapia parece que retrasa la instauración del sueño. La melatonina (neuropéptido segregado por la glándula pineal) sincroniza entidades clínicas como la demencia por cuerpos de Lewy y la enfermedad de Parkinson.²⁰⁶ También se han observado lesiones isquémicas del tegmento pontino.^{207,208}

Trastornos del sueño en las demencias

Los pacientes con demencia pueden tener insomnio, hipersomnia, hiperactividad motora nocturna, alucinaciones y otros trastornos del comportamiento. Estos trastornos aparecen sobre todo en las fases avanzadas de la demencia.²⁰⁹

El insomnio puede consistir en dificultad para iniciar el sueño, mantenerlo o en despertar matutino precoz. Se desconoce su incidencia y prevalencia exacta en los pacientes con demencia. Los cambios en la arquitectura del sueño son más graves cuanto más avanzada es la demencia. La reducción del tiempo de sueño profundo –que es el más restaurador– conlleva más dificultad para mantenerse despierto y frecuentes despertares, con vagabundeo nocturno. Estos paseos nocturnos pueden ser un reflejo de la existencia de insomnio, pero también pueden ser efecto secundario de los tratamientos (los inhibidores de la acetilcolinesterasa pueden producir insomnio), o deberse a estrés emocional, a la necesidad de encontrar el cuarto de baño, a sentir algún tipo de dolor o sufrir el síndrome de piernas inquietas. Los pacientes con demencia tienen además dificultad para explicar por qué se levantan por las noches. En ellos es especialmente recomendable reducir el consumo de cafeína y hacer ejercicio moderado por las tardes.^{200,201}

Respecto al síndrome de piernas inquietas, los pacientes con demencia suelen ser incapaces de relatar sus síntomas, y dado que el diagnóstico de esta entidad es clínico resulta difícil determinar la incidencia exacta de este trastorno en las demencias. Los agentes dopaminérgicos son eficaces, pero pueden provocar insomnio por lo que deben usarse con precaución en pacientes con síntomas psicóticos asociados a la demencia. Siempre es importante descartar una posible insuficiencia de hierro en estos pacientes que a veces presentan déficits nutricionales.^{209,210}

La disritmia circadiana en forma de fase adelantada de sueño puede aparecer en pacientes con demencia. Los cambios degenerativos en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo y la disminución de la secreción de melatonina pueden ser los factores que contribuyan a este trastorno del sueño.²¹¹

La relación entre SAOS y la demencia no está claramente establecida, aunque se piensa que el SAOS puede contribuir a la etiopatogenia de la demencia por los cambios de presión intracraneal y de perfusión cerebral que se producen en los episodios de apnea.²⁰² Existe evidencia de que el SAOS no tratado produce cambios de carácter y deterioro cognitivo. Así, los estudios neuropsicológicos revelan que el SAOS produce inatención, inflexibilidad cognitiva, lentitud del lenguaje y pérdida de memoria.²⁰³

El síndrome crepuscular o del ocaso se caracteriza por delirio, confusión, pensamiento desorganizado, inatención, inquietud, hiperactividad, vagabundeo, agitación, insomnio, alucinaciones, ansiedad e ira que se desarrollan a última hora de la tarde o de la noche.²¹² La agitación nocturna puede deberse también a dolor o incomodidad, estreñimiento, retención urinaria o infección. Los cuadros alucinatorios o confusionales nocturnos cursan con intensa agitación e impiden el descanso porque se presentan cuando debe conciliarse el sueño. El proceso del adormecimiento implica una eliminación de la aferencia externa o privación sensorial relativa (aislamiento, oscuridad) lo que favorece la emergencia de una percepción

alterada. Se postula que las informaciones externa e interna son competitivas y excluyentes gracias a un mecanismo neuronal que permite atender al entorno e ignorar la información interna durante la vigilia y procura el proceso contrario durante el sueño. En condiciones de privación sensorial del entorno o desaferentización se producen diversas alucinaciones que podrían entenderse como atención simultáneamente interna y externa.

Conforme la demencia avanza, la diferenciación entre los sueños, disfunción visuo-perceptiva y la realidad se dificulta. Ello es particularmente evidente en la demencia por cuerpos de Lewy, pero también puede ocurrir en otras demencias.²¹⁰⁻²¹²

En la enfermedad de Alzheimer (EA), el sueño se caracteriza por un aumento de los despertares, tanto en duración como en frecuencia, así como por incremento de las siestas diurnas, además por una disminución del sueño lento profundo (fase 3-4 del sueño no-REM) y del sueño REM. El insomnio es el síntoma más frecuente y puede existir en cualquiera de las etapas de esta enfermedad. El daño de las vías neuronales que inician y mantienen el sueño es el factor que puede explicar los trastornos del sueño en la EA, fundamentalmente la disminución de la función colinérgica, dado el papel de la acetilcolina y de sus precursores en la inducción del sueño REM.²⁰⁹⁻²¹⁰ Igualmente, la secreción de melatonina que disminuye con la edad, se ha encontrado grave y significativamente disminuida en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con demencia tipo Alzheimer, en comparación con controles de edad similar lo que puede determinar los trastornos o disrritmias circadianas que frecuentemente presentan los pacientes con EA.²⁰⁶

El trastorno de conducta del sueño REM se caracteriza por movimientos simples o complejos de las extremidades, vocalizaciones, a veces con violencia que puede dañar al compañero de cama. La frecuencia y gravedad de este trastorno es variable entre pacientes y en un mismo paciente de unas noches a otras. Cuando se asocia a enfermedades degenerativas tiende a desaparecer conforme avanza la enfermedad. La asociación del TCSR a enfermedades degenerativas del sistema

nervioso está bien establecida, sobre todo en la enfermedad de Parkinson, en la demencia por cuerpos de Lewy y en las atrofas multisistema (sinucleopatías). Precede en años o décadas a la enfermedad degenerativa. Los pacientes con demencia y TCSR tienen un perfil de trastorno neuropsicológico típico de la demencia por cuerpos de Lewy consistente en alteración de la función visuoespacial, fluencia verbal, atención, concentración, con relativa preservación del lenguaje y memoria.²¹²⁻²¹⁸

Los trastornos del sueño también pueden encontrarse en el contexto de una demencia vascular. Algunas lesiones vasculares cerebrales en determinados núcleos anatómicos pueden provocar trastornos del sueño. En concreto, la lesión del núcleo dorsomedial talámico puede derivar en un cuadro caracterizado por somnolencia excesiva, apatía, pérdida de iniciativa, espontaneidad, bradipsiquia, perseveración y síndrome amnésico.²¹⁹

Existe una relación entre el SAOS, la enfermedad vascular cerebral e, indirectamente, con la demencia por infartos cerebrales múltiples.²¹⁰ Sin embargo, existe discrepancia sobre si existe una asociación del SAOS con la demencia tipo EA.²⁰⁴

Para el insomnio, vale la pena probar medidas higiénicas de hábitos de inducción al sueño, que incluyen restricción del sueño y el mantenimiento de los pacientes despiertos durante el día, como complemento al manejo farmacológico. La medicación para tratar el insomnio se debe prescribir con precaución, ya que puede agravar el deterioro cognitivo o un SAHS si existiese. Si es necesaria, los sedantes antidepresivos como trazodona, pueden ser efectivos para inducir el sueño en la EA, pero los hipnóticos anticolinérgicos deberían evitarse.

Alternativamente, los hipnóticos, sedantes no-benzodiazepínicos, tales como zolpidem o zaleplon, pueden ser de utilidad. El insomnio secundario al tratamiento con inhibidores de la acetilcolinesterasa puede corregirse mediante la administración de una dosis matutina, en el caso

de donepezilo, o no dando la segunda dosis diaria más tarde de la cena, en el caso de rivastigmina y galantamina.²⁰⁹ Los fármacos efectivos para el insomnio primario incluyen trazodona, melatonina y neurolépticos atípicos (quetiapina, olanzapina, clozapina, risperidona, zisapridona). Entre los inhibidores de la recaptación de la serotonina, la fluoxetina puede agravar o precipitar el insomnio, mientras que la mirtazapina puede disminuirlo. El tratamiento con CPAP del SAOS en los pacientes con demencia puede producir mejoría en algunas de las pruebas neuropsicológicas de algunos de ellos; la mayoría tolera bien el tratamiento. Como ya se ha comentado previamente, los hipnóticos pueden empeorar la hipoxemia nocturna. Agentes como el zolpidem que actúan sobre receptores selectivos de las benzodiacepinas tienen una acción muy corta y menos efectos secundarios.²¹¹ Para el síndrome crepuscular o la agitación nocturna es recomendable evitar la ingesta de cafeína, establecer hábitos de vida regulares, medidas higiénicas de sueño y se deben emplear técnicas psicológicas de modificación de comportamiento. Los fármacos útiles son los neurolépticos, trazodona, benzodiacepinas (clonazepam) y antiepilépticos (valproato, carbamacepina). Las benzodiacepinas pueden tener un efecto paradójico, pueden producir hipersomnia diurna y empeorar el deterioro cognitivo por lo que deben reservarse para fases avanzadas.²²⁰

Cuando las alucinaciones son leves y no asustan al paciente puede ser útil simplemente explicarle y tranquilizarlo. Si las alucinaciones provocan angustia o miedo entonces conviene instaurar un tratamiento. Primero hay que descartar una enfermedad médica intercurrente como infecciones y eliminar los medicamentos que pueden producir alucinaciones como la levodopa, agonistas dopaminérgicos, anticolinesterásicos, amantadina, selegilina. Los inhibidores de la acetilcolinesterasa pueden ser eficaces en las alucinaciones y delirios, particularmente en la demencia por cuerpos de Lewy. Los neurolépticos atípicos como la risperidona y la olanzapina son útiles y producen poca rigidez y acinesia, aunque a veces empeora el parkinsonismo y se producen reacciones adversas a neurolépticos. La clozapina

puede ser eficaz en revertir las alucinaciones, pero por el efecto anticolinérgico débil que tiene puede producir confusión, además se debe monitorizar la aparición de agranulocitosis. La quetiapina no produce agranulocitosis y es muy eficaz en revertir las alucinaciones, delirios y alteraciones del comportamiento con pocos efectos secundarios.²⁰⁹⁻²¹¹ En cuanto al TCSR, la principal recomendación para su manejo es que el entorno de la habitación donde duerme el paciente sea seguro para evitar lesiones. El clonazepam es efectivo a dosis de 0.25 a 1 mg/noche. Otros agentes que mejoran el TCSR son triazolam, clozapina y quetiapina.

La influencia de los fármacos colinérgicos centrales en la regulación motora y vegetativa del sueño REM es un reto científico abierto. Observaciones preliminares indican que donepezilo, rivastigmina y galantamina aumentan la cantidad de sueño REM en voluntarios normales. Dada la importancia del sueño REM en procesos de aprendizaje y memoria, es previsible que estos fármacos inhibidores de las colinesterasas centrales promuevan procesos REM dependientes. Los agentes dopaminérgicos no han demostrado eficacia. Los inhibidores de la recaptación de serotonina y antidepresivos tricíclicos pueden agravar el TCSR. Por lo tanto, en pacientes con demencia tratados con uno de estos fármacos es importante realizar un seguimiento clínico de posibles trastornos durante el sueño.²¹⁵⁻²¹⁶

En la *tabla 17* se resumen los principales tratamientos de los trastornos del sueño en las demencias.²¹¹

Trastorno del sueño	Recomendaciones de tratamiento
Insomnio	<ul style="list-style-type: none"> - Medidas higiénicas de sueño. - Hipnóticos no benzodiazepínicos: zolpidem (5-10 mg) o zaleplon (5-10 mg). - Antidepresivos: mianserina (10-30 mg), trazodona (50-150 mg), mirtazapina (15-60 mg). - Neurolépticos atípicos: quetiapina (25-150 mg), olanzapina (2.5-10 mg), clozapina (25-100 mg), risperidona (0.5-2 mg), zisapridona (20-60 mg).
Síndrome de fase adelantada de sueño	<ul style="list-style-type: none"> - Fototerapia o melatonina.
Hiperactividad motora nocturna: Síndrome crepuscular y alucinaciones	<ul style="list-style-type: none"> - Hábitos de vida regulares. - Descartar infección intercurrente. - Retirar levodopa o agonistas dopaminérgicos. - Inhibidores de la acetilcolinesterasa: donepezilo (5-10 mg), rivastigmina (9-12 mg), galantamina (24 mg). - Antidepresivos: mianserina (10-30 mg), trazodona (50-150 mg), mirtazapina (15-60 mg). - Antiepilépticos: valproato y carbamacepina. - Neurolépticos atípicos: quetiapina (25-150 mg), olanzapina (2.5-10 mg), clozapina (25-100 mg), risperidona (0.5-2 mg), zisapridona (20-60 mg).
Trastorno de conducta del sueño REM	<ul style="list-style-type: none"> - Cuidar el entorno para evitar lesiones. - Clonazepam (0.5-2 mg).

Tabla 17. Principales trastornos del sueño en las demencias y su tratamiento

Enfermedad de Alzheimer

Conforme la expectativa de vida es mayor, el deterioro cognitivo mínimo (DCM) y la enfermedad de Alzheimer (EA) se hacen más prominentes. Esta última es la demencia más prevalente y frecuente en la población que está en la tercera edad, especialmente en las personas mayores de 70 años. Se calculan 4.5 millones de enfermos de EA en USA y se estima que para 2050 sean 14 millones.^{221,222} El DCM sería la transición entre la normalidad y la EA.^{223,224}

Aunque se esperan cambios cognitivos conforme la edad avanza, resulta difícil definir la normalidad en el envejecimiento y diferenciar en esta edad la cognición normal del deterioro cognitivo mínimo. Se considera, sin embargo, que sujetos que tienen cambios preclínicos manifestados por déficit en

el funcionamiento global, pérdida de la memoria episódica, funcionamiento ejecutivo, velocidad para recordar tareas (es decir, quienes tienen múltiples déficits cognoscitivos), posiblemente tienen mayor riesgo de desarrollar EA.^{223,224}

Es bien sabido que muchas funciones cognitivas se van perdiendo con la edad. Aunque hay una gran variabilidad individual respecto a la cognición y otras funciones, algunos factores como el género, el estado general de salud, el nivel de educación y la cultura del individuo resultan determinantes para tener mayor riesgo de deterioro cognitivo.^{225,226} Parece ser normal perder memoria con la edad, al menos eso suponemos; sin embargo, la longevidad no necesariamente tiene una relación obligada a desarrollar demencia. Además de los factores

mencionados, existen otros que favorecerán el deterioro cognitivo como la depresión (pérdida de seres queridos, laboral, capacidad económica, etc.),²²⁷⁻²²⁹ fármacos tomados en esta etapa de la vida e incluso el abuso de sustancias (alcohol), la hipoxia crónica en individuos con historia de tabaquismo o enfermedades respiratorias crónicas, el propio envejecimiento (apoptosis neuronal) y, desde luego, que en esta edad hay mayor número de enfermedades neurodegenerativas como EA, Parkinson, parkinsonismo, esclerosis lateral amiotrófica.²³⁰⁻²³²

Conforme aumenta nuestra edad, el hipotálamo es menos sensible a la glucosa y a su patrón de regulación hormonal, lo cual conlleva una pérdida de la capacidad de retroalimentación a glucocorticoides (por pérdida de receptores). La hipófisis sufre una fibrosis intersticial y reducción en la producción de la hormona del crecimiento en el sueño, caída de la producción de prolactina y en los niveles de estrógenos en la mujer. El eje hipotálamo-tiroideo disminuye al menos 50%, sin constituir un estado de hipotiroidismo necesariamente, pero constituye una señal de alerta en la población adulta mayor.

La demencia es el cambio en la función cognoscitiva, lo suficientemente severo para comprometer la función diaria del individuo. La definición específica de cada forma de demencia (neurodegenerativa, vascular, metabólica, infecciosa, inmunológica) depende de las características de cada subtipo causal. Las áreas más exploradas son memoria, atención, lenguaje, habilidades viso-espaciales y capacidad de resolver problemas.

Frecuentemente, la primera manifestación detectada por la familia y, en ocasiones por el médico mismo, puede ser una alteración en el sensorio, precipitada por una situación de estrés, alteración metabólica o proceso infeccioso como sucede en el delirium (síndrome confusional agudo). La amnesia se asocia principalmente a EA y suele ser la pérdida de la memoria reciente su primera manifestación. Parkinsonismo, alucinaciones y fluctuaciones conductuales se pueden asociar al DCL. La anomia prominente y que afecta otras áreas de lenguaje

se relaciona con afasia progresiva primaria (APP) que suele asociarse a la demencia frontotemporal. Si la demencia avanza rápidamente y se asocia a alteraciones psiquiátricas y motoras puede deberse a una enfermedad priónica (Jacob-Creutzfeldt).

Epidemiología y fisiopatogenia

La EA es un fenómeno relacionado con la edad, que es el principal factor de riesgo epidemiológico ya que la incidencia incrementa dramáticamente conforme avanza la edad, especialmente después de los 70 y 80 años. La prevalencia se duplica cada cinco años y es mayor en las mujeres, dado que ellas viven más que los hombres.²³³

La EA es la demencia más frecuente en muchos países del mundo. Suele ser lentamente progresiva y provocar alteración prominente en memoria y conforme avanza, también se asocia con alteraciones conductuales. Es una enfermedad degenerativa, cuyo diagnóstico etiológico se hace apoyándose en las características neuropatológicas de presencia de placas neuríticas y marañas neurofibrilares en el cerebro.^{35,234} La mayoría de los autores considera que la alteración clínica está asociada al depósito de formaciones amiloideas en su fragmento A β 1-42 de la gran proteína precursora del amiloide (APP), lo que inicia una cascada de eventos que llevan a inflamación y destrucción celular que finalmente resultan en EA. Sin embargo, tanto o más importante parece ser el plegamiento de proteína que caracteriza neuropatológicamente a la EA: la presencia de la proteína tau que se fosforila y forma las marañas neurofibrilares.^{35,234}

Por tanto, la EA pertenece a las enfermedades neurodegenerativas conocidas actualmente como proteinopatías; es decir, que se caracterizan por formas agregadas (conglomerados) que forman fibrillas y luego cuerpos de inclusión que al ir aumentando en su presencia celular facilitan finalmente la muerte neuronal, y se asocian a daño oxidativo, consumo de ATP, disfunción y muerte celular. La sobreexpresión de proteínas ha ayudado a crear modelos transgénicos (células, moscas, ratones) que intentan explicar la cascada de eventos patológicos.

El deterioro cognoscitivo mínimo seguramente es el inicio claro de la presencia de estas proteinopatías; no obstante, es posible que ésta inicie aún años antes de que este se manifieste. Por ello, muchos clínicos enfrentan el dilema de determinar la importancia del síntoma “*olvido*”, especialmente cuando el paciente se da cuenta que su memoria ha cambiado. El DCM se refiere a un paciente con problemas de memoria, pero sin otras alteraciones cognoscitivas que sugieran demencia.²³⁵ Reconocerlo implica evaluar, con el paciente y la familia, la realización de estudios complementarios que apoyen la posibilidad de que el paciente desarrolle EA.

Cuadro clínico

El síntoma que más se manifiesta es el “*olvido*”, inicialmente de los eventos recientes, pero el problema que podría pasar desapercibido inicialmente, este se hace evidente cuando el paciente inicia con errores de juicio, imposibilidad para ejecutar tareas previamente aprendidas y reconocer lo antes aprendido. Por lo tanto, la amnesia inicial se asociará con agnosias, apraxias, afasia, deterioro cognoscitivo lentamente progresivo, con respecto de las funciones motoras y sensitivas (visión, audición, sensibilidad superficial y de propiocepción), los cuales son elementos esenciales para conformar el diagnóstico clínico de EA. Se requiere tomar la historia clínica del propio paciente y de uno o varios familiares que conozcan su padecimiento y evolución. Conviene además utilizar algún instrumento de evaluación como el MMSE (Mini-Mental State Examination), 3 MS (modified Mini-Mental State) y CDR (Clinical Dementia Rating Scale), MOCA (Montreal Cognitive Assessment).^{236,237} Todos los pacientes que presentan demencia deben tener una exploración física completa para descartar comorbilidades sugestivas de otras etiologías. En el paciente con sólo EA, la exploración general es normal, salvo la evaluación del estado mental. La exploración nos puede ayudar a diferenciarla de otras demencias, por ejemplo la reducción en la velocidad de ejecución motriz (bradicinecia, lo cual nos haría sospechar de una DCL), signos de lateralización (indicarían demencia vascular)

y encontrar conjuntamente una neuropatía (nos obligaría a descartar una demencia metabólica o tóxica).

Los criterios diagnósticos para la demencia de tipo Alzheimer son:

- A.** Deterioro de memoria.
Aprender o recordar objetos perdidos.
- B.** Una o más de las siguientes:
 - I.** Afasia.
 - II.** Apraxia.
 - III.** Agnosia.
 - IV.** Disfunción ejecutiva (planificación, organización, secuenciación y abstracción).
- C.** Los déficits cognitivos suficientes para afectar el funcionamiento social y ocupacional.
- D.** Curso clínico es en un inicio gradual y progresivo.
- E.** Estas alteraciones no deben ser explicadas por delirium (síndrome confusional agudo).
- F.** No secundario a otra enfermedad neurológica demencial, por ejemplo la enfermedad cerebrovascular o la enfermedad de Parkinson.

Los criterios clínicos para el deterioro cognoscitivo mínimo son:

- 1.** Cognición alterada (por lo general en memoria), preferiblemente corroborada por un informante.
- 2.** Cognición (por lo general la memoria), con deterioro independiente de la edad y nivel de educación.
- 3.** Función cognoscitiva por lo demás normal.
- 4.** Actividades de la vida diaria preservadas.
- 5.** No demenciado.

Se usan más comúnmente como criterios diagnósticos los establecidos por el DSMIV y la NINCDS-ADRDA (Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association Work Group).²³⁸ Incluyen el desarrollo de múltiples déficits cognoscitivos con pérdida de memoria (imposibilidad para aprender nueva información o recordar la previamente aprendida), más al menos uno de los siguientes dominios cognoscitivos: afasia (alteraciones del lenguaje), apraxia (imposibilidad para ejecutar

una tarea motora aprendida), agnosia (dificultad para reconocer objetos) o dificultad para realizar funciones ejecutivas (planear, organizar, secuenciar, abstraer) y progresión necesariamente gradual.

Abordaje diagnóstico

La AAN sugiere como parámetros obligados en todo paciente con demencia el determinar niveles de B12 y pruebas de función tiroidea. Además de los exámenes de rutina.²³⁹ La IRM (preferentemente) o TAC debe realizarse para descartar otras causas de demencia como sería un hematoma subdural, neoplasias o infartos.²⁴⁰ Aunque la atrofia de estructuras temporales mediales (hipocampo, amígdala) –con el crecimiento secundario de la punta temporal del ventrículo lateral– no es específica, sí es consistente con el diagnóstico de EA. El estudio volumétrico del hipocampo puede llevarse a cabo en forma seriada para seguir la evolución del enfermo con EA.

Se han desarrollado técnicas para determinar la presencia de amiloide en el cerebro de sujetos en quienes se sospecha de EA. Recientemente se ha agregado la medición de la proteína tau fosforilada, como un biomarcador de la enfermedad.²⁴⁰

La evaluación neuropsicológica se usa ampliamente para evaluar la función cognoscitiva en pacientes de quienes se sospecha demencia, pero no se tiene la seguridad. Por ejemplo, el paciente con EA tiene dificultades para recordar palabras, aprender y nominar. Nos podría ayudar a diferenciar de un paciente con DFT que tiene alteraciones profundas en la ejecución, le es más difícil mantener la atención y en la velocidad de procesar y que puede preservar relativamente mejor nominación y memoria.

El estudio rutinario de LCR ha mostrado poca utilidad en demencia. Sin embargo, si hay un cambio agudo o subagudo en el estado mental, fiebre, rigidez de nuca, cáncer, enfermedad de la colágena o el sujeto está inmunocomprometido por alguna otra circunstancia es obligado realizarla. Debe siempre estar atento de que no existan contraindicaciones para la punción lumbar. Recientemente, se ha

propuesto la medición de proteína tau en este fluido para apoyar el diagnóstico e incluso predecir la posibilidad de EA. El estudio de niveles de A β 1-42 y proteína tau en LCR pueden ser biomarcadores para EA con una sensibilidad y especificidad del 85 y 87%, respectivamente.²⁴¹

Las pruebas genéticas deben realizarse cuando exista historia familiar de EA o en sujetos que inician con demencia entre los 30 a 50 años; es obligado si existe un patrón autosómico dominante. Pueden encontrarse mutaciones en los cromosomas 1, 14, 19 y 21. Se han demostrado polimorfismos especialmente para la proteína transportadora de lípidos Apo E y para la forma ϵ 4.^{35,234}

Tratamiento²⁴²

Dado que aún no hay cura para EA, el objetivo principal del tratamiento de estos pacientes es proporcionar soporte a cada síntoma. Éste incluye manejo tanto médico como no médico. El paciente debe ser tratado en forma integral (multidisciplinaria), procurar distraerlo, obligarlo a practicar ejercicio, darle mayor atención, estimular sus sentidos, la musicoterapia parecería ser muy efectiva y ponerles a cantar. El paciente con EA requiere cuidados concomitantes asociados con su edad y patologías comórbidas. Tiene mayor riesgo cardiovascular (HTAS, falla cardíaca) y frecuentemente cursa con diabetes mellitus. Igualmente, debemos estar atentos a detectar infecciones respiratorias, descontrol metabólico (deshidratación, hiponatremia, alteraciones metabólicas frecuentes o procesos infecciosos como una simple infección urinaria que puede favorecer delirium (síndrome confusional agudo) y que también puede ser secundario a los cambios ambientales (vivienda) y a crisis familiares.

Aun cuando no se conoce por completo la fisiopatogenia de la EA, se sabe que existe un déficit generalizado de neurotransmisores, principalmente colinérgico, debido a que por muchos años se observó que fármacos anticolinérgicos, como la escopolamina, podían producir deterioro en aprendizaje y recuerdo, ya que la distribución de neuronas colinérgicas se localizan principalmente en neocorteza e

hipocampo y están involucradas en muchos aspectos de la cognición, particularmente atención y memoria. En la última década, el perfil de los fármacos anticolinesterásicos ha demostrado ser efectivo y seguro para modificar los síntomas y mejorar la calidad de vida de los pacientes con EA. Los más usados son donezepilo, rivastigmina y galantamina. La tacrina (cognex) fue el primer fármaco aprobado de este grupo, pero dado que se requerían cuatro dosis al día y la hepatotoxicidad concomitante, se dejó de emplear. En 1990 la FDA aprobó donepezilo,²⁴³ que se administra en una sola dosis y no requiere de monitorización de laboratorio. Tiene una vida media de 70 horas, se inicia con 5 mg las primeras 4 a 6 semanas hasta incrementar a 10 mg/día. Sus efectos adversos más comunes son náusea y vómito. Puede alterar la conducción cardíaca en alguien que ya tiene susceptibilidad y facilitar alteraciones respiratorias en sujetos con enfermedades pulmonares crónicas como el asma. El paciente puede experimentar sueños vívidos y podría también modificar la respuesta anestésica durante la cirugía. Su absorción no depende de la ingesta de alimentos.²⁴²⁻²⁴⁴ La rivastigmina es un inhibidor pseudo-irreversible de la acetilcolinesterasa, que se disocia de la enzima lentamente. La administración oral requería de dos dosis diarias y tenía mayores efectos indeseables. Se debía iniciar con 9 mg al día e incrementar hasta llegar a 27 mg al día; sus efectos adversos son especialmente gastrointestinales, los cuales han disminuido de manera dramática a partir del cambio de forma de administración, ya que el perfil de seguridad y el incremento sin grandes problemas en la dosificación mejoran con la administración en parches tópicos de este fármaco.²⁴²⁻²⁴⁵ La galantamina es un inhibidor reversible de la colinesterasa que también tiene actividad sobre los receptores de nicotina. Se debe administrar dos veces al día; iniciar con 4 mg e incrementar paulatinamente hasta llegar a 12 mg dos veces al día. El escalonamiento debe hacerse cada cuatro semanas para disminuir efectos indeseables, que también son gastrointestinales, pulmonares y cardiovasculares.^{242,243} La memantina, un antagonista de los receptores NMDA, se ha usado en adición a los anticolinesterásicos, con una eficacia similar a éstos. La vitamina E y

otros antioxidantes han ganado popularidad por la fisiopatología propuesta de la enfermedad. Se sugiere que puede retardar la progresión, institucionalización y muerte, si se administra a dosis de 1,000 U diarias asociada a selegilina 10 mg al día. Sin embargo, no hay suficiente evidencia. Se han sugerido a los AINES (antiinflamatorios no esteroideos) como la indometacina, los inhibidores de la ciclooxigenasa-2 y hasta los esteroides con base en el proceso inflamatorio. En la actualidad, se reconoce que la terapia sustitutiva hormonal puede ser un factor de riesgo más que de protección para la EA. Ni la terapia de inmunización, agentes antiagregación amiloide (tramiprosato), ni los moduladores de la actividad de la secretasa (flurbiprofen, tereflurbil) han demostrado modificar la evolución de la EA. Dimebón, un antihistamínico, está siendo evaluado en fase IV para determinar su real beneficio clínico. Al inicio, muchos pacientes podrían cursar con depresión, en cuyo manejo deberían preferirse los inhibidores de recaptura de serotonina a los tricíclicos por su efecto anticolinérgico. La presencia de psicosis indica que la enfermedad está avanzando. La risperidona es efectiva, pero puede provocar somnolencia y síntomas extrapiramidales. La olanzapina es también efectiva, pero en general se prefieren los antipsicóticos atípicos al haloperidol, especialmente porque muchos pacientes podrían manifestar más fácilmente parkinsonismo.²⁴² Para la apatía, se puede prescribir metilfenidato, pramipexol, bromocriptina, antidepresivos y los propios anticolinesterásicos. Para la agitación puede intentarse administración de trazodona, risperidona, olanzapina, quetiapina, carbamazepina y valproato.²⁴²

Demencia asociada a enfermedades autoinmunes

Este apartado considera las diferentes patologías autoinmunes que pueden llevar a un paciente a un cuadro de deterioro cognoscitivo con criterios obligatorios de demencia. Es una guía práctica que se fundamenta en revisiones sistematizadas, estudios epidemiológicos, ensayos clínicos de calidad e, incluso, en opiniones prácticas y basadas en experiencia; también incluye niveles de evidencia y recomendaciones.

En primer lugar, es necesario precisar que la demencia y enfermedades autoinmunes son patologías poco frecuentes, por tanto, debemos definir la etiología apoyados en estudios de laboratorio, imagen y neurofisiológicos. Igualmente, obliga a llevar a cabo abordajes y protocolos diagnósticos de:

- Demencia en jóvenes.
- Demencias rápidamente progresivas.
- Diagnóstico de exclusión en demencia.

Debemos puntualizar que el fenómeno fisiopatológico común de manera simplista es vasculitis o vasculopatía del SNC. Este daño por afección a microvasculatura múltiple lleva al paciente a un deterioro cognoscitivo, debido a que afecta áreas específicas y a la suma de las múltiples zonas afectadas. A continuación abordaremos las diferentes opciones diagnósticas y sus potenciales mecanismos de daño cerebral²⁴⁶ (evidencia D, nivel 4).²⁴⁷

Aunque la prevalencia en enfermedades autoinmunes es muy variable y depende del diagnóstico específico –por ejemplo en lupus eritematoso sistémico (LES)– podemos encontrar márgenes tan amplios que van de 17 a 66% de manifestaciones a sistema nervioso central donde domina cefalea y enfermedad vascular cerebral, seguidas de cuadros menos frecuentes como deterioro cognoscitivo, psicosis, estados confusionales y crisis convulsivas.²⁴⁸ Diversos

trabajos de la década de los noventa hasta la fecha han propuesto frecuencias tan altas (80%) de desarrollo de deterioro cognoscitivo en pacientes con LES.^{249,250} Sin embargo, nuestra opinión personal y experiencia en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” (INCMNSZ) es que se contamina estos porcentajes con pacientes con manifestaciones neuropsiquiátricas y conductuales que debemos considerar fenómenos o síndromes diferentes al deterioro neurocognoscitivo estricto. Agregaríamos que la presencia de síndrome antifosfolípido asociado a patología autoinmune es un elemento cardinal para riesgo de involucro a sistema nervioso, en especial deterioro cognoscitivo y enfermedad vascular cerebral.²⁵¹

Mecanismo de daño

La sobreproducción de autoanticuerpos es el mecanismo de daño establecido en enfermedades autoinmunes. Éste ha sido documentado claramente en patologías sistémicas como LES, artritis reumatoidea, Sjögren y esclerodermia, mediante detección de los anticuerpos antinucleares (ANA) o anticuerpos antids DNA. Los autoanticuerpos anti-NMDAR son un subconjunto de antidsDNA; autoanticuerpos que ejercen reacción cruzada con las subunidades NR2A de receptores de glutamato NMDA en el cerebro y han demostrado que causan reacción excitotóxica o muerte celular apoptótica in vitro e in vivo.²⁵²⁻²⁵⁴

La permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE) en los seres humanos se altera en respuesta a episodios como hipertensión, nicotina, infección, estrés, y alcohol. Además, al estar permeable la BHE por cualquiera de las variables mencionadas se permite el acceso del anticuerpo al cerebro, lo cual resulta en daño tisular de la región del cerebro afectada por los anticuerpos anti-NMDAR. Ello explica un mecanismo de vasculopatía, incluso de infartos cerebrales.²⁵⁵ Existe una correlación ya

demostrada de mayor presencia de anticuerpos anti-NMDAR y mayores afecciones clínicas de tipo neuropsiquiátrico en especial en la búsqueda de estos anticuerpos en LCR. Aunque la posibilidad de falsos positivos es muy alta.^{256,257} Otros trabajos no han logrado documentar esta correlación, niveles de anticuerpos y daño a sistema nervioso.²⁵⁸ Pero diversas publicaciones han mencionado otros anticuerpos como antifosfolípidos, α tubulina y P ribosomales; responsables de daño a SNC.²⁵⁹ El daño ocurre porque existen abundantes receptores de anticuerpos NMDAR en segmentos del hipocampo y en la amígdala, lo cual explicaría las manifestaciones clínicas comunes en daño autoinmune como es memoria, aprendizaje y trastornos conductuales.²⁵³

Diagnóstico clínico

El *American Collage of Rheumatology* define 19 síndromes neuropsiquiátricos:²⁶⁰

Sistema nervioso central:

1. Meningitis aséptica.
2. Enfermedad cerebrovascular.
3. Síndrome desmielinizante.
4. Cefalea.
5. Alteración motriz.
6. Mielopatía.
7. Convulsiones.
8. Síndrome confusional agudo (*delirium*).
9. Trastorno de ansiedad.
10. Disfunción cognitiva.
11. Alteraciones del humor.
12. Psicosis.

Sistema nervioso periférico:

13. Síndrome de Guillain-Barré.
14. Neuropatía autonómica.
15. Mononeuropatía.
16. Miastenia gravis.
17. Neuropatía craneal.
18. Plexopatía.
19. Polineuropatía.

Estas manifestaciones, descritas en LES, son válidas para enfermedades autoinmunes en general, pero para deterioro cognoscitivo podemos acotar a un número reducido. En nuestra experiencia, las manifestaciones clínicas potenciales de deterioro

cognoscitivo en enfermedades autoinmunes suelen ser variadas y los motivos de evaluación neurológica múltiples, desde el punto de vista sindromático pueden presentarse como:

- a) Síndrome de deterioro cognoscitivo.
- b) Encefalopatía.
- c) Síndrome confusional.
- d) Trastorno conductual.
- e) Deterioro de conciencia.
- f) Crisis convulsivas.
- g) Depresión.

Las consideraciones diagnósticas se deben apoyar en la presencia de formas progresivas de deterioro cognoscitivo leve "MCI" por sus siglas en Ingles (*Mild Cognitive Impairment*), trastorno cognoscitivo mayor y/o trastornos conductuales como criterios obligatorios. No debe existir patología subyacente alguna o diagnósticos posibles que por sí mismos impliquen síndrome demencial o que se expliquen por otro fenómeno fisiopatológico diferente al fenómeno autoinmune. Deberá excluirse siempre a pacientes que cursen con *delirium* o síndromes confusionales agudos (evidencia C, nivel 2).²⁴⁷ Los pacientes con sospecha de deterioro en funciones mentales deben orientarse a un protocolo de estudio basado en los criterios de deterioro neurocognoscitivo del DSM V²⁶¹ con apoyo en un informante relacionado que conviva con el enfermo, en estudios paraclínicos y evaluaciones cognoscitivas que correspondan (evidencia B, nivel 2).²⁴⁷

Los síntomas conductuales y psicológicos en los aspectos funcionales de vida diaria y sociales deben ser subrayados en los pacientes con demencia, pues serán las principales causas de conflictos con los cuidadores, con personal médico y paramédico; el manejo de los mismos redundará en mejor calidad de vida (evidencia B, nivel 2).²⁴⁷

Estas manifestaciones clínicas deben ser aplicables para definir el concepto de demencia y fundamentarse, hoy por hoy, en los criterios del DSM V²⁶¹ que ha hecho modificaciones estructurales importantes en cuanto a definición y permiten ser más cuidadosos y juiciosos en el diagnóstico.

Es importante establecer que el diagnóstico de demencia –particularmente en enfermedades autoinmunes– obliga al seguimiento clínico, por lo que recomendamos que el diagnóstico definitivo se apoye en la evolución de la enfermedad y en la confirmación de los criterios clínicos. Sugerimos jamás conformar un diagnóstico de demencia en enfermedad autoinmune en las primeras evaluaciones, salvo que el factor tiempo haya definido el problema (*Tabla 18*).

Evidencia significativa de deterioro cognoscitivo de un nivel preexistente en una o más funciones cognoscitivas.	Interferencia significativa en actividades de la vida diaria
Déficit cognoscitivo en ausencia de delirium.	Ausencia de patología mental que pueda explicar el déficit cognoscitivo.

*Tabla 18. Criterios clínicos del DSMV en deterioro cognoscitivo.*²⁶¹

Adaptado de Sachdev, 2014.²⁶¹

Los elementos clínicos que pueden identificarse son múltiples y variados, incluso muchos pueden ser subjetivos y difíciles de definir con base en la situación sociocultural del individuo. Sin embargo, en la *tabla 19* se contemplan elementos objetivos que sugerimos sean tomados siempre muy en cuenta en busca del diagnóstico de deterioro neurocognoscitivo término preferido en la definición actual.

Deben razonablemente estudiarse y excluirse diagnósticos de:

- Enfermedad de Alzheimer.
- Degeneración frontotemporal lobar.
- Enfermedad por cuerpos de inclusión de Lewy.
- Demencia vascular.
- Trauma craneal o demencia postraumática.
- Uso o abuso de medicamentos o sustancias.
- Infección por VIH.
- Enfermedad por priones.
- Enfermedad de Parkinson.
- Enfermedad de Huntington.
- Etiologías múltiples responsables de demencias.

1. Atención y tiempo de procesamiento	Atención en sus variantes sostenida, dividida y selectiva.	Velocidad en el procesamiento de la información.
2. Funciones frontales ejecutivas	Planeación, toma de decisiones, reacción a la retroalimentación, corrección de errores, flexibilidad mental.	Memoria de trabajo, actitud ante situaciones nuevas, hábitos primordiales y juicio.
3. Aprendizaje y memoria	Memoria inmediata, memoria reciente, incluye recuerdos libres y con claves.	Memoria de reconocimiento.
4. Lenguaje	Nominar, expresar, comprender, repetir, lecto-escritura.	Gramática y sintaxis.
5. Habilidad visoperceptual y de construcción visual	Percepción y construcción visual.	Razonamiento y argumentación.
6. Esquema corporal, praxias y gnosias	Praxias, gnosias, esquema corporal, reconocimiento facial.	Orientación derecha, izquierda, cálculo.
7. Actitud social	Reconocimiento de emociones y de señales sociales.	Empatía, actitud mental, conducta social apropiada, inhibiciones sociales.

*Tabla 19. Afecciones cognoscitivas en enfermedades autoinmunes.*²⁶²

Adaptado de Bowler, 2014.²⁶²

Diversos diagnósticos diferenciales deben investigarse y descartarse en la búsqueda de una demencia asociada a enfermedad autoinmune. La *tabla 20* relaciona patologías frecuentemente investigadas y que deberán sustentarse en bases clínicas y paraclínicas, según cada entidad nosológica aquí listada.²⁶²

Ahora bien, si enfocamos patologías que pueden generar vasculopatía, debemos pensar y abordar nuestros casos clínicos de la siguiente manera (*tabla 21*):²⁶⁰

Los cuadros autoinmunes pueden generar diversas afecciones patológicas en sistema nervioso, las cuales conviene enlistar, ya que obligarán a investigar los fenómenos autoinmunes en

Angeítis primaria del SNC	Arteritis de células gigantes
Artritis reumatoidea	Enfermedad de Behçet
Lupus eritematoso sistémico	Poliarteritis nodosa
Síndrome antifosfolípido	Síndrome de Sjögren
Síndrome de Susac (<i>vasculopatía retinococleocerebral</i>)	Síndrome de Sneddon

*Tabla 20. Vasculitis más frecuentemente relacionadas con demencia.*²⁶²

Adaptado de Bowler, 2014.²⁶²

Arterias más grandes: aorta y ramificaciones principales	Arteritis de células gigantes Arteritis de Takayasu Aortitis en el síndrome de Cogan Aortitis en espondiloartropatía Aortitis aislada
Arterias de tamaño mediano	Enfermedad de Kawasaki Poliarteritis nodosa
Arterias pequeñas y medianas	Vasculitis vinculadas a ANCA Granulomatosis con poliangeítis (antes: granulomatosis de Wegener) Poliangeítis microscópica Granuloma eosinofílico con poliangeítis (Churg-Strauss) Vasculitis primaria del sistema nervioso central
Arterias pequeñas	Vasculitis IgA (Henoch-Schönlein) Vasculitis vinculada con la artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y el síndrome de Sjögren Vasculitis crioglobulinémica Enfermedad anti-MBG (de Goodpasture) Vasculitis inducida por medicamentos
Arterias y venas de diferentes tamaños	Enfermedad de Behçet Policondritis recidivante

Tabla 21. Tipos de vasculopatías

Abreviaturas

ANCA: anticuerpos frente al citoplasma de los neutrófilos. **MBG:** membrana basal glomerular.

el diagnóstico diferencial. Es recomendable pensar en fenómenos autoinmunes ante diagnósticos en lesiones cerebrales y falta de evidencia de factores tromboembólicos definidos o de lesiones vasculares específicas; cada uno de ellos suele acompañarse de deterioro neurocognoscitivo (*tabla 22*).²⁶³

Infartos múltiples	Infarto único de localización estratégica
Infartos lacunares múltiples en sustancia blanca y núcleos grises de la base	Cambios isquémicos en sustancia blanca (centros semiovais)
Dilatación marcada de espacios perivasculares	Microinfartos corticales y microhemorragias
Hemorragia cerebral	Hemorragia subaracnoidea
Hipoperfusión con esclerosis hipocámpal	Esclerosis cortical laminar
Vasculitis, arteritis	Angiopatías hereditarias tipo CADASIL y CARASIL
Trombosis venosas	Vasculopatías y microangiopatías sistémicas

Tabla 22. Deterioros neurocognoscitivos por infartos único y múltiples

Diagnóstico paraclínico

Los estudios que debemos solicitar ante un deterioro cognoscitivo y potencial origen en una enfermedad autoinmune son los siguientes:

1. Exámenes de laboratorio porque evalúan condiciones sistémicas generales para conformar diagnóstico diferencial sobre causas no autoinmunes; debe incluir:
 - a) Biometría hemática, VSG, electrolitos séricos, glucosa, BUN, creatinina, pruebas de función hepática y EGO.
 - b) Folatos, vitamina B12, función tiroidea y serología para sífilis y VIH.
 - c) Perfil de drogas recreativas y medición de metales pesados.
2. Perfil inmunológico para demostrar alguna anomalía en los diferentes marcadores autoinmunes, primero en forma general y luego en lo particular para diferentes patologías con involucro a sistema nervioso:
 - a) Velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, factor reumatoide.

- b) Anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos antinucleares de doble cadena (DNAdc), anti-SM, anti-Ro, anti-La, anticuerpos antinucleosoma, anticuerpos antifosfolípido, anti P ribosomales, anti NMDA, C-ANCA, P-ANCA y antiaquaporina4.²⁵⁶
- c) LCR: ANA, DNAdc, P ribosomal, anti NMDA y antiaquaporina4 (ANMO).²⁶⁴

**Todos los estudios anteriores están disponibles en México, sugerimos el nivel de confiabilidad del Departamento de Inmunología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". Dichos estudios pueden realizarse bajo solicitud médica sin ser pacientes de la institución.*

La *tabla 23* muestra el porcentaje de sensibilidad diagnóstica para algunos de los marcadores autoinmunes específicos.²⁶²⁻²⁶⁴

Anticuerpo	Asociación	%
Anti DNAdc	Nefritis, vasculitis, involucro a SNC	40
Anti-SM	Involucro a SNC	
Anti-Ro	Fotosensibilidad, síndrome de Sjögren	30
Anticuerpos antifosfolípido	Trombosis, trombocitopenia, pérdidas fetales recurrentes, crisis convulsivas, deterioro cognoscitivo	35
Anti- P ribosomal	Psicosis, síndromes neuropsiquiátricos, trastornos neurológicos difusos	40
ANCA´s C-ANCA	Vasculitis a SNC, granulomatosis con poliangeitis antes enfermedad de Wegener.	70
P-ANCA	Enfermedad de Churg-Strauss	Wegener 73% Otras patologías
Anticuerpos anti-esterasa D ²⁶⁵	LES con involucro a SNC	35%
Anticuerpos Antiápx nucleasa 1 ²⁶⁵	LES con manifestaciones psiquiátricas	No definida aún

Tabla 23. Sensibilidad diagnóstica para marcadores autoinmunes específicos

3. Estudios de Imagen:

- IRM de cerebro, tomografía de cerebro simple y contrastada, sólo en caso de no disponer de resonancia o cuando la imagen tomográfica pueda ser complementaria a la resonancia.
- Angio-resonancia de vasos intracraneales y extracraneales.
- Ultrasonido doppler de vasos intracraneales y extracraneales.
- Pan-angiografía territorios carotídeos y vertebro-basilares.
- SPECT.
- PET.

4. Evaluación neuropsicológica.

5. Punción lumbar.

6. Estudios neurofisiológicos.

7. Biopsia en casos específicos que pueden incluir nervio, músculo, meninge o parénquima cerebral, según sea el tipo de manifestación clínica y correlación paraclínica.

Tratamiento

Deberá darse tratamiento al diagnóstico de base específico una vez evidenciada la actividad autoinmune del mismo, en sistema nervioso nuestros elementos mandatorios terapéuticos son escasos:

- 1. Esteroides:** dexametasona 24-30 mg/día tiene el mejor efecto demostrado sobre tejido cerebral,^{265,266} en su defecto prednisona a razón de 1 mg/kg de peso corporal/día y/o bolos de metilprednisolona a razón de 1 gr por día en esquemas de 3 a 5 días. En casos de riesgo de daño parenquimatoso evidente, deberá iniciarse con bolos, seguidos de esteroides orales de sostén mínimo 1 mes de manejo esteroideo.
- 2. Inmunosupresores:** se utiliza azatioprina 2 mg/kg/día o ciclofosfamida 1 a 3 mg/kg/día, incluso ambas, en especial ciclofosfamida en bolos 0.5 a 1 gr/m²SC o 15 mg/kg cada 2 a 3 semanas; con un efecto tardío en promedio 1 mes después del bolo; que cubrirá el riesgo de mayor daño

a futuro. Una opción más es el micofenolato de mofetilo que se indica ante resistencia o intolerancia a ciclofosfamida, sus mejores resultados son en asociación con esteroides. La dosis aceptada es de 2 g/ día.²⁶⁷

3. Plasmaferesis: en casos específicos donde se intenta barrer o eliminar anticuerpos circulantes que traduzcan en limitar el daño al parénquima cerebral. Se sugiere 2 a 4 sesiones en un máximo de 5.
4. Anticoagulantes-antiagregantes en casos donde el riesgo de mayor daño vasculopático se finque en la génesis de más trombos y daño vascular secundario, como es el ejemplo del síndrome antifosfolípido.²⁶³

Todo paciente inmunosuprimido crónico debe recibir tratamiento profiláctico para *Pneumocystis jirovecii* con trimetoprim-sulfametoxazol (80/400 mg/día). Con respecto a manifestaciones específicas es adecuado indicar los tratamientos sintomáticos que el paciente requiera, como sería el caso de antiepilépticos ante presencia de crisis convulsivas. Por ello a continuación enlistamos algunas

sugerencias, basadas en evidencia:

- Eficacia de esteroides en sistema nervioso central y periférico, en especial, efectos mayores en beneficio con dexametasona y cautela con los efectos indeseables por uso crónico (evidencia A, nivel 1).²⁶⁵
- En pacientes con diagnóstico definido de demencia de etiología vascular leve a moderada pueden utilizarse –con potencial beneficio clínico– inhibidores de acetilcolinesterasa con o sin asociación a antagonistas de N-metil D-aspartato (evidencia A, nivel 1).²⁴⁷
- Ácidos grasos de tipo omega 3, aunque no son recomendados en la prevención o tratamiento de síndrome demencial (evidencia A, nivel 1).²⁴⁷
- La medicación antipsicótica debe ser considerada en el tratamiento de manifestaciones clínicas conductuales o psicológicas de demencia (evidencia A, nivel 1).²⁴⁷
- No se recomienda el uso rutinario de neuromoduladores conductuales del tipo de la carbamazepina o valproato de sodio para pacientes con demencia (evidencia A, nivel 1).²⁴⁷

Trastornos cognitivos vasculares: del deterioro cognitivo leve a la demencia vascular

Relevancia

El envejecimiento de las poblaciones conlleva el incremento de las enfermedades crónico degenerativas, entre las que destacan las enfermedades cerebrovasculares y su contribución al desarrollo de disfunción cognitiva.²⁶⁸

En la última década, los avances en los estudios de neuroimagen, en particular de la IRM, han permitido una mejor comprensión de los mecanismos de daño vascular cerebral, lo cual ha dado lugar a que cada vez se reconozca más la importancia del deterioro de las funciones cognitivas del daño vascular cerebral, incluidos el evento cerebrovascular –clínicamente evidente– hasta los infartos cerebrales silenciosos

y otras alteraciones subclínicas, principalmente las lesiones vasculares de la sustancia blanca.²⁶⁹

Evolución de la terminología de los trastornos cognitivos vasculares

En los últimos años, se ha observado una evolución significativa en la terminología que caracteriza a los síndromes cognitivos asociados a la enfermedad vascular cerebral. Se ha implementado el término más general de “*deterioro cognitivo vascular*”, que permite englobar todos los grados potenciales de severidad del deterioro intelectual, relacionados con los trastornos cerebrovasculares, desde las formas más leves (detectadas por pruebas neuropsicológicas) hasta al deterioro más grave

y clínicamente evidente que es la “*demencia vascular*”.¹⁸

Definición de deterioro cognitivo vascular

Se define como un síndrome clínico de deterioro de, al menos, una función cognitiva como consecuencia del daño cerebral producido por trastornos cerebrovasculares manifestados en forma clínica o subclínica. Es importante resaltar que en esta definición ya no se requiere la presencia de disfunción de la memoria como una característica obligatoria del diagnóstico, ya que con frecuencia los trastornos cognitivos asociados a daño vascular cerebral se manifiestan por afección a otros dominios cognitivos y no necesariamente por disfunción de la memoria.²⁶¹

Clasificación del deterioro cognitivo vascular

El deterioro cognitivo vascular (DCV) se clasifica en leve y demencia vascular (DV). En el DCV leve, las alteraciones cognitivas no son suficientes para interferir con la independencia del paciente; es decir, las actividades de la vida diaria están preservadas. En la DV, las alteraciones cognitivas interfieren sustancialmente con la independencia, de tal forma que el paciente requiere asistencia en las actividades de la vida cotidiana, incluidas tareas complejas como el manejo de las finanzas o medicamentos. Debe enfatizarse que la interferencia con las actividades de la vida diaria es independiente de las secuelas motoras o sensitivas del evento cerebrovascular.^{18,261}

Criterios de diagnóstico de deterioro cognitivo vascular

Se han descrito varios criterios diagnósticos para la demencia vascular. Por mucho tiempo, los criterios diagnósticos más utilizados fueron los propuestos por el Grupo NINDS-AIREN (*National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences*). Sin embargo, es menester resaltar que una de las principales limitaciones de estos criterios es que implican la presencia de disfunción de la memoria como una característica

obligatoria del diagnóstico, lo cual a menudo es una manifestación tardía en casos de DCV. Ello ha dado lugar a que recientemente se hayan publicado dos propuestas de nuevos criterios de diagnóstico para los trastornos cognitivos de origen vascular, una por la American Stroke Association (2011)²⁷⁰ y la otra por la International Society for Vascular Behavioural and Cognitive Disorders (2014).²⁶¹ Con base en estas dos propuestas se establecen los lineamientos para considerar el diagnóstico de deterioro cognitivo vascular de las presentes guías.

Características esenciales para el diagnóstico de DCV

Existen dos aspectos fundamentales para documentar la presencia de deterioro cognitivo de origen vascular: 1) establecer la presencia de deterioro cognitivo y 2) determinar que la enfermedad vascular es la patología dominante, responsable de la afección cognitiva.

Establecer la presencia de deterioro cognitivo

Implícito en el término de deterioro cognitivo está el reconocimiento de que existe disminución en el nivel de funcionamiento intelectual habitual del sujeto. Lo anterior se establece inicialmente mediante un reporte subjetivo por el paciente u otro informante (usualmente un familiar cercano) y se evidencia de manera objetiva por el médico. En el reporte subjetivo de deterioro cognitivo, el paciente usualmente manifiesta hacer gran esfuerzo para realizar sus tareas cotidianas, las cuales presentan más errores; es más notoria la dificultad para encontrar las palabras, apoyarse en otras personas para hacer planes o tomar decisiones, prefieren abandonar proyectos complejos, etc.

La evidencia objetiva del deterioro se basa en la evaluación por el médico del funcionamiento de los diversos dominios cognitivos. Aunque sería ideal la realización de pruebas neuropsicológicas formales por personal entrenado, en la mayoría de los casos resulta adecuado la aplicación de pruebas de escrutinio breves por el médico. La evaluación debe incluir el funcionamiento de la atención

(organización y rastreo visual), concentración, memoria verbal y visual (recuerdo inmediato y reconocimiento), procesos visoespaciales, fluidez verbal propositiva, y razonamiento abstracto (Tabla 24).²⁷⁰

Debe enfatizarse que el conocido *Mini-mental state examination* (MMSE, por siglas en inglés), usualmente usado para evaluar las alteraciones cognitivas, resulta de poca utilidad en la evaluación del paciente con sospecha de DCV, ya que las alteraciones que predominan ocurren en las funciones ejecutivas, lentitud en el procesamiento de información, dificultades en la flexibilidad del pensamiento y dificultades en la memoria de trabajo (ver capítulo de evaluación cognitiva). Por lo tanto, es recomendable en la práctica clínica utilizar instrumentos más sencillos, pero

igualmente sensibles para detectar un DCV. Se recomiendan las siguientes pruebas para su uso de manera rutinaria; el siguiente protocolo que consta de tres pruebas:

1. **Prueba de 5 palabras:** es una prueba corta (5 a 10 minutos) que comprende la fase aprendizaje y recuerdo espontáneo, así como el uso de facilitadores semánticos. Permite identificar en forma objetiva dificultades en las fases de memoria (registro, almacenamiento y recuerdo).
2. **Dibujo del reloj:** prueba confiable y sensible para detectar tanto dificultades visoespaciales, apraxias constructivas, así como disfunción ejecutiva. Se recomienda aplicar esta prueba en el período intermedio entre el recuerdo inmediato y tardío de la prueba de 5 palabras. Para aplicar e interpretar el dibujo del reloj se

Función cognitiva	Pruebas recomendadas
Funciones ejecutivas: planeación, inhibición y flexibilidad cognitiva	<ul style="list-style-type: none"> • Wisconsin Card Sorting Test (WCST-64) • Test de Stroop, puntuación de interferencia
Fluidez verbal propositiva	<ul style="list-style-type: none"> • Fonética (PMR, F) y • Semánticas (nombrar animales)
Memoria de trabajo	<ul style="list-style-type: none"> • Subtest de Retención de dígitos orden inverso (Escala de inteligencia Weschler para adultos; WAIS-III) y • Parte B del Trail Making Test
Atención	<ul style="list-style-type: none"> • Búsqueda de símbolos(WAIS-III) • Símbolos-clave de números (WAIS-III) • Retención de dígitos directos (WAIS-III) • <i>Trail Making Test</i> (parte A) y • Test de ejecución continua (CPT-II)
Memoria verbal	<ul style="list-style-type: none"> • California Learning Test o • Test de aprendizaje verbal España-Complutense (TAVEC)
Procesos visoespaciales y Memoria visual	<ul style="list-style-type: none"> • Figura compleja de Rey-O
Velocidad/coordinación viso motriz	<ul style="list-style-type: none"> • Grooved Pegboard Test

Tabla 24. Funciones cognitivas y pruebas neuropsicológicas recomendadas por el grupo "Network Vascular Cognitive Impairment Harmonization Standards".

utiliza el método de Rouleau y el AD Cooperative Study Method.

- 3. Fluidez verbal propositiva** (pruebas de 1 minuto). Por categoría semántica (animales) y por clave fonológica (letra f). En ambos casos existen tablas normativas para población mexicana.

Establecer la etiología de predominio vascular para el trastorno cognitivo

En los últimos años se ha enfatizado la necesidad de delinear las diferentes lesiones vasculares capaces de producir deterioro cognitivo vascular, consistentes con la heterogeneidad de los trastornos cerebrovasculares. Debe enfatizarse que se otorga un valor sustancial a la presencia de daño vascular cerebral en los estudios de neuroimagen (TC/IRM), de tal forma que la ausencia de lesiones vasculares en dichos estudios es un argumento categórico en contra del diagnóstico de una probable deterioro cognitivo de origen vascular.

Los siguientes aspectos del daño vascular cerebral deben evaluarse en los estudios de neuroimagen:

1. Tipo de evento cerebrovascular: isquémico o hemorrágico.
2. Número de lesiones vasculares: únicas (estratégicas) o múltiples.
3. Tamaño de las lesiones vasculares: grandes arterias o pequeños vasos.
4. Localización de las lesiones: corticales, subcorticales, hemisferio dominante en territorios arteriales limítrofes.
5. Extensión de las lesiones de la sustancia blanca de origen vascular.

En la *tabla 25* se muestra una clasificación de las lesiones vasculares asociadas a DCV, con base en los aspectos antes mencionados y considerando los diferentes mecanismos fisiopatológicos capaces de producir deterioro cognitivo de origen vascular.

Relación causal entre daño vascular cerebral y deterioro cognitivo

Una vez que se reconoce que el paciente cursa con DCV y existe evidencia por neuroimagen de daño vascular, el punto cardinal es establecer la relación causal entre los dos trastornos neurológicos. La relación temporal se establece con facilidad en

1. **Enfermedad multinfarto**
2. **Infarto cerebral único estratégico**
3. **Enfermedad de pequeños vasos**
 - a) Estado lacunar.
 - b) Enfermedad vascular de la sustancia blanca (incluye enfermedad de Binswanger).
 - c) CADASIL (Cerebral Autosomal Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy).
 - d) Angiopatías amiloides.
 - e) Enfermedades de la colágena.
4. **Hipoperfusión (hipóxico-isquémica)**
 - a) Encefalopatía anoxo-isquémica.
 - b) Infartos en zonas limítrofes.
5. **Hemorragia intracraneal**
 - a) Hemorragia intracerebral.
 - b) Hemorragia subaracnoidea.

Tabla 25. Subtipos anatómoclínicos de deterioro cognitivo vascular (DCV)

el paciente que desarrolla DCV en los tres meses siguientes después del evento cerebrovascular. En ausencia de la relación temporal entre evento cerebrovascular y el deterioro cognitivo, el DCV debe considerarse probable, particularmente en pacientes con infartos silenciosos o con enfermedad vascular de la sustancia blanca.^{271,272}

Deterioro cognitivo vascular y degenerativo

Debido a que la enfermedad vascular cerebral y la demencia son más frecuentes en la edad avanzada, a menudo son concomitantes; de modo que resulta difícil determinar si el evento cerebrovascular es el causante directo de la demencia, contribuye a su desarrollo, o tan sólo es un evento coincidente. El efecto en la cognición dependerá de la carga combinada de la neuropatología vascular y degenerativa, en particular la severidad del trastorno degenerativo y la localización de las lesiones vasculares.²⁷³ Es probable que en pacientes con diagnóstico de enfermedad de Alzheimer en etapas tempranas, el desarrollo de nuevas lesiones vasculares cerebrales exacerbe el deterioro cognitivo.

Factores determinantes de la demencia vascular

Tradicionalmente se ha considerado que los factores de riesgo para la enfermedad vascular cerebral son los mismos que para el deterioro cognitivo vascular.¹⁸ El factor determinante de DCV mejor documentado es la edad avanzada, que se asocia con incremento exponencial en la incidencia de deterioro intelectual de origen vascular. Otros factores que se han correlacionado con deterioro cognitivo vascular incluyen el antecedente de infarto cerebral, baja escolaridad y localización del infarto en el hemisferio izquierdo. Otros datos predictivos de DCV son tabaquismo activo, hipertensión arterial, diabetes mellitus, fibrilación auricular, hipotensión ortostática y bajo gasto cardiaco. Los eventos hipóxicos (crisis convulsivas, arritmias cardiacas y neumonía por broncoaspiración) que se presentan durante la etapa aguda del infarto cerebral también se han asociado con el desarrollo subsecuente de deterioro cognitivo. Otro factor que tiene influencia determinante para el DCV es la pre-existencia de deterioro cognitivo, aunque sea leve, antes del desarrollo del EVC.

Prevención y tratamiento

La principal modificación de la historia natural de las alteraciones cognitivas relacionadas con los trastornos cerebrovasculares se logra cuando las intervenciones terapéuticas se aplican en las etapas tempranas del deterioro cognitivo, pero sobre todo cuando se enfatiza en las medidas de prevención que reducen el riesgo de desarrollar DCV. De hecho, los esfuerzos de la atención médica deben enfocarse en las medidas preventivas primarias que comprenden la modificación de los factores de riesgo vascular.²⁷⁴ En la *tabla 26* se describen las recomendaciones de las guías propuestas por la American Stroke Association, de acuerdo con los niveles de evidencia de cada medida preventiva,²⁷⁵ y se resalta el efecto directo sobre la mejoría de las funciones cognitivas con el control adecuado de la hipertensión arterial^{276,277} y de la dieta mediterránea.²²⁷ También se encuentra en investigación el papel favorable de las estatinas en la prevención de EVC y de deterioro cognitivo. En la última década se han ensayado diversos fármacos para el tratamiento del DCV y la

demencia vascular, incluidos los agentes vasoactivos, hemorreológicos y nootrópicos. La mayoría ha mostrado efectos benéficos modestos o clínicamente irrelevantes.

La evidencia de que la alteración en las vías colinérgicas contribuye a la fisiopatología y la expresión clínica de la demencia vascular ha demandado la realización de estudios clínicos en pacientes con DV a los que se les administraron estos grupos de fármacos; sin embargo, sólo donepezilo ha demostrado mejorar la función cognitiva en pacientes con DV;^{278,279} mientras que la galantamina puede ser útil para la demencia mixta (DV/Alzheimer).²⁸⁰ Los beneficios de la rivastigmina y memantina no están bien establecidos en pacientes con DCV. No obstante, el tratamiento de la DV es aún desalentador y conviene mencionar que los inhibidores de colinesterasa producen mejoría de 1 ó 2 puntos en las escalas de evaluación cognitiva, la cual se traduce en un significado clínico incierto. Existen datos insuficientes para recomendar su uso de manera generalizada en pacientes con DV, por lo que su indicación debe ser individualizada. La decisión de utilizar estos fármacos en el paciente con DV debe considerar los aspectos cognitivos, sociales del paciente y de la familia, con la finalidad de no crear falsas expectativas.

Síndrome demencial en niños

Habitualmente, al hablar de demencia nos referimos al síndrome caracterizado por la presencia de deterioro cognitivo persistente que interfiere con la capacidad del individuo para llevar a cabo sus actividades laborales o sociales.²⁸¹ Sin embargo, mucho se ha discutido si este proceso ocurre en la población pediátrica.

En los niños también ocurren procesos patológicos que implican un deterioro cognitivo persistente y progresivo que interfiere con su capacidad para llevar a cabo su neurodesarrollo, así como sus actividades sociales propias de la edad. Se le ha denominado de múltiples formas, entre ellas síndrome demencial, síndrome de regresión, encefalopatía progresiva, encefalopatía heredodegenerativa e involución psicomotriz.^{282,283}

Factores	Clase y nivel de evidencia	Grado de recomendación
Factores de estilo de vida		
Suspensión tabaquismo	Clase IIb, nivel A	Estrategia recomendable
Moderación ingesta alcohol	Clase IIb, nivel B	Puede ser razonable
Control de peso	Clase IIb, nivel B	Puede ser razonable
Actividad física	Clase IIb, nivel B	Puede ser razonable
Uso antioxidantes y complejo B	Clase III, nivel A	Sin beneficio
Dieta mediterránea	Clase IIa, nivel B	Estrategia recomendada
Factores fisiológicos		
Tratamiento de hipertensión	Clase I, nivel A	Estrategia recomendada
Tratamiento de hiperglucemia	Clase IIb, nivel C	Puede ser razonable
Tratamiento de hipercolesterolemia	Clase IIb, nivel B	Puede ser razonable

Tabla 26. Recomendaciones para la prevención de deterioro cognitivo vascular en personas en riesgo (Modificado de Gorelick PB y Nyenhuis D, 2013)

La presente guía propone una ruta diagnóstica clínica para los pacientes que tienen pérdida de habilidades ya adquiridas y no pretende describir con detalle cada una de las enfermedades que la causan.

En este apartado se revisa la información disponible acerca de la demencia en edad pediátrica y se proponen algoritmos clínicos de abordaje diagnóstico.

Historia

En la época grecorromana, Pitágoras (582-507AC) describió la demencia como un deterioro inevitable de la edad; de modo que la edad fue considerada un elemento diagnóstico inherente a la enfermedad.²⁸⁴ Más tarde, Hipócrates (460-377 AC) la atribuyó a “la alteración del balance entre los cuatro fluidos”, pero no hizo observación alguna respecto a la relación entre demencia y edad.

Durante más de mil años se abandonó el estudio y no fue sino hasta la edad media (1200-1500 DC), cuando se retomó su estudio. Se pensaba que las personas con demencia a menudo eran víctimas

de brujería. Se hacía un diagnóstico diferencial para saber si el paciente estaba embrujado o si padecía una enfermedad real, si el paciente había o no tenido fiebre antes del inicio de la enfermedad, pero no se tenía registro de que esto ocurriera o no en la niñez, la información encontrada sólo refiere a la población adulta.

En 1664, Thomas Willis, anatomista inglés, célebre por ser el médico de cabecera del rey Carlos II y sus estudios sobre el sistema nervioso (con grandes contribuciones a la anatomía descriptiva y sus enfermedades) fue quien acuñó el término “neurología” y el primero en hacer una clasificación de demencia en 1685. Willis no precisó si este proceso estaba limitado a la población adulta. Su clasificación fue aceptada durante mucho tiempo, pero fue discretamente modificada hasta 1864 cuando Sir Samuel Wilks, describe la relación entre pérdida de volumen: atrofia y demencia y poco después en 1908 Alois Alzheimer, describe el primer caso demencia en una anciana. Hoy sabemos que la demencia que lleva su nombre es la más común.^{284,285}

El primer caso reportado como demencia en la población pediátrica fue registrado en 1942 por Kennedy y Hill bajo el título “*Dementia infantilis with cortical dysrhythmia*”.²⁸⁵ Desde entonces y hasta la fecha, las publicaciones al respecto están relacionadas con series de casos, reportes de caso y proporcionalmente pocas respecto a su clasificación y/o abordaje diagnóstico (pubmed, consultado bajo las entradas “*dementia*” y “*child*”, 23 de mayo, 2015).

Definición y concepto

El Manual de Diagnóstico que publica la Asociación Americana de Psiquiatría en Estados Unidos (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM) describe la demencia como “*el deterioro persistente de las funciones intelectuales y cognitivas que interfieren con la actividad cotidiana, ocupacional o social del individuo afectado*”. Dicho menoscabo es independiente de la presencia de cambios en el nivel de conciencia (es decir no ocurre debido a un estado confusional agudo o delirio) y no es causada por una enfermedad que afecta al sistema nervioso central.²⁸¹ En algunas ediciones del DSM, la definición ha sido relacionada con la edad. El DSMIII especificaba que esto podía ocurrir a partir de los 3 años, el DSMIV definía: “*no diagnosticable antes de los 4 años*”, sólo si se identifica la causa que lo provoca, sí no lo incluye en alteraciones integrativas del desarrollo”; en el DSMIV se incluye dentro de alteraciones integrativas del desarrollo, ya no precisa edad y en el DSM V-2013, que es la última versión de este manual, tampoco precisa la edad.

Ahora bien, al referirnos a la pérdida de habilidades ya adquiridas, existen múltiples definiciones, de las cuales destacan dos, el de la Asociación Española de Pediatría y la de Michelson.²⁸² La primera lo asienta como “*las enfermedades que muestran una pérdida gradual de las funciones cognitivas pueden ser descritas como encefalopatías progresivas e involución psicomotriz*”.²⁸³ La segunda, publicada en el libro Swaiman’s Pediatric Neurology (2012)²⁸⁶ la define como “*enfermedad o encefalopatía heredo-degenerativa*”. En otras palabras, enfermedades hereditarias que afectan predominantemente al SNC, cuyo curso natural, una vez se inician, es progresivo y, eventualmente, incapacitante o letal.

En resumen, a este grupo de padecimientos en población pediátrica se les agrupa bajo las siguientes denominaciones: síndrome demencial, síndrome de regresión, encefalopatía progresiva, encefalopatía heredodegenerativa e involución psicomotriz.

Al hacer una revisión de la literatura en PubMed bajo las palabras “*dementia AND child*” hasta marzo 2015, las publicaciones relacionadas con síndrome demencial en niños fueron seis (*Tabla 27*).

Para fines del presente capítulo nos referiremos a este padecimiento como síndrome demencial o encefalopatía progresiva.

Clasificación

Las clasificaciones de demencia en niños se han propuesto de manera semejante a las clasificaciones propuestas para la edad adulta de la siguiente manera:

Por localización anatómica:

- Enfermedades de sustancia gris (cortical/gris profunda).
- Enfermedades de sustancia blanca.

Por etiología:

1. Heredofamiliar:
 - Metabólica.
2. Adquirida:
 - Tóxica.
 - Infecciosa.
 - Vascolar.

Por edad de presentación:^{282,286}

- De 0 a 3 meses.
- De 0 a 12 meses.

Con signo/síntoma pivote o clave:

Sin signo/síntoma pivote.

De 1 a 5 años:

Con signo pivote no neurológico.
 Con signo pivote neurológico.

De 5 a 15 años:

Con signo pivote neurológico.

De 15 a 70 años:

Encefalopatía progresiva del adulto.

Serie, autor y año de publicación	Periodo de observación	Número de casos incluidos	Resultados
1983	10 años	1218 admisiones hospitalarias. Serie de 341 pacientes.	72% alteraciones genéticas o metabólicas.
1994 INP, Medina C González A.	5 años	1186 ingresos a neurología. 133 casos probables. 99 casos se estableció el diagnóstico.	50% idiopático. 32% alteración heredofamiliar. 18% adquirido.
2002 Australia, Nunn	2 años	230 casos.	134 síndrome de Rett. 20 alteraciones lisosomales. 16 leucodistrofias. 15 alteraciones mitocondriales.
2006 Sudán	1 año	1273 admisiones. 66 casos.	14 leucodistrofia metacromática. 11 adrenoleucodistrofia. 8 PESA
2007 Oslo, Stromme	Transversal	84 pacientes con diagnóstico.	55 alteraciones metabólicas. 27 neurodegenerativas. 2 casos de VIH.
2010 UK, Verity	12 años	1114 casos confirmados.	147 etiología PIND: Progressive intelectual and neurological deterioration.

Tabla 27. Publicaciones relacionadas con síndrome demencial en niños

Diagnóstico

El abordaje de un paciente con pérdida de las funciones adquiridas previamente es un reto diagnóstico. Si bien hoy en día los diagnósticos moleculares permiten conocer a detalle la causa del problema, la exploración neurológica inicial y los datos clínicos son elementos fundamentales para integrar sospechas diagnósticas que permitirán seguir rutas moleculares e identificar su causa, con lo que finalmente se decidirá un tratamiento específico o sintomático, se establecerá el pronóstico y se brindará consejo a los padres.

Para iniciar el abordaje diagnóstico son clave tres aspectos:

1. Identificar el grado de involución o pérdida de habilidades ya adquiridas (si es de un solo dominio o es una pérdida global).

2. Identificar un signo clave o pivote.
3. Tener una guía sobre la incidencia de enfermedades que se presentan por grupo etario (clasificación antes mencionada de Swaiman).²⁸⁷

A continuación se detalla cada uno de estos aspectos.

1. **Identificar el grado de involución o pérdida de habilidades ya adquiridas (si es de un solo dominio o es una pérdida global):**

Para identificar el grado de involución o pérdida de habilidades ya adquiridas del neurodesarrollo, es necesario conocer los alcances que el paciente pediátrico debe tener de acuerdo con la edad. La escala de neurodesarrollo de Denver fue publicada por

primera vez en 1967, desde entonces ha sido ampliamente usada para identificar los alcances o hitos del neurodesarrollo que el niño logra de los 0 meses hasta los 6 años. Esta escala divide en cuatro grupos tales avances: motor grueso, motor fino, personal social y lenguaje (Figura 4).²⁸⁸ Para la adecuada interpretación de esta escala es importante recordar que cada dominio se le asigna determinadas tareas que el niño debe lograr de acuerdo con la edad. En cada tarea está contemplado un período de tiempo en el que el paciente alcanza tal objetivo, indicado por una barra horizontal (Figura 5).

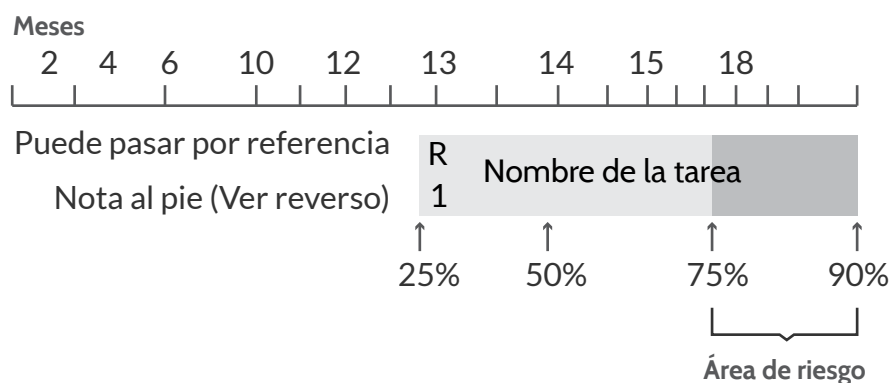


Figura 5. Interpretación de la escala de Denver

Dicha barra tiene un área sombreada que indica un área de riesgo; es decir, que para esa edad del 75 al 90% de los niños han logrado realizar esa tarea. Si el paciente no lo ha logrado, se debe tomar en cuenta como retraso del neurodesarrollo para esa área. Si el paciente tiene dos o más áreas afectadas, se considera un retraso global del neurodesarrollo. Cuando un paciente que ya había ganado habilidades (hecho referido por los padres y/o cuidadores), pero ha empezado a perderlas, lo que procede es identificar hasta donde las había ganado, hacer preguntas explícitas y seguir el orden de tareas que indica la escala de Denver. Esta información será la basal. Posteriormente, se hace la exploración neurológica y se determina el estado actual del paciente. Esto permite establecer el grado de pérdida, velocidad de la pérdida y si el padecimiento hasta el momento es progresivo o estacionario.

2. Identificar un signo clave o pivote, síndrome demencial:

Tras la exploración neurológica podemos identificar un signo o síntoma pivote; es decir, la característica clínica que predomina, aunada a la pérdida de habilidades. Por ejemplo, el síndrome demencial o encefalopatía progresiva con signo clave alteraciones oculares, o el síndrome demencial con dato pivote síndrome piramidal (Figura 6). Sin duda, con estos elementos podríamos empezar una ruta diagnóstica; no obstante, el abordaje por edad es fundamental.

3. Tener una guía sobre la incidencia de enfermedades que se presentan por grupo etario:

Partiendo de la identificación del signo o síndrome pivote, lo siguiente es identificar la incidencia por grupos de edad, de acuerdo con la edad de inicio del padecimiento (Figuras 6, 7 y 8), que para la edad pediátrica queda de la siguiente manera:
 Síndrome demencial de 1 a 12 meses (Figura 6).
 Síndrome demencial de 1 a 5 años (Figura 7).
 Síndrome demencial de 5 a 15 años (Figura 8).

Como podemos observar en las figuras, para cada grupo de edad están identificados los signos o síndrome pivote que puede tener nuestro paciente (además del síndrome demencial).

Para continuar con la ruta diagnóstica se presentarán las patologías más frecuentes de acuerdo con los grupos antes mencionados.

Algoritmos diagnósticos

El síndrome demencial (entre 1-12 meses) se divide de acuerdo con el signo o síntoma pivote (Figura 6) que es la hepato-esplenomegalia (Figura 9). De igual manera, la clasificación se hace por edad de 0-3 meses, de 0-6 meses y 6-12 meses. El segundo grupo corresponde al signo o síntoma pivote caracterizado por alteraciones de piel y cabello (Figura 10). Asimismo, se subdivide por

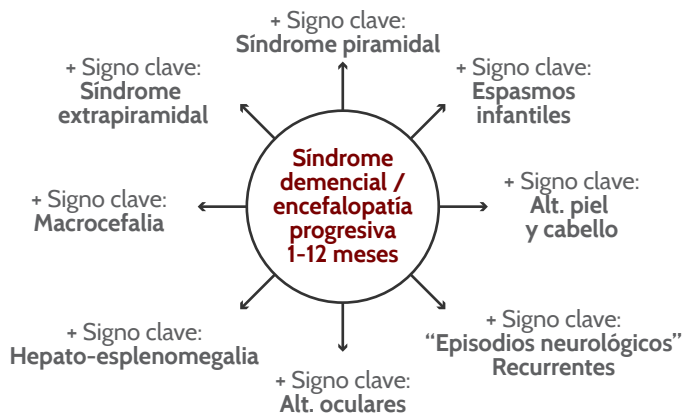


Figura 6. Síndrome demencial encefalopatía progresiva 1-12 meses

grupo de edad de 1-3 meses, de 0-6 meses, de 3-6 meses y de 3-12 meses. El tercer grupo presenta como signo pivote las alteraciones oculares (Figura 11). A diferencia de los grupos anteriores, aquí se puede emplear un signo pivote secundario como la macrocefalia. Las divisiones por edad son de 0-3 meses y de 3 a 12 meses. Es menester señalar que si el paciente tiene macrocefalia, se pueden subdividir en grupos de 1-6 meses y de 3 a 12 meses. Si el signo pivote es macrocefalia sin alteraciones oculares, sólo lo dividimos en de 3-6 meses y de 6 a 12 meses (Figura 12). El grupo siguiente lo ocupan los signos extrapiramidales (Figura 13), cuyo abordaje será elegido de acuerdo

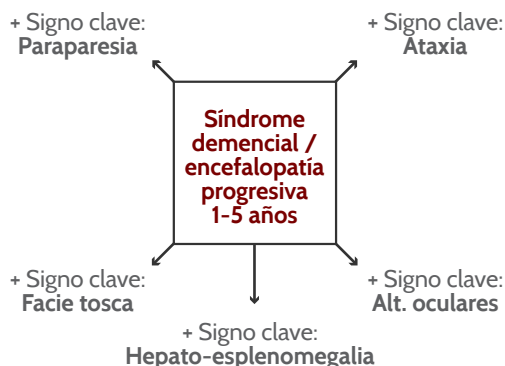


Figura 7. Síndrome demencial / encefalopatía progresiva 1-5 años

con el movimiento predominante: parkinsonismos, atetosis, coreoatetosis o distonía y, a su vez, por grupo de edad. Estos síndromes piramidales o espasmos infantiles serán tratados tal como se sugiere en la figura 14. En este grupo de edad (de 1 a 12 meses) pueden ocurrir episodios neurológicos agudos recurrentes, que si bien pueden no ser progresivos, sí pueden cursar con encefalopatía progresiva. Por ende, consideramos necesario presentarlos aquí como parte del abordaje diagnóstico (Figura 15).

Los síndromes demenciales que inician entre 1 y 5 años de edad constituyen el segundo grupo etario. El primer subgrupo de este segmento corresponde a los pacientes con facies tosca (Figura 16), que a su vez están clasificados por grupo de edad. El segundo grupo está conformado por pacientes en los que predomina la hepato y/o esplenomegalia

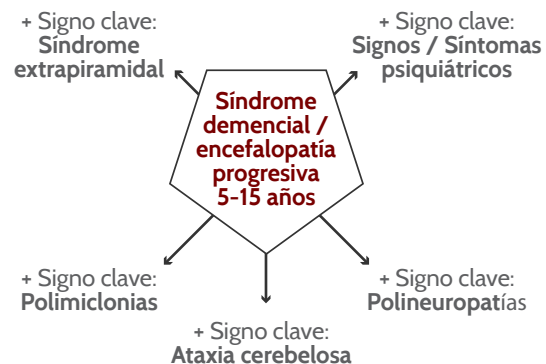
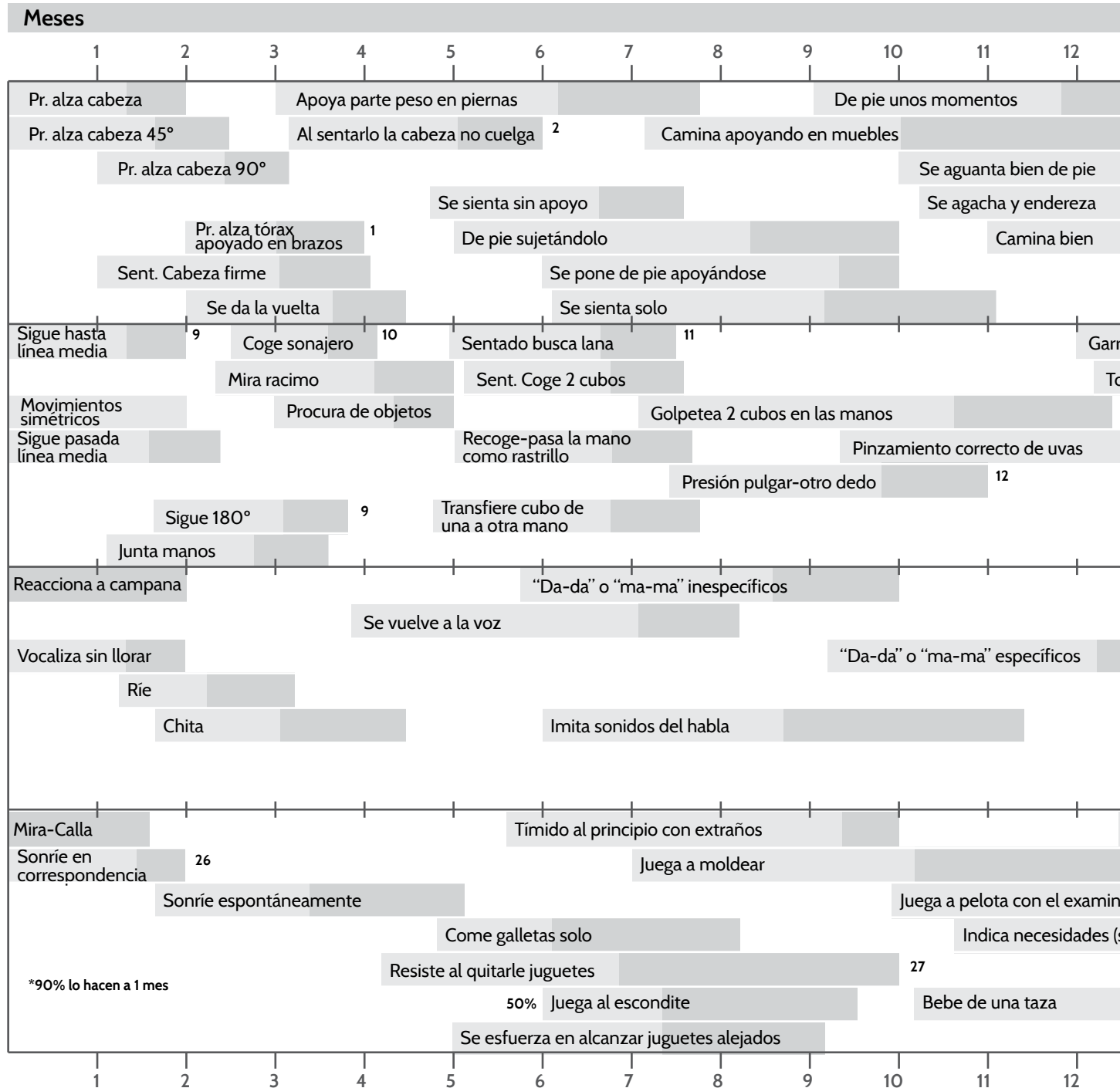


Figura 8. Síndrome demencial / encefalopatía progresiva 5-15 años

(Figura 17) que se subdividen de acuerdo con el rasgo predominante, es decir, hepatomegalia o esplenomegalia. El tercer subgrupo, cuyo signo clave es la retinitis pigmentaria, se subdivide en 1-2 años y de 1 a 5 años de edad (Figura 18). La presencia de ataxia implica un amplio abanico de posibilidades. Si es posible la realización de la prueba de ácidos orgánicos en orina, puede ser un elemento pivote secundario y nos permite hacer una clasificación adicional por subgrupos: los que tienen una excreción normal de ácidos orgánicos (Figura 19) y los que tienen una excreción anormal (Figura 20). Si como signo pivote secundario el



Prueba selectiva del desarrollo de Denver

Porcentaje de niños que lo hacen

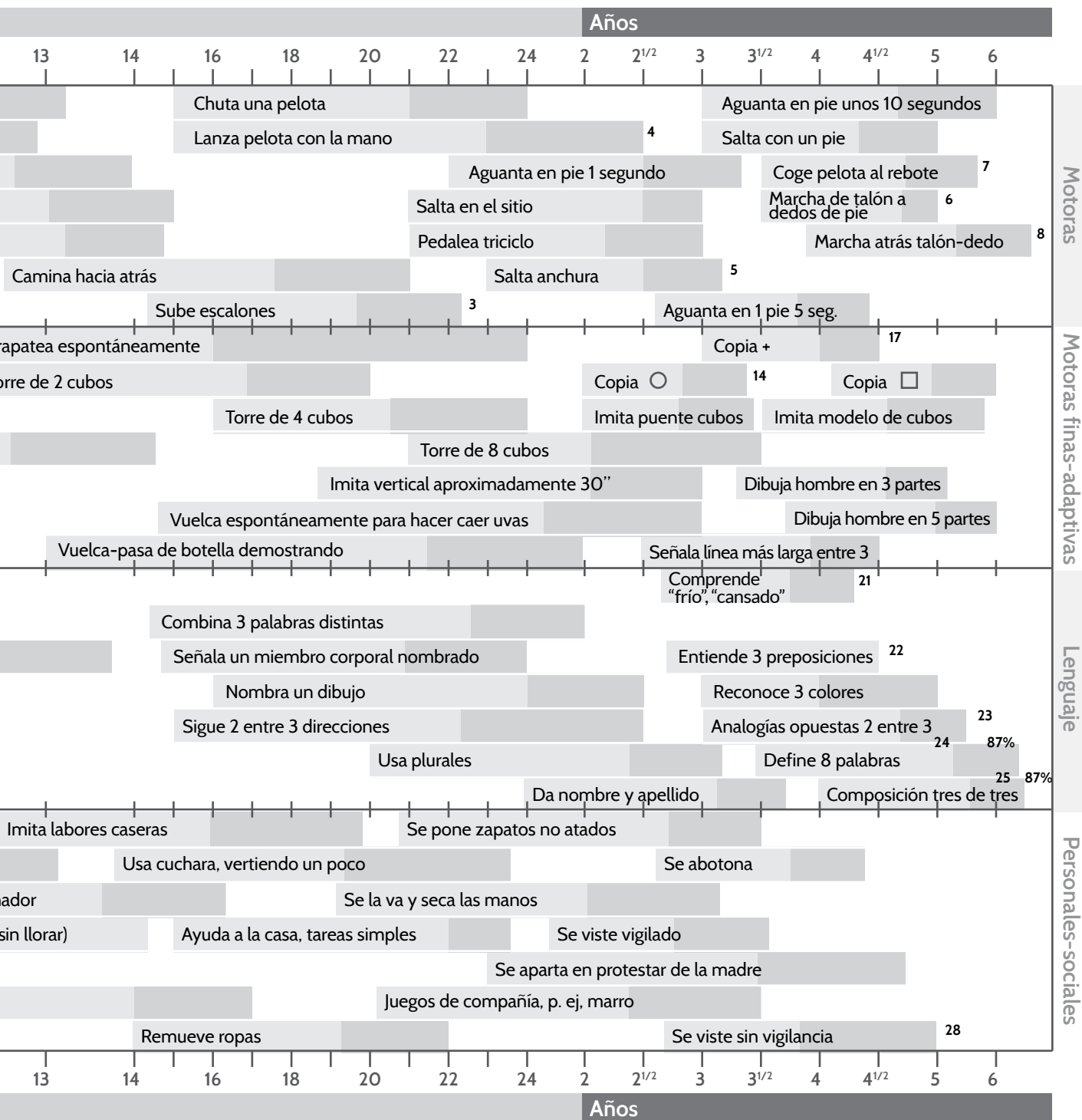
25 50 75 90



Pr.= prono

Sent.= sentado

Figura 4. Escala de Denver



Tomado de: Frankenburg, Denver Developmental Screening Test manual University of Colorado Medical Center, 1967.

paciente tiene epilepsia debemos tomar en cuenta las posibilidades diagnósticas incluidas en la **figura 21**. El tercer grupo etario son los síndromes demenciales que inician entre 5 y 15 años de edad. El primer subgrupo corresponde a los pacientes con dato pivote el síndrome extrapiramidal, que puede ocurrir de 5 a 15 años o en el grupo de inicio de 10 a 15 años (**Figura 22**). En el siguiente grupo se encuentran los pacientes cuyo signo clave son las polimioclonias, que a su vez se subdividen en los que presentan un signo pivote secundario

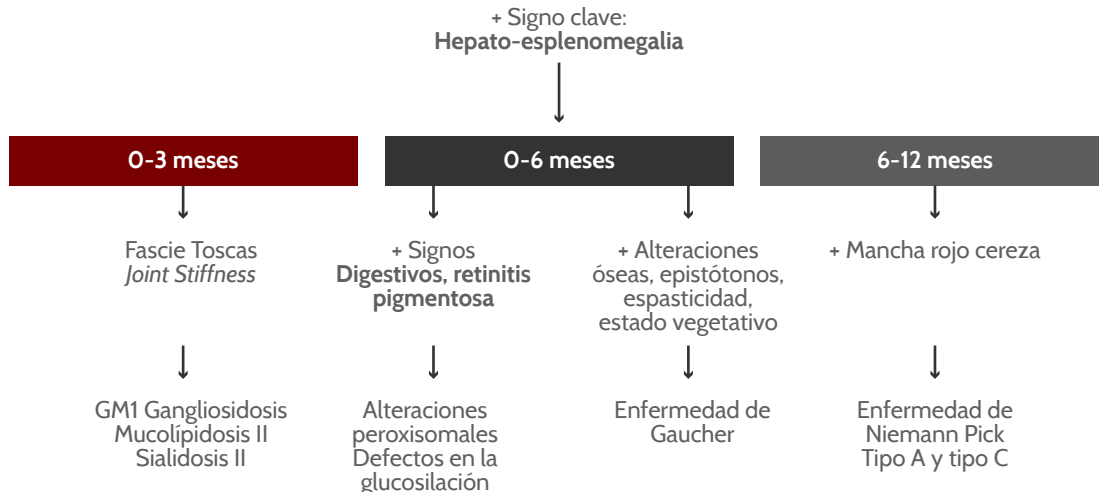
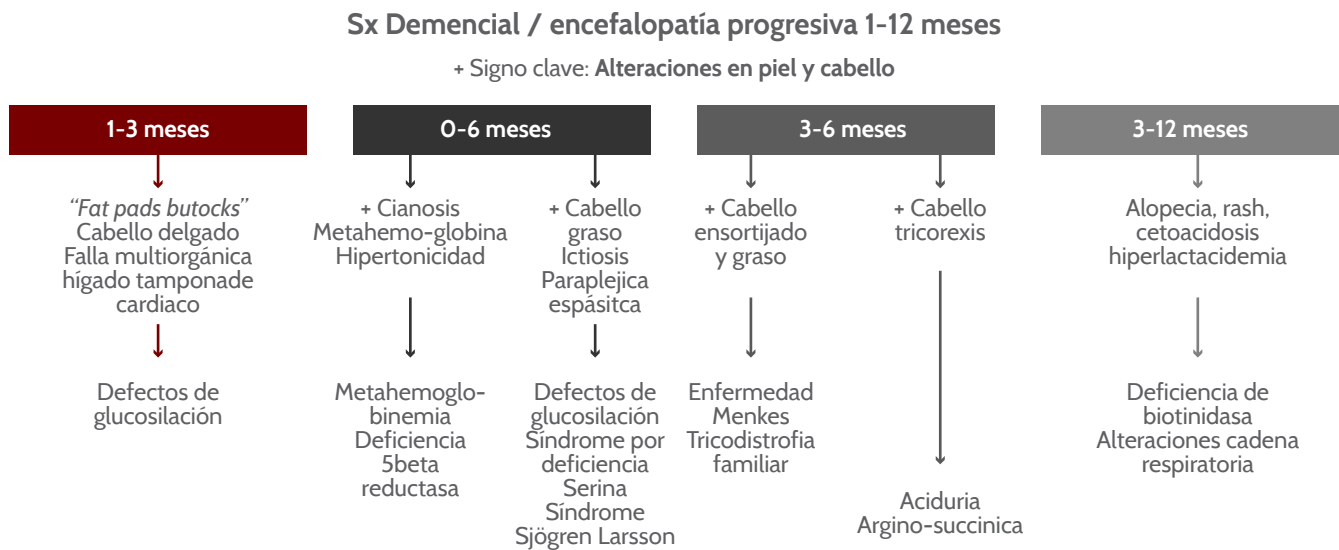


Figura 9. Síndrome demencial / encefalopatía progresiva 1-12 meses



Sx. Demencias en niños. Dra. Miriam Jiménez
 Reunión de la Sociedad Mexicana de Neuropediatría,
 mayo 23, 2014, Mérida

Figura 10. Síndrome demencial /
 encefalopatía progresiva 1-12 meses

como epilepsia generalizada, pérdida de la visión, predominio de crisis, ataxia cerebelosa o visceromegalias (Figura 23). Las posibilidades diagnósticas cuando el signo pivote es la polineuropatía, se revisan en la figura 24. En la figura 25 se presentan los trastornos que cursan con ataxia cerebelosa. En ella también se incluyen en los que puede o no existir deterioro mental, lo cual constituye una consideración en el abordaje diagnóstico.

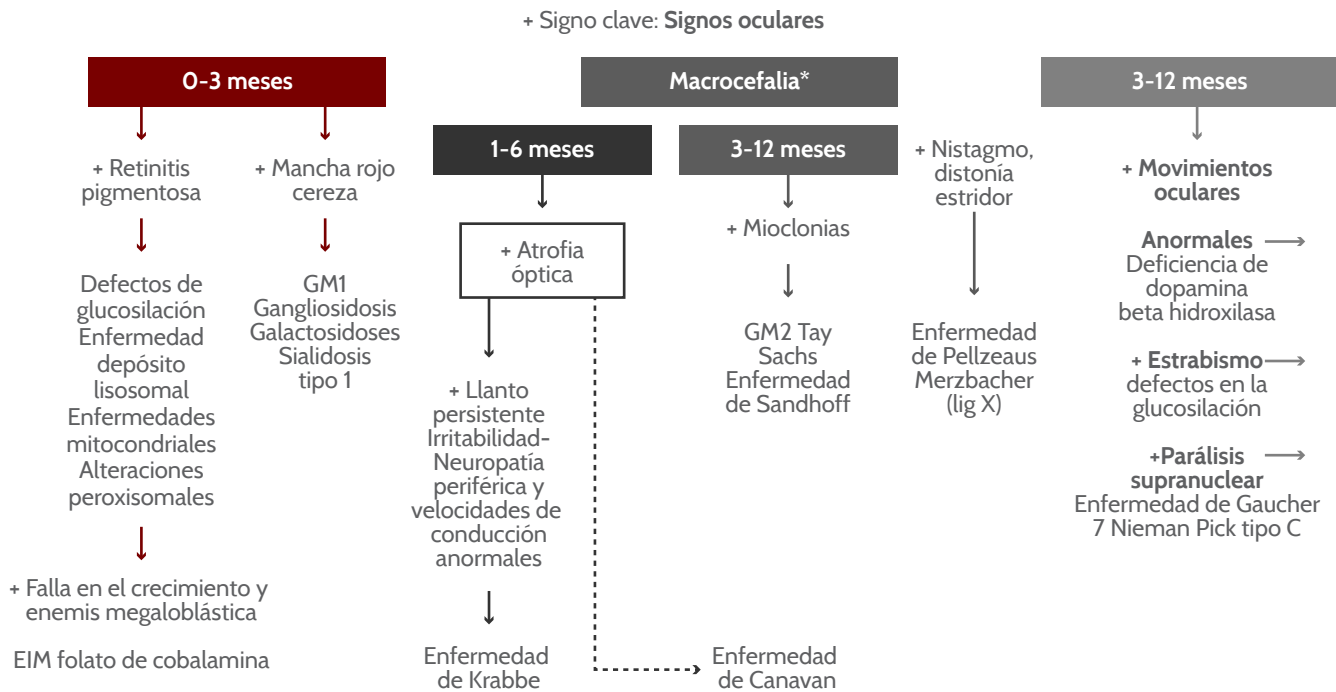
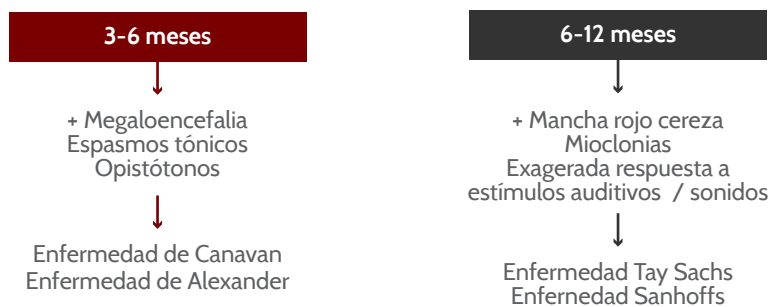


Figura 11. Síndrome demencial / encefalopatía progresiva 1-12 meses

Sx Demencial / encefalopatía progresiva 1-12 meses

+ Signo clave: Macrocefalia

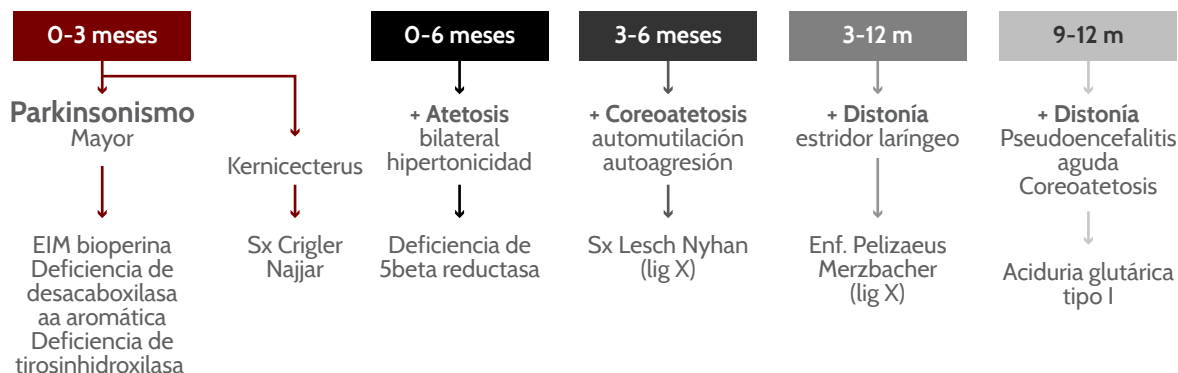


Sx. Demencias en niños. Dra. Miriam Jiménez. Reunión de la Sociedad Mexicana de Neuropediatría, mayo 23, 2014, Mérida

Figura 12. Macrocefalia sin alteraciones oculares

Sx Demencial / encefalopatía progresiva 1-12 meses

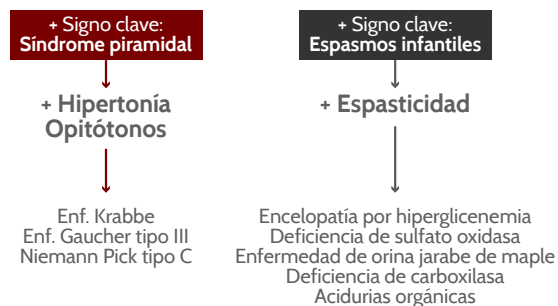
+ Signo clave: **Síndrome extrapiramidal**



Sx. Demencias en niños. Dra. Miriam Jiménez. Reunión de la Sociedad Mexicana de Neuropediatría, mayo 23, 2014, Mérida

Figura 13.
 Signos extrapiramidales

Sx Demencial / encefalopatía progresiva 1-12 meses

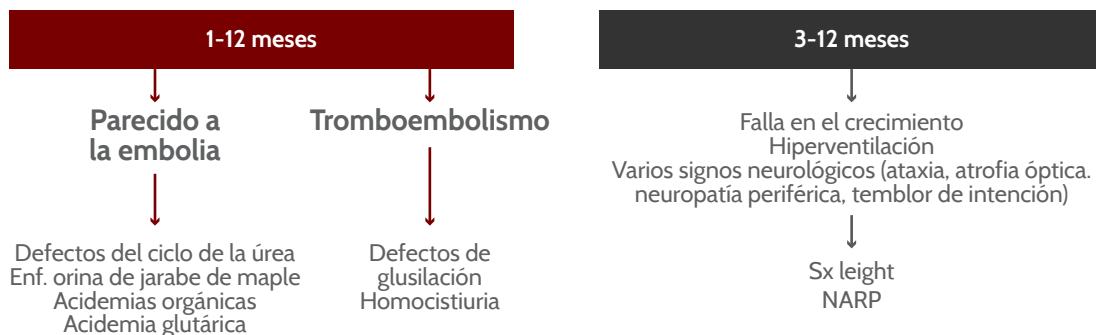


Sx. Demencias en niños. Dra. Miriam Jiménez. Reunión de la Sociedad Mexicana de Neuropediatría, mayo 23, 2014, Mérida

Figura 14. Tratamiento para síntomas extrapiramidales

Sx Demencial / encefalopatía progresiva 1-12 meses

+ Signo clave: **"Episodios neurológicos agudos" recurrentes**



Sx. Demencias en niños. Dra. Miriam Jiménez. Reunión de la Sociedad Mexicana de Neuropediatría, mayo 23, 2014, Mérida

Figura 15. Abordaje diagnóstico para episodios neurálgicos

Sx Demencial / encefalopatía progresiva 1-5 años

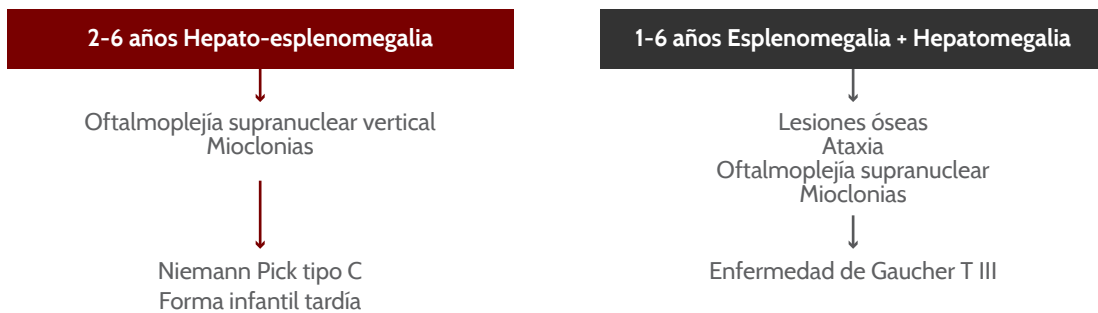
+ Signo clave: **Facie Tosca**

Edad	1-2 años	2-4 años	3 a 5 años	2 a 6 años
Alteraciones óseas, hepatoesplenomegalia hirsutismo, opacidad corneal, rigidez de las articulaciones	Sx. Hunter (Ligado el X) Mucopolisacaridosis TII	Sx. Hunter Mucopolisacaridosis TII	Sx San Filipo Mucopolisacaridosis TIII	
Alteraciones óseas sutiles, hepatoesplenomegalia hirsutismo, opacidad corneal, linfocitos vacuolados	Angioleratoma Fukosidosis Deficiencia de sulfatasa Enf. Austin ictiosis		Sx San Filipo Mucopolisacaridosis TIII	A Mannosidosis Hiperplasia gingival

Figura 16. Síndromes demenciales con *Facie Tosca*

Sx Demencial / encefalopatía progresiva 1-5 años

+ Signo clave: **hepato / esplenomegalia**

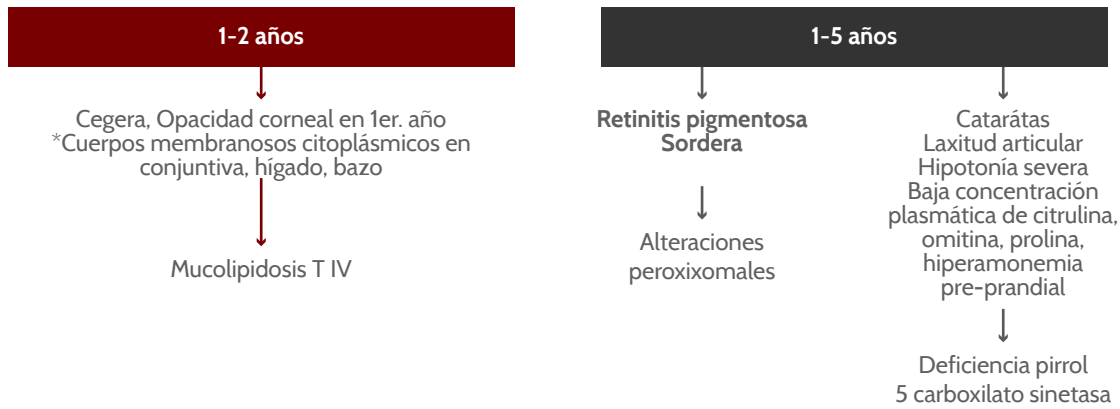


Sx. Demencias en niños. Dra. Miriam Jiménez. Reunión de la Sociedad Mexicana de Neuropediatría, mayo 23, 2014, Mérida

Figura 17. Síndromes demenciales con *hepato y/o esplenomegalia*

Sx Demencial / encefalopatía progresiva 1-5 años

+ Signo clave: **Retinitis pigmentaria**



Sx. Demencias en niños. Dra. Miriam Jiménez. Reunión de la Sociedad Mexicana de Neuropediatria, mayo 23, 2014, Mérida

Figura 18. Síndrome demencial con retinitis pigmentaria

Sx Demencial / encefalopatía progresiva 1-5 años

+ Signo clave: **Ataxia (+excreción NORMAL de ácidos orgánicos)**

	0-12 m	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años	6 años
Coreatetosis, asinergia oculocefálica, telangiectasia conjuntival, linfadnpatía, infecciones pulmonares IgA		Ataxia telangiectasia					
Dificultad en la marcha cadriparesia espática, alt lenguaje, signos pseudobulbares, (NL: visión, LCR, VCN)	GM1 gangliosidosis Enfermedad de ganglios basales						
Ataxia espinocerebelosa, alt comportamiento, psicosis, espasticidad, epilepsia		GM2 gangliosidosis (Tay Sachs) Enfermedad de Sandhoff					
Signos piramidales (hemiplejia, paraplejia) pérdida de visión, neuropatía periférica, Alt VCN	Enfermedad de Krabbe (Forma infantil tardía)						
Atrofia Mc en MP, discinesia, marcha en tijera, parecido a embolia, CCN anl	Defecto de glicosilación						

Figura 19. Ataxia con excreción normal

Sx Demencial / encefalopatía progresiva 1-5 años
 + Signo clave: **Ataxia (+excreción ANORMAL de ácidos orgánicos)**

	0-12 m	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años	6 años
Ataxia progresiva, temblor de intención, signos extrapiramidales, atrofia cerebelar, encefalopatía espongiiforme			Aciduria hidroxiglutarica				
			EIM cobalmina				
Neuropatía periférica ataques recurrentes de letargo Hiperlactacidemia		Deficiencia de piruvato deshidrogenasa					
Temblor de intención y debilidad muscular		Alteraciones de la cadena respiratoria Sx MERRF					
Retinitis pigmentaria, disartria epilepsia mioclónica, asociado o no con falla multiorgánica		Aciduria metilglutacónica					
Degeneración medular subaguda y anemia megaloblástica		Homocistinuria, aciduria metilmalónica					

Figura 20. Ataxia con excreción anormal

Sx Demencial / encefalopatía progresiva 1-5 años
 + Signo clave: **Ataxia + Epilepsia**

	0-12 m	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años	6 años
Cáidas frecuentes, hipotonía, ataxia, mioclonías, ceguera EEG		Lifofusciosis ceroide infantil					
Mioclonías, ausencia, ataxia cerebelosa, retinitis pigmentosa EEG: típico enlentecimiento tras la estimulación fótica			Lifofusciosis cerpodea infantil (Enf. Jansky Bielschowsky)				
Rápida progresión, crisis mioclónica, hipotnía, espasticidad, atrofia óptica, despulimiento corneal, osteoporosis		Enf. Schindler					
+ Espleno - hepatomegalia			Niemann Pick tipo C				
Pérdida del lenguaje, trastorno del espectro autista, estereotipias, mov anls. clásicos de línea media, microcefalia, epilepsia		Sx. Rett					

Figura 21. Ataxia / epilepsia

Sx Demencial / encefalopatía progresiva 5-15 años

+ Signo clave: Síndrome extrapiramidal

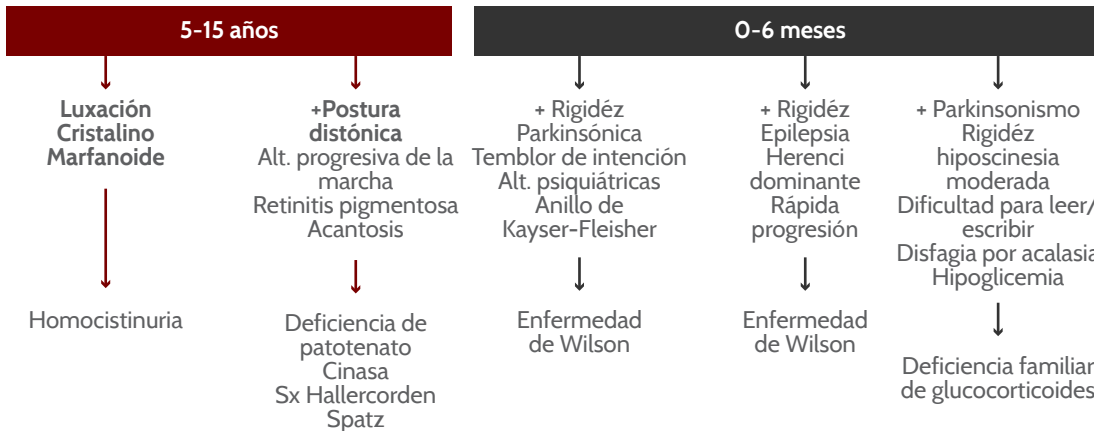


Figura 22. Encefalopatía progresiva con síndrome extrapiramidal

Sx Demencial / encefalopatía progresiva 5-15 años

+ Signo clave: Polimioclonías

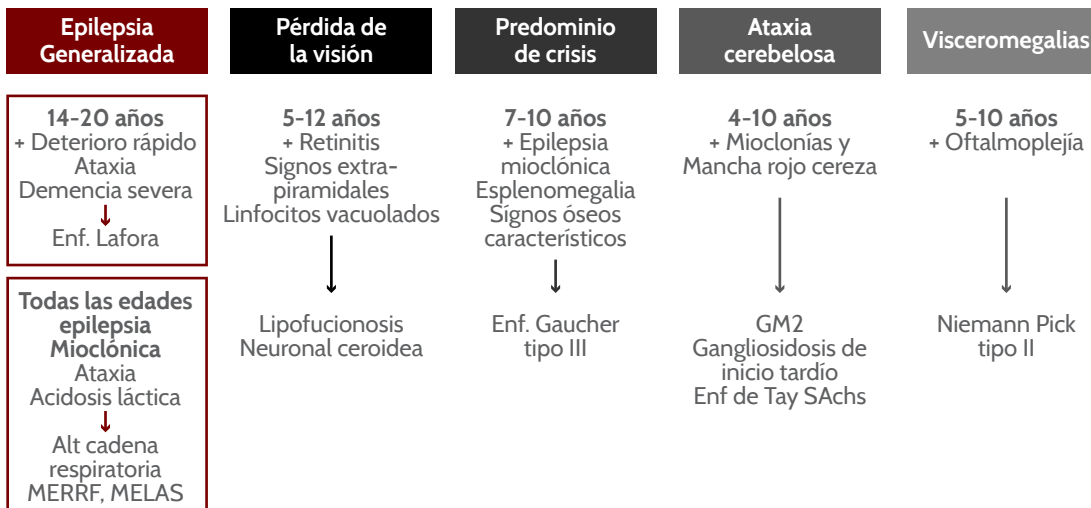


Figura 23. Polimioclonías

Sx Demencial / encefalopatía progresiva 5-15 años

+ Signo clave: **Polineuropatía**

Ataque agudo	Progresiva con desmielinización	Progresiva con predominio axonal
Porfirias Tirosinemia tipo I	Enfermedad de Krabbe Charcot Marie Tooth Laucodistrofia MC MNGIE (Encefalopatía mitocondrial - neurogástrica) Alteraciones peroxisomales Enfermedad Refsum	Abeta lipoproteinemia Xantomatosis cerebrotendinosa Defecto congénito de glicosilación Alt cadena respiratoria Def ornitinaamino transferasa Def piruvato descarboxilasa Def cadena larga de AcylCoA deshidrogenasa Der serina

Figura 24. Polineuropatía

Sx Demencial / encefalopatía progresiva 5-15 años

+ Signo clave: **Ataxia cerebelosa**

Deterioro mental	Deterioro mental leve o no existente
Enfermedad de Lafora Xantomatosis cerebrotendinosa GM1-GM2 Enfermedad de Gaucher Niemann Pick tipo C Enfermedad de Krabbe Leucodistrofia metacromática Alteraciones en cadena respiratoria	Ataxia de Friederich (disartria, pie cavo, cardiomiopatía, degeneración espino-cerebelosa) Ataxia telangiectasia (asinergia oculocefálica, telangiectasia conjuntival)

Figura 25. Ataxia cerebelosa

Conclusiones

Habitualmente, el término de demencia se aplica a adultos; sin embargo, no existe especificación alguna por grupo etario, de modo que se podría aplicar a la población pediátrica. Hoy en día se utilizan de manera indistinta las siguientes definiciones: síndrome demencial, síndrome de regresión, encefalopatía progresiva, encefalopatía heredo-degenerativa, involución psicomotriz para referirse a los diferentes cuadros clínicos en los que el denominador común es la pérdida de habilidades ya adquiridas. La clínica sigue siendo el eje rector para el abordaje de estos padecimientos.

Nutrición y alimentación en el paciente con demencia

La pérdida de peso es una complicación frecuente de la demencia. Afecta aproximadamente al 30-40% de los pacientes en cualquier fase de la enfermedad. En los últimos años, se ha propuesto que la pérdida de peso puede ser un signo temprano de la enfermedad (más que una consecuencia de la misma) y que podría preceder a la aparición de los síntomas cognitivos. Por lo tanto, la prevalencia de la desnutrición entre los pacientes con cualquier tipo de enfermedad neurodegenerativa es importante y debe ser tratada.

Las consecuencias de la pérdida de peso en los pacientes con demencia están bien identificadas, entre ellas:²⁸⁹

- Mayor pérdida muscular (incapacidad del paciente para moverse solo en algunas ocasiones, permanecer más sentado o acostado, tener temblor, descoordinación en el uso correcto de cubiertos, cepillo dental, peine, etc.).
- Desórdenes nerviosos que pueden causar pérdida de sensibilidad en la cara, en la boca, en el paladar blando; pérdida del olfato e inadecuada percepción del sabor; incapacidad de localizar y de controlar el alimento en la boca; descoordinación en la masticación; dificultad para abrir y cerrar la boca; y disfunción de la glándulas salivales.
- La enfermedad reduce el funcionamiento del tracto intestinal y puede causar estreñimiento, hacer más lento el vaciamiento del estómago y ocasionar problemas de reflujo lo cual ocasiona pérdida del gusto por lo que el rechazo a los diferentes alimentos es muy común.
- Mayor riesgo de infecciones, que tarde o temprano afectan la capacidad de alimentarse debido a la presencia de disfagia. Mayor dependencia de terceras personas y aumento del riesgo de aparición de úlceras por permanecer largo tiempo en decúbito. En

consecuencia, sobreviene un empeoramiento del pronóstico vital e incremento de los períodos de hospitalización.

El especialista en nutrición debe evaluar al paciente, de forma precoz y periódicamente, para poder ofrecer las medidas necesarias en las diferentes fases de la enfermedad. Esto es aún más importante si se tiene en cuenta que en muchas ocasiones algunos síntomas (como la disfagia en sus diferentes formas) no son relatados de forma espontánea por el paciente o sus familiares. La disfagia (*Tabla 28*) debe ser evaluada en cuanto sea detectada. A continuación se describen sus pasos.

Fases de la deglución:

- **Inicial (voluntaria):** la comida se introduce, se mastica en la boca y se mezcla con la saliva.
- **Oral (voluntaria):** una vez formado el bolo alimenticio, la lengua lo propulsa hacia el fondo de la boca y la faringe con ayuda de los labios y dientes.
- **Faríngea (involuntaria):** el bolo alimentario va desde la faringe al esófago, mientras la laringe se cierra para evitar la llegada de alimento o líquidos a la tráquea.
- **Esofágica (involuntaria):** el bolo es propulsado por el esófago hasta el estómago. El cardias debe abrirse sincronizadamente para permitirlo.

La deglución es también importante por su función de protección de las vías aéreas, ya que evita la intrusión de cuerpos extraños en el sistema respiratorio.

Cambios que influyen en las necesidades del adulto mayor:²⁸⁹⁻²⁹¹

- 1) Composición del organismo:** con la edad se pierde talla y disminuye la masa magra, lo cual repercute en una disminución del gasto energético basal (2% por década). Al mismo tiempo aumenta la proporción de grasa con centralización o desviación del tejido adiposo subcutáneo de los miembros al tronco. En este aspecto, la composición del organismo está relacionada con las complicaciones metabólicas y el estado de salud posterior.

- 2) Masa ósea:** los cambios en la masa ósea en el adulto mayor provocan diversos grados de osteoporosis. La mujer sufre una pérdida especialmente rápida en los años posteriores a la menopausia.
- 3) Cambios fisiológicos:** los cambios degenerativos del envejecimiento afectan la digestión, absorción y metabolismo de los alimentos; disminuye la secreción de la saliva así como la secreción de la mayoría de las enzimas digestivas, ácido clorhídrico y secreciones biliares. Los movimientos intestinales son más lentos; se dificultan las funciones del hígado y riñón; se pierde la capacidad de realizar el trabajo metabólico y la dificultad de excreción de los productos de desecho; factores que afectan la digestión y absorción alimenticia en los ancianos. Los procesos oxidativos se hacen más lentos, los cambios en las secreciones hormonales tienen efecto pronunciado sobre la nutrición celular y la respuesta al estrés. La producción enzimática y celular va disminuyendo su formación, de modo que la detección del riesgo nutricional debe ser posible para evitar el deterioro en el daño celular, el cual es mucho más difícil, largo y lento de recuperar.

Aunque no se ha establecido una regla de oro existen, muchas herramientas de tamizaje y evaluación que pueden ser incorporadas en la práctica clínica de rutina, dependiendo de la experiencia del personal disponible.

La sarcopenia es una entidad patológica que se presenta con el envejecimiento. El concepto de sarcopenia implica pérdida de masa y potencia muscular. Es un hecho que acompaña al envejecimiento aunque no siempre tiene consecuencias clínicas. Se produce por multitud de factores: sistema nervioso (pérdida de unidades motoras alfa de la médula espinal), musculares (pérdida de la calidad y masa muscular), humorales (descenso de hormonas anabolizantes como testosterona, estrógenos y GH y aumento de distintas interleukinas) y de estilo de vida (actividad física).

Las principales consecuencias clínicas de la sarcopenia tienen relación con la independencia funcional; es decir, los ancianos sarcopénicos tienen más dificultad para caminar o lo hacen más lentamente, para subir escaleras, para realizar las actividades básicas de la vida diaria. Ello aumenta el riesgo de caídas y, por lo tanto, de fracturas. También afecta a la formación de hueso, la tolerancia a la glucosa y a la regulación de la temperatura corporal. Además, la dependencia es un factor de riesgo de mortalidad.

Existe una clara relación entre la pérdida de masa y potencia muscular y la pérdida de independencia funcional, que contribuye a las caídas, fracturas y necesidad de institucionalización (véase esquema de las causas y consecuencias de la sarcopenia en v). Las consecuencias clínicas de la sarcopenia básicamente son resultado de la pérdida de masa muscular. Los ancianos sarcopénicos son más débiles que las personas con una masa muscular normal. Hay una clara relación bi-direccional entre la masa muscular y la funcionalidad que puede desplazarse en una dirección positiva (saludable) o negativa (discapacidad). En el primer caso, los ancianos que mantienen una buena forma física tienden a ser más activos, incluso los que cursan con enfermedades crónicas que siguen programas de ejercicio consiguen un mejor rendimiento en su capacidad física. En el caso de la dirección negativa, conforme el anciano se va debilitando, bien sea por enfermedad o por sarcopenia, la proporción del máximo esfuerzo requerido para realizar actividades de la vida diaria aumenta, con lo que cada vez le va costando más realizar las actividades rutinarias. La debilidad va derivando progresivamente al desuso, apareciendo finalmente la discapacidad y la dependencia.

El tamizaje es una herramienta importante para la detección de los pacientes en riesgo de desnutrición o que ya están desnutridos. Se basa en instrumentos para detectar a esas personas y en la medicina basada en evidencia, tal como se muestra en las *tablas 29, 30 y 31*.²⁹²

1. Prueba indirecta de deglución				P
	Sí	No		
Vigilancia: el paciente puede estar alerta > 15 min	1	0		
Tos y/o carraspeo: (tos voluntaria en dos ocasiones)	1	0		
Deglución de saliva: exitosa	1	0		
Sialorrea	0	1		
Cambios en la voz (ronca, húmeda, débil)	0	1		
Total: 5ptos máx				
1- 4= investigar más a fondo				
5= continuar con segunda parte				
2. Prueba directa de deglución				
Semisólido: iniciar con ½ cucharadita de agua con espesante (budín). Ofrecer 3-5 cucharaditas y evaluar a partir de la 5°.				
Líquido: Ofrecer 3, 5, 10, 20 y 50 ml de agua en una taza. Evaluar y parar cuando uno de los criterios aparezca				
Sólido: ofrecer pan seco 5 veces				
En el siguiente orden:	Semi-sólido	Líquido	Sólido	
Deglución:	0	0	0	
• Deglución no es posible				
• Deglución retrasada >2 seg/ >10 seg. sólidos	1	1	1	
• Deglución exitosa	2	2	2	
Tos involuntaria hasta 3 minutos después	0	0	0	
• Si				
• No	1	1	1	
Sialorrea	0	0	0	
• Si				
• No	1	1	1	
Cambios en la voz	0	0	0	
• Si				
• No	1	1	1	
Total: (5 pts máximo)				
			5= seguir con líquido	
			5= seguir con sólido	
			5= normal	
			1-4= investigar más a fondo	

Adaptado de Trapi, 2007.²⁹⁰

PUNTOS	Resultados	Gravedad	Recomendaciones
20	Éxito con las texturas semisólido, líquidas y sólidas.	Leve/ Sin Disfagia Mínimo riesgo de aspiración.	<ul style="list-style-type: none"> • Dieta normal • Líquidos regulares (la primera vez bajo la supervisión de un fonoaudiólogo o una enfermera entrenada).
15-19	Éxito con las texturas semisólido y líquidas. Fracaso con la textura sólida.	Disfagia leve con un bajo riesgo de aspiración	<ul style="list-style-type: none"> • Dieta para disfagia: puré y alimentos blandos. • Líquidos muy lentamente (sorbos) • Evaluación funcional de la deglución tales como • Evaluación Fibroscópica de la deglución (FEES) o evaluación videofluoroscópica de la deglución (VFES).
10-14	Éxito al deglutir semisólidos. Fracaso al deglutir líquidos.	Disfagia moderada con riesgo de aspiración.	<ul style="list-style-type: none"> • La dieta para disfagia comienza con: • * textura semisólida, tales como alimentos para bebés y alimentación parenteral adicional. • Todos los líquidos deben ser espesados. • Todas las píldoras deben molerse y mezclarse con líquido espeso. • Ninguna medicación líquida • Evaluaciones funcionales (FEES, VFES). • Derivar a fonoaudiólogo. • Suplemento con SNG o NP
0-9	Fracaso en la investigación preliminar o fracaso al deglutir semisólidos.	Disfagia severa con alto riesgo de aspiración.	<ul style="list-style-type: none"> • Nada por boca • Evaluaciones funcionales de la deglución (FEES, VFES). • Derivar a fonoaudiólogo. • Suplemento por SNG o NP.

Tabla 28. Valoración de la deglución GUSS

ÍNDICES ANTROPOMÉTRICOS:

1.- IMC:

- 0 = IMC < 19
- 1 = 19-21
- 2 = 21-23
- 3 = >23

2.- CB (cm):

- 0,0 = CB < 21
- 0,5 = 21-22
- 1,0 = CB > 22

3.- CP (cm):

- 0 = < 31
- 1 = CP >= 31

4.- Pérdida reciente de peso: (<3 meses):

- 0 = Mayor a 3 kg.
- 1 = No lo sabe
- 2 = Pérdida entre 1-3 kg.
- 3 = Sin pérdida de peso.

EVALUACIÓN GLOBAL:

5.- ¿El paciente vive en su domicilio?

- 0 = No
- 1 = Sí

6.- ¿Toma más de tres medicamentos por día?

- 0 = Sí
- 1 = No

7.- Enfermedad o estrés psicológico en los últimos tres meses?

- 0 = Sí
- 1 = No

8.- Movilidad:

- 0 = De la cama al sillón
- 1 = Demencia o depresión moderada
- 2 = Sale del domicilio

9.- Problemas neuropsicológicos:

- 0 = Demencia o depresión severa
- 1 = Demencia o depresión moderada
- 2 = Sin problemas

10.- Úlceras o lesiones cutáneas:

- 0 = Sí
- 1 = No

PARÁMETROS DIETÉTICOS:

11.- Comidas por día:

- 0 = 1 comida
- 1 = 2 comidas
- 2 = 3 comidas

12.- ¿Consume frutas y verduras al menos 2 veces por día?

- 0 = No
- 1 = Sí

13.- Consumo:

- Lácteos al menos una vez al día: SÍ NO
- Huevos, legumbres 1 ó 2 veces por semana: SÍ NO
- Carne, pescado o aves diariamente: SÍ NO
- 0 = Sí 0 sí
- 0.5 = sí 2 sí
- 1.0 = sí 3 sí

14.- Pérdida de apetito:

- 0 = Anorexia severa
- 1 = Anorexia moderada
- 2 = Sin anorexia

15.- Ingesta de líquidos por día:

- 0 = Menos de 3 vasos.
- 0.3 = 3-5 vasos
- 1.0 = Más de 5 vasos

16.- Forma de alimentarse:

- 0 = Necesita ayuda
- 1 = Se alimenta con dificultad
- 2 = Se alimenta solo sin dificultad.

VALORACIÓN SUBJETIVA:

17.- Problemas nutricionales (A consideración del paciente):

- 0 = Desnutrición severa
- 1 = Moderada o no sabe
- 2 = Sin problemas

18.- Estado de salud en consideración a las personas de su edad:

- 0 = Peor
- 0.5 = No sabe
- 1.0 = Igual
- 2.0 = Mayor

MNA: ≥ 24: estado nutricional normal, seguir evaluando periódicamente.

17-23: riesgo de desnutrición, requiere valoración y atención nutricional

Menor a 17: desnutrición, necesita terapia nutricional

Tabla 29. Mini Nutritional Assessment (MNA)

Enfermedades o condiciones agudas/crónicas	Pobreza
Anormalidades del peso corporal	Bajos ingresos
Uso de alcohol	Gastos y recursos en nutrición y alimentación
Trastorno cognitivo o emocional	Dependencia de programas de ayuda económica.
Depresión, demencia	Alimentación, asistencia médica, alojamiento.
Úlceras de presión, deterioro sensorial.	
Ingestión inadecuada de alimentos	Aislamiento social
Frecuencia de comidas/refrigerios	Sistema de transporte, disponibilidad, quehaceres domésticos, dependencia.
Cantidad/calidad/grupos de alimentos consumidos	Preparación/ conservación de alimentos
Edad avanzada	Uso crónico de medicamentos

Índice de riesgo nutricional IRN de Naber

Se basa en la concentración de albúmina sérica y en la magnitud de pérdida de peso. Relaciona el peso actual, el peso habitual y la albúmina sérica.

$$\text{IRN} = (1,519 \times \text{albúmina g/dl} + 0,417) \times [(\text{peso actual/peso habitual}) \times 100]$$

$$\text{IRN} = 100 - 97.5 \text{ Desnutrición leve}$$

$$\text{IRN} = 97.5 - 83.5 \text{ Desnutrición moderada}$$

$$\text{IRN} = < 83.5 \text{ Desnutrición grave}$$

Tabla 30. Factores de riesgo asociados con estado nutricional deficiente en adultos, incluidos los elementos de evaluación del riesgo (Adaptado de Gutiérrez 2007)²⁹¹

Tabla 31. Cohorte del IMC en adulto mayor²⁹³

Punto de corte IMC	Clasificación
≤ 23	Delgadez
23,1 - 27,9	Normal
28,0 - 31,9	Sobrepeso
≥32	Obesidad

Adaptado de Organización Panamericana de la Salud²⁹³

Altura de rodilla^{294,295}

Fórmula de Chumlea para la estimación de talla utilizando:

Talla en hombres = $64,19 - (0,04 \times \text{edad}) + (2,02 \times \text{alt. rodilla})$.

Talla en mujeres = $84,88 - (0,24 \times \text{edad}) + (1,83 \times \text{alt. rodilla})$.

Índice de riesgo nutricional geriátrico

Dada la dificultad para obtener el dato exacto de peso usual en esta población, se recomienda aplicar la fórmula con el peso ideal obtenido por Lorenz:

$IRNG = (1,489 \times \text{Albúmina (g/L)}) + (41,7 \times (\text{peso actual} / \text{peso ideal}))$.

Interpretación:

Riesgo mayor (IRNG: < 82).

Riesgo moderado (IRNG: 82 a < 92).

Riesgo bajo (IRNG: 92 a ≤ 98).

Sin riesgo (IRNG > 98).

La evaluación del estado nutricional resulta importante como criterio de prevención y pronóstico de enfermedades relacionadas con la vejez. En la actualidad, las causas principales de morbilidad en los adultos mayores son las enfermedades crónico-degenerativas, las cuales están asociadas a alteraciones de la nutrición. En esta etapa existe alto riesgo de manifestar deficiencias nutricionales debido a la disminución de las reservas energéticas y a una inadecuada ingesta de nutrientes. La provisión de nutrición al adulto mayor representa una serie de modalidades que van desde el consumo usual de alimentos hasta métodos complejos como soporte alimentario-nutricional por otras vías que no es la boca.

Cuando se realice una evaluación nutricional completa podemos tener más elementos para realizar un diagnóstico nutricional y que la intervención de la terapia nutricional sea un éxito (*Tabla 32*). Este proceso de evaluación nutricional es realizada por un nutriólogo para determinar el diagnóstico nutricional.

Conforme avanza la demencia, hay cambios en la personalidad y más dificultad para realizar la valoración nutricional. Las personas que padecen algún tipo de enfermedad neurodegenerativa son

más proclives a otras a presentar desnutrición. En la *tabla 33* se presentan los indicadores de pérdida de peso significativa con el tiempo y *tabla 34* el IMC del adulto mayor.

Requerimientos nutricios

Energía

Los requerimientos de energía suelen disminuir, dos tercios de la reducción se debe a menor actividad física y el resto a disminución del metabolismo basal. Los requerimientos recomendados (RDA) para este grupo de personas son: 2300 kcal para los varones y 1800 para las mujeres (se ha observado que ingesta menores de 1500 kcal por día presentan problemas de salud). Se puede empezar con 20 a 25 kcal/kg/día e ir incrementado a tolerancia.

Proteínas

El consumo de proteína se relaciona con la necesidad de energía y aunque esta última tiende a disminuir con la edad, la recomendación de proteína continúa siendo de 0.8-1 g/k/d. En el anciano enfermo, las necesidades de proteína aumentan en relación con la gravedad y duración de las enfermedades. Las infecciones gastrointestinales y cambios metabólicos por enfermedades crónicas pueden reducir la eficiencia en la utilización del nitrógeno de la dieta. El estrés físico y psicológico también pueden originar un equilibrio nitrogenado negativo.

Hidratos de carbono

Una disminución de la tolerancia a la glucosa torna a los ancianos más susceptibles a la hipoglucemia e hiperglucemia temporal. La sensibilidad a la insulina mejora si se reduce el uso de azúcares simples y aumenta la cantidad de carbohidratos complejos y de fibra soluble en la dieta. Con frecuencia, la disminución de la secreción de lactasa origina intolerancia a los productos lácteos. Se recomienda que se consuman HCO de 55 a 60% de la energía total.

Lípidos

En los varones, los valores séricos de colesterol tienden a llegar al máximo durante la edad madura y, posteriormente, disminuyen ligeramente. En la mujer continúa su aumento con la edad.

Método	Propósito
I.- Antropométrico	
Peso/talla	*Determinar el IMC, peso ideal, peso ajustado
Peso	*Determinar y controlar el peso corporal para detectar cambios de peso.
Estatura/altura de rodilla	*Determinar la distribución de grasa corporal para evaluar el riesgo de ciertos cuadros crónicos específicos.
Circunferencia muscular del Brazo	*Determina la cantidad de masa muscular en el brazo.
Pliegues cutáneos	*Determinar la cantidad de grasa por el pliegue bicipital, tricipital, subescapular, y suprailíaco
Impedancia bioeléctrica	*Determinar la composición corporal, especialmente masa grasa, masa magra y el agua corporales.
II.- Bioquímico	
Niveles de colesterol	*Determinar y controlar el riesgo nutricional para ciertos cuadros crónicos de mayor importancia en el adulto mayor. *Determinar y controlar el nivel de las ingestas dietéticas recientes de nutrimentos específicos.
Estado de folato	*Determinar y controlar las reservas de los nutrimentos.
Estado de hierro	
Estado de las proteínas	*Obtener medidas funcionales de la idoneidad o deficiencia nutricional *Confirmar o refutar los diagnósticos nutricionales basados en otras medidas de evaluación. *Determinar la función inmune.
Estado de la albúmina sérica	
Cuenta total de linfocitos	
III.-Clínico	
Estado funcional	*Determinar la presencia de signos o síntomas diagnósticos de deficiencia o toxicidad nutricional. *Evaluar y controlar la salud dental.
Estado cognitivo	*Determinar si los signos o síntomas indicativos de problemas nutricionales se revierten mediante la intervención nutricional.
Salud oral	
Uso de fármacos	
IV.-Dietético	
Ingesta de alimentos y bebidas	*Obtener la ingesta reales de comida y bebidas para determinar la calidad de la dieta. Ingesta de alimentos *Controlar los patrones de consumo de alimentos de y bebidas individuos o grupos para identificar los cambios y tendencias a lo largo del tiempo.
Preferencias alimentarias	*Determinar el uso de suplementos y su efecto sobre la ingesta de nutrimentos.
Seguridad/inseguridad alimentaria	*Evaluar el tipo de alimentación de las personas alimentaria mayores ingresadas en instituciones.
Uso de complementos y suplementos	*Evaluar la ingesta de nutrimentos adicionales

Tabla 32. Parámetros de evaluación

Tabla 33. Indicadores mayores de estado nutricional deficiente²⁹⁶

Pérdida de peso significativa con el tiempo

- 5.0% o más del peso corporal en 1 mes.
- 7.5% o más del peso corporal en 3 meses.
- 10.0% o más del peso corporal en 6 meses o pérdida involuntaria de peso de 4.54 kg en 6 meses.

Peso significativamente bajo o alto para la estatura

20% por debajo o por encima del peso corporal ideal para ese individuo, incluida la consideración de la pérdida de estatura debida a colapso vertebral, cifosis y deformidad.

IMC <22 ó >27

Reducción significativa del nivel de albumina/prealbúmina sérica

- Albúmina sérica < 3.5gr/dl
- Prealbúmina sérica < 16 mg/dl

Albúmina

- Desnutrición leve: 2.8 – 3.4
- Desnutrición moderada: 2.1 – 2.7
- Desnutrición severa: <2.1

Cambio significativo del estado funcional

Cambio significativo de “independiente” a “dependiente” en dos de las actividades cotidianas o en una de las actividades cotidianas instrumentales relacionadas con la nutrición.

Ingestión de alimentos inadecuada y significativa

Incumplimiento del consumo mínimo recomendado de alimentos.

Incumplimiento del consumo moderado de sal y azúcar, incumplimiento de la limitación en el consumo de grasas, consumo de alcohol por encima de 1 onza diaria (mujeres) ó 2 onzas diarias (hombres).

Reducción significativa de la circunferencia dedobraquial

A menos del percentil 10 de los estándares de NHANES

Incremento o reducción significativa del pliegue cutáneo

A menos del percentil 10 o más del percentil 95 de los estándares de NHANES

Trastornos seleccionados relacionados con la nutrición.

Osteoporosis
 Osteomalacia
 Deficiencia de folato
 Deficiencia de vitamina B12

Adaptado de Urteaga, 2001.²⁹⁶

Frutas	Cereales	Azúcares	Grasas	Lácteos
Plátano (1 pieza)	Avena cocida (2/3 taza)	Azúcar, miel de abeja o de maíz	Mantequilla o margarina	Yogurt natural desnatado (3/4 taza)
Duraznos en almíbar (2 rebanadas)	Arroz cocido (2/3 taza)	Jalea (2 cucharaditas)	3 cucharaditas	
Mango (1 pieza)		Jarabe de chocolate (1 cucharada)	Aceite	* El yogur descremado se ofrece a tolerancia.
Melón (1 taza)	Maíz (2/3 sobre)		2 cucharaditas	
Mamey (1/3 pieza)				
Manzana cocida (1 pieza)				
Puré de manzana (6 cdas.)				
Kiwi (1 ½ pieza)				
Papilla de ciruela de pasa (2/3 frasco)				
Papilla de chabacano (3/4 frasco)				
Pera (1 pieza)				
Zapote (1/3 pieza)				

Tabla 34. Alimentos que puede incluir en las papillas dulces

La disminución de la grasa total de la dieta, en especial de las grasas saturadas y del colesterol, puede disminuir los valores sanguíneos de lípidos y el riesgo subsecuente de cardiopatía. La cantidad recomendada de grasa de la dieta no debe ser superior a 30% del total de kilocalorías diarias, lo que apoya también los conceptos de control de peso y la prevención del cáncer.

La mayor parte de los datos de que disponemos, hasta nuestros días, acerca de la influencia de los nutrientes en la función cognitiva sugiere que algunos macro y micronutrientes pueden tener un efecto preventivo sobre la aparición de enfermedades neurodegenerativas.

El agua es un elemento importante que se requiere para mantener la homeostasis en ancianos. Tiene un papel esencial en la regulación del volumen celular, transporte de nutrientes, remoción de desechos y regulación de la temperatura. La disminución del agua corporal que ocurre con el envejecimiento (80% al nacimiento y 60 a 70% en ancianos), los hace especialmente lábiles a la pérdida de agua, lo cual tiene profundas consecuencias sobre la salud de este grupo. La sed es el principal mecanismo de control de la ingesta de agua. La deshidratación celular y la hipovolemia producida por la pérdida

de volumen extracelular son los dos principales estímulos de la sed. Está demostrado que aún en ancianos sanos con concentraciones plasmáticas de sodio y osmolaridad alta, la sed está disminuida, lo que puede constituir un serio problema en caso de enfermedad; ello obliga a anticipar la necesidad de agua en el anciano.

En relación a los requerimientos vitamínicos en el anciano, existen ciertas evidencias que avalan un aumento de recomendaciones de vitaminas B1, B6, B12, E, C, ácido fólico y β-caroteno para mantener en forma adecuada la función cognitiva, la respuesta inmune y la tolerancia a la glucosa. Asimismo, confieren protección contra el estrés oxidativo y contra la elevación de la homocisteína, importante factor de riesgo de enfermedades cardiovasculares y deterioro cognitivo. Se ha identificado que el máximo riesgo en los ancianos deriva del consumo inadecuado de los siguientes nutrimentos: proteínas, riboflavina, folatos, vitamina B12, vitamina B6, vitamina C, zinc y carotenoides, como luteína y la zexantina.

Las variaciones de hábitos y estilo de vida que ponen en riesgo el estado nutricional son los siguientes: factores socioeconómicos, afecciones físicas y mentales. El funcionamiento cerebral

está relacionado en forma estrecha con el estado nutricional; de modo que son evidentes sus alteraciones cuando existe escasez de folatos, vitamina B12 o tiamina. Es probable que la ingesta de lecitina, triptofano o tiroxina modulen en alguna medida la síntesis de neurotransmisores, aspectos aún en investigación.²⁹⁶⁻²⁹⁸

Planeación de una dieta (factores importantes de los alimentos)

Los alimentos deben ser nutritivos, sabrosos y agradables de comer. A continuación se enlistan las principales recomendaciones:

- Con frecuencia se aceptan 4 a 5 comidas.
- Las personas con aparato digestivo sensible deben ingerir algo caliente.
- Si se eliminan alimentos como la leche, éstos deben sustituirse por alternativas que proporcionen los nutrientes importantes que contienen estos alimentos.
- Que contenga todos los grupos de alimentos en cada comida.
- Si la masticación es un problema, se sugieren alimentos suaves nutritivos y modificar la textura de los alimentos moliéndolos o picándolos

La cocina

En lo referente a la preparación de los alimentos y el lugar, se recomienda:

- Mantener los productos tóxicos o peligrosos fuera del alcance del enfermo lejos de la cocina, tal y como haríamos con los niños.
- Es fácil dejar una hornilla abierta. Por ello, es conveniente instalar un dispositivo de alarma que detecte el gas quitar los mandos de la cocina mientras ésta no se utilice.
- Colocar los objetos que el enfermo pueda necesitar (platos, vasos, etc.) a un nivel fácilmente accesible.
- Supervisar a los pacientes mientras cocinan o lavan las vasijas.
- Es muy importante contar con un extintor de fuego en la cocina.

Dieta fraccionada

- Coma despacio y mastique bien.
- Inicia los alimentos omitidos poco a poco en

forma experimental.

- Consume cada alimento por separado para identificar cual causa problemas.
- Si algún alimento no lo tolera, no debe eliminarlo definitivamente, debe suspenderlo un tiempo y luego intentarlo nuevamente.
- No debe comer con popote ni fumar (causa gases).

Alimentos permitidos

- De fácil masticación
 - Todos los alimentos de una dieta blanda.
 - Contiene alimentos fáciles de masticar y deglutir.
 - Frutas y verduras sin cáscara y cocidas y de preferencia en forma de puré o papillas.
 - Carnes bien cocidas y de cortes suaves, deben ser cocidas, al vapor, en su jugo, en salsa no picante.
 - Cereales cocidos y/o suaves.
 - Con moderación las frutas y verduras (laxantes: papaya, naranja, ciruela, ciruela pasa, mango, fresa) eso cada persona puede probar.
 - Natillas (se ofrece a tolerancia).

Alimentos no permitidos

- Alimentos fibrosos.
- Frutas y verduras crudas.
- Todo alimento duro, frito con endurecimiento de las orillas, alimentos crudos como las carnes o el huevo.
- Todos aquellos que no estén en puré o papillas.

A continuación le presentamos un par de ejemplos de papillas dulces y saladas: (*Tablas 34 y 35*).

Papillas dulces:

Papilla de frutas (500 kcal)

- Plátano (1 pieza).
- Durazno en almíbar (2 rebanadas).
- Miel de abeja o maíz (2 cucharaditas).
- Avena cocida (2/3 taza).
- Mantequilla o margarina (3 cucharaditas).
- Yogurt natural (3/4 taza).

Preparación

Se licua y cuelean todos los ingredientes.

Papillas saladas:

Papilla de carne con verduras (500 kcal)

- Pechuga, pierna o muslo de pollo bien cocido sin piel (1 pieza).

Carnes	Verduras	Grasas	Leguminosas
Pollo Pierna, pechuga o muslo sin piel, bien cocida	Chayote (1/2 pieza) Zanahoria (1 taza) Calabacita (1 pieza) Ejotes cocidos(1 taza) Papilla de verduras mixtas (1/3 frasco) Papa (1 pieza)	Mantequilla o margarina 3 cucharaditas Aceite 2 cucharaditas Aguacate (1/3 pieza)	Frijol, haba, lenteja, garbanzos cocidos. (1/4 taza)
Carne de res molida 40 g			

Tabla 35. Alimentos que se pueden incluir en las papillas saladas

- Zanahoria (1 taza).
- Chayote (1/2 pieza).
- Papa (1 pieza).
- Mantequilla (3 cucharaditas).

Alimentos en caso de diarrea

- Verduras cocidas: (zanahoria, chayote, entre otras).
- Frutas.
- Agua de arroz.
- Arroz hervido.
- Harina de arroz.
- Pasta cocida.
- Papa cocida.
- Pollo o pescado hervidos.
- Pan blando.
- Galletas (marías, saladas).

Alimentos que no se deben incluir

- Leche.
- Embutidos.
- Guisos, fritos, alimentos salados.
- Grasas.
- Jugos de naranja azucarados.

Recomendaciones

- Comer poco y frecuentemente.
- Las frutas y verduras no deben consumirse crudas.
- Disminuir la cantidad de grasa incluida en las papillas.

Alimentos en caso de estreñimiento

- Incluir alimentos con fibra, frutas y verduras.
- Frutas como papaya con naranja, ciruela, zapote, mango.
- Incluir cereales integrales.

- Incluir leguminosas (garbanzo, frijoles, lentejas).
- Se recomienda no colar las papillas de frutas y verduras para consumir la fibra contenida en ellas.
- Tomar suficiente de agua.
- Si es necesario incluir fibra artificial en la noche con vaso y medio de agua.

Los principales obstáculos durante la alimentación en pacientes con demencia son deglución anormal, disfagia, movimientos involuntarios, dificultad en ingerir alimentos, masticación deficiente. Ante esta condición clínica sugerimos tomar en consideración:

- Los purés o comidas trituradas son siempre más fáciles de tragar.
- Los líquidos espesados (consistencia de batido) son más fáciles de tragar que los más licuados.
- A veces es útil usar una pajita en lugar de una cuchara.
- Evitar las especias en las comidas.
- Es mejor comer poco, entre 4 y 6 veces al día que sólo tres veces.
- El enfermo debe comer despacio, intentando que al menos cada comida dure 25 minutos. Debe procurar que el ambiente sea lo más relajado posible, e incluso evitar comer si se está cansado, preocupado o especialmente estresado.
- Procurar que el enfermo no hable mientras mastica o traga.
- La postura es muy importante durante las comidas: se debe estar sentado con la espalda lo más recta posible y mantenerse así por lo menos 20 minutos después de las comidas.
- Intentar encontrar la mejor manera de minimizar

los movimientos de la cabeza. Apoyar los codos sobre la mesa y la cabeza sobre la palma de una mano puede ser una buena solución.

La alimentación no sólo debe nutrir adecuadamente, debe conservar el placer de comer (Tabla 36). Prepararla debe ser sencillo y los requerimientos mínimos deben ser los siguientes: textura modificada (Tabla 37); generalmente de alta densidad calórica e hiperproteica esto quiere decir que más calorías y menos volumen; garantizar el aporte de macro y micronutrientes.

Alimentos de textura modificada de alto valor nutricional:²⁹⁹⁻³⁰³

- Comidas y cenas (purés) carnes y aves, huevos, verduras, frutas.
- Desayunos y meriendas (papillas) cereales, compotas de frutas, carnes, aves y pescados.
- Espesantes, aguas gelatinizadas y bebidas espesadas son de fácil deglución y aceptación en los enfermos con demencia. No afectan el sabor este se aplica en líquidos y purés, consistencia adaptada a las necesidades, preparación rápida frío o caliente, las aguas gelificadas son gel en varios sabores y previene la deshidratación.
- Existen módulos de proteínas, fibra, hidratos de

carbono, vitaminas y minerales y triglicéridos de cadena media.

- Las dietas complementarias de textura modificada (dulces, saladas) deben tener un valor nutricional adecuado, textura suave y homogénea, variedad de sabores, preparación sencilla y, sobre todo, escasa manipulación del alimento para evitar contaminación y mantener las medidas de seguridad.
- Si los pacientes no alcanzan a cubrir entre el 50 y 75% de sus requerimientos nutricionales diarios, no se puede administrar la dieta vía oral o existe alto riesgo de broncoaspiración; en consecuencia es necesario el soporte nutricional enteral. Las vías de administración pueden ser nasoyeyunal (no más de 6 semanas), gastrostomía percutánea o yeyunostomía son la intervención de soporte de nutrición enteral definitivo. Debe usarse una dieta polimérica, especial o modular la alimentación con proteínas, caseinato de calcio, glutamina, antioxidantes.
- Se proporcionará una dieta licuada artesanal calculada por un nutriólogo o se puede recurrir a los complementos y suplementos nutricionales.

Alimentos que pueden ocasionar diarrea o irritación	Alimentos que producen flatulencia (gases)	Alimentos que producen mal olor de las evacuaciones
<ul style="list-style-type: none"> • Cereales de grano entero como pan integral • Vegetales de hojas verdes, cruda y en lata • Frutas secas • Naranja, papaya • Ciruela, mango • Mandarina • Caldos claros • Leche entera • Habas, frijoles, lentejas, garbanzo, alubia. • Bebidas gaseosas • Cerveza • Leche entera 	<ul style="list-style-type: none"> • Col • Frijol • Cebolla • Espinacas • Chícharos • Palomitas de maíz • Nabos • Coliflor • Bebidas alcohólicas • Bebidas gaseosas 	<ul style="list-style-type: none"> • Pescado • Cacahuete • Col • Ajo • Quesos fuertes • Huevo • Espárrago • Cebolla

Tabla 36. Efectos de los alimentos

FASE I	Consistencia pastosa	Líquidos espesantes tipo pudding
FASE II	Consistencia de puré	Líquidos espesantes tipo miel
FASE III	Consistencia tipo puré	Líquidos espesantes tipo néctar
FASE IV	Dieta de fácil digestión	Se introducen alimentos de fácil masticación
FASE V	Alimentación sin modificaciones	Líquidos finos

Tabla 37. Adaptar la textura de los alimentos

Conclusiones

Con base en todo lo anterior, concluimos:

- Realizar tamizaje nutricional, ya que es muy preventivo para evitar riesgos y complicaciones nutricionales. El MNA está indicado en el adulto mayor con demencia.
- En la dieta es recomendable en varios tiempos, 4 a 5 comidas (frecuentes, poco abundantes y nutritivas).
- Comer con tranquilidad y con paciencia y orientar a familiares y cuidadores.
- Cuidar la presentación de los platillos, que sean atractivos, variados de consistencia y textura acorde a su dentadura.
- Granos integrales con aporte de fibra soluble e insoluble, muy adecuada en los pacientes con demencia.
- Cereales integrales como atoles de avena, panes suaves integrales, amaranto y salvado en panes y galletas suaves, frutas y verduras.
- La falta de información sobre los nutrientes y su papel en la terapéutica actual de las enfermedades neurológicas hace que los clínicos sean reticentes a emplear nutrientes específicos en patologías concretas.
- La decisión de suplementar sistemáticamente productos dietéticos con algunos nutrientes, debe basarse en estudios que calculen los cocientes costo/efectividad y el riesgo/beneficio en la población general.
- Evitar alimentos procesados, industrializados, ahumados, en salmuera y enlatados, los que contengan nitritos y nitratos, ácido glutámico.
- Los alimentos más protectores para la salud y el retardo en el envejecimiento, son las frutas y verduras, por su contenido de antioxidantes,

bajas en calorías, ayudan a mantener un peso sano. Otros alimentos con las mismas propiedades son el chocolate, vino tinto, nueces, almendras, aceite de oliva, sardinas, salmón y trucha que también protegen contra enfermedades del corazón (en realidad forman parte de la denominada dieta mediterránea). El aguacate, el aceite de aguacate y la pepita de uva son igual de benéficos.

- El pescado con proteínas de alto valor biológico, biodisponibilidad inmediata, rico en omega 3 (sardina, salmón, trucha salmonada, charales) y ácidos grasos polinsaturados (aguacate, aceite de oliva, semillas como cacahuete, nuez, almendra) protegen el corazón, mejoran la memoria y el buen funcionamiento del sistema inmunológico.
- Usar los nutrientes en las proporciones correctas contribuye a mejorar la salud, tanto física como mental. Debe tenerse en cuenta que el deterioro cognitivo conlleva siempre el riesgo de desnutrición debido al cambio en los hábitos alimentarios.
- La aparición de nuevos antioxidantes que puedan modular o retrasar la aparición de las enfermedades neurodegenerativas, por sus nuevos mecanismos de acción y nuevos sistemas de administración a los pacientes son retos de futuro vitamina D y E, selenio.
- Debe diferenciarse con claridad entre lo que son los requerimientos diarios de un nutriente (y que pueden influir en la protección de las enfermedades neurodegenerativas) de las dosis a utilizar cuando se trata de corregir un déficit (provocado o no), en cuyo caso se trata de dosis farmacológicamente activas de sustancias simples y, por tanto, con dosis elevadas o megadosis.

Declaración de conflictos de intereses

Los autores declaran que este documento estuvo elaborado con el trabajo académico sin supervisión o influencia de la industria farmacéutica. Ninguno recibió honorarios por la generación de este texto, su discusión o la selección de la documentación científica pertinente. No obstante, todos los autores declaran haber colaborado como prestadores de servicios, consultores, asesores, investigadores o profesores para diversas empresas, entre las que se cuentan algunas de las que producen y/o comercializan medicamentos para el tratamiento de la demencia.

Fuentes de financiamiento

La generación de este documento recibió financiación de Asofarma de México S.A. de C.V., Novartis Farmacéutica, S.A. de C.V., y MERZ Pharma De México S.A. de C.V. El apoyo económico fue destinado a la organización de la reunión académica de expertos, el proceso de compilación editorial de los manuscritos generados por los grupos de trabajo, el proceso de edición y su publicación. Ninguna de estas empresas tuvo influencia, directa o indirecta, en la selección de los tópicos a abordar, la selección de la literatura científica que forma el cuerpo del conocimiento de estas guías, el proceso de edición o la decisión de publicación.

Agradecimientos:

Ildefonso Rodríguez Leyva, Facultad de Medicina Universidad Autónoma de San Luis Potosí, Hospital Central San Luis Potosí, México. **Sara Aguilar Navarro**, geriatra, Medicina Interna, adscrita a la Clínica de Geriatría del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", Profesora Titular del Curso de Posgrado en Geriatría, UNAM; **Guillermo Albert**, neurólogo, Hospital Español, Presidente de la Asociación Nacional de Especialista en Demencias; **Héctor Noé Bazaldua Ávila**, Hospital Cima, Chihuahua; **Carlos Gerardo Cantú Brito**, Jefe de Departamento de Neurología y Psiquiatría del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"; **Paul Carrillo Mora**, neurólogo/doctor en neurociencias, investigador en Ciencias Médicas "D", División de Neurociencias, Subdivisión de Neurobiología, Instituto Nacional de Rehabilitación, Sistema Nacional de Investigadores CONACyT; **Leonardo Eleazar Cruz Alcalá**, neurólogo, consulta privada en Tepatitlán de Morelos, Jalisco; **Luis Dávila Maldonado**, neurólogo del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"; **María Dolores Flores Solís**, Jefa del Servicio de Nutrición Enteral y Parenteral del Hospital General "Dr. Miguel Silva", Morelia, Michoacán, nutrióloga clínica, certificada por el Colegio Mexicano de Nutriólogos, AC, Coordinadora Nacional del Curso Interdisciplinario de Nutrición Clínica, Miembro activo de la AMAEE y FELANPE; **Octavio Miguel Ibarra Bravo**, neurólogo, consulta privada en Morelia; **Miriam Edith Jiménez González**, neuropediatra, laboratorios Novartis División Neurociencias; **Minerva López Ruiz**, neuróloga, Hospital General de México, Presidenta de la Academia Mexicana de Neurología; **Yamil Matuk Pérez**, neurólogo, Querétaro; **Francisco Javier Mena Barranco**, neurólogo clínico del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca; **María Roxanna Millán Cepeda**, neuróloga, Hospital San Agustín, Zacatecas; **Alberto Mimenza Alvarado**, neurólogo-neurofisiología-enfermedad vascular cerebral, Medicina Interna, adscrito a la Clínica de Geriatría, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", profesor del Curso de Alta Especialidad en Geriatría Neurológica, UNAM; **César Moreno Cervantes**, geriatra, Medicina Interna, Posgrado en Geriatría Neurológica, Clínica de Geriatría, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"; **Alejandro Orozco Narváez**, neurólogo, Hospital Ángeles Potosí; **Miguel Osorno Guerra**, neurólogo Monterrey; **José Alfredo Ramírez González**, Servicio de Neurología, Hospital Central, Facultad de Medicina UASLP; **Ma. Teresa Reyes Álvarez**, neuróloga, Hospital Médica Sur; **Francisco Javier Rogel Ortiz**, neurólogo, Centro Médico Nacional "Adolfo Ruiz Cortines", IIMSS; **Iván M. Rosado Rivas**, Director del Departamento de Resonancia Magnética de la Clínica de Mérida; **José Eduardo San Esteban Sosa**, neurólogo, Centro Neurológico Hospital ABC Santa Fe; **Rubén Darío Vargas García**, neurólogo, Clínica de Mérida; **Daniel Alejandro Vargas Méndez**, Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto", San Luis Potosí, Universidad Autónoma de San Luis Potosí; **María Karina Vélez Jiménez**, neuróloga, Secretaria de la Academia Mexicana de Neurología.

Referencias

1. Secretaría de Salud. Plan de acción Alzheimer y otras demencias México, 2014. Disponible en http://www.geriatria.salud.gob.mx/descargas/noticias/plan_alzheimer.pdf
2. Real Academia de la Lengua Española. Disponible en <http://www.rae.es/>
3. perlinga RA, Aisenb PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer Dement* 2011; 7: 280-292.
4. Brayne C. A population perspective on the IWG-2 research diagnostic criteria for Alzheimer's disease. *Lancet* 2014; 13: 614-629.
5. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, DeCarli C, Greenberg SM, Iadecola C, et al. Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42: 2672-2713.
6. Vinters HV. Emerging concepts in Alzheimer's disease. *Annu Rev Pathol* 2015; 10: 291-319.
7. Carrillo-Mora P, Luna-Almeida R, Colin-Barenque L. Amyloid beta: Multiple mechanisms of toxicity and only some protective effects? *Oxid Med Cell Longev* 2014; 2014: 795375.
8. Imbimbo BP, Lombard J, Pomara N. Pathophysiology of Alzheimer's disease. *Neuroimaging Clin N Am* 2005; 15: 727-753.
9. Hyman BT, Phelps CH, Beach TG, Bigio EH, Cairns NJ, Carrillo MC, et al. National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2012; 8: 1-13.
10. Montine TJ, Phelps CH, Beach TG, Bigio EH, Cairns NJ, Dickson DW, et al. National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease: a practical approach. *Acta Neuropathol* 2012; 123: 1-11.
11. Cairns NJ, Bigio EH, Mackenzie IR, Neumann M, Lee VM, Hatanpaa KJ, et al. Neuropathologic diagnostic and nosologic criteria for frontotemporal lobar degeneration: consensus of the Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration. *Acta Neuropathol* 2007; 114: 5-22.
12. Mackenzie IR, Neumann M, Bigio EH, Cairns NJ, Alafuzoff I, Kril J, et al. Nomenclature and nosology for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: an update. *Acta Neuropathol* 2010; 119: 1-4.
13. Seelaar H, Rohrer JD, Pijnenburg YA, Fox NC, van Swieten JC. Clinical, genetic and pathological heterogeneity of frontotemporal dementia: a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82: 476-486.
14. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 2005; 65: 1863-1872.
15. Nalls MA, Duran R, López G, Kurzawa-Akanbi M, McKeith IG, Chinnery PF, et al. A multicenter study of glucocerebrosidase mutations in dementia with Lewy bodies. *JAMA Neurol* 2013; 70: 727-735.
16. Kalaria RJ, Kenny RA, Ballard CG, Perry R, Ince P, Polvikoski T. Towards defining the neuropathological substrates of vascular dementia. *J NeurolSci* 2004; 226: 75-80.
17. Jellinger KA. Pathology and pathogenesis of vascular cognitive impairment, acritical update. *Front Aging Neurosci* 2013; 5: 1-19.
18. Iadecola C. The Pathobiology of Vascular Dementia. *Neuron* 2013; 80: 844-866
19. Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J, Mazziotta JC. *Bradley's Neurology in Clinical Practice*. Elsevier Saunders, 6th ed. 2012.
20. Campbell WW. De Jong's *The Neurologic Examination*. Lippincott Williams & Wilkins, 6th, 2005.
21. Brazis PW, Masdeu JC, Biller J. *Localization in Clinical Neurology*. Lippincott Williams & Wilkins, 6th ed. 2011.
22. Galasko D. The diagnostic evaluation of a patient with dementia. *Continuum (Minneapolis)* 2013; 19: 397-410.
23. AAN Guidelines Summary for Clinicians. Disponible en www.aan.com/professionals/practice/index.cfm
24. American Psychiatric Association. *Guía de Consulta de los Criterios Diagnósticos del DSM-5*, 2014, pp. 319-337.
25. Rosselli M, Ardila A. La detección temprana de las demencias desde la perspectiva neuropsicológica.

- Acta Neurol Colomb 2010; 26: 59-68.
26. Alzheimer's Disease International Consortium. Disponible en <http://www.alz.co.uk/research/statistics>. (Fecha de acceso, julio, 2014)
 27. Cohn-Hokke PE, Elting MW, Pijnenburg YA, van Swieten JC. Genetics of dementia: update and guidelines for the clinician. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2012; 159: 628-643.
 28. Loy CT, Schofield PR, Turner AM, Kwok JB. Genetics of dementia. *The Lancet* 2014; 383: 828-840.
 29. Bird TD. Alzheimer disease overview. *Gene Reviews*. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1161/>. (Fecha de acceso, julio, 2014)
 30. Bertram L, Tanzi RE. The genetic epidemiology of neurodegenerative disease. *J Clin Invest* 2005; 115:1449-1457.
 31. Ringman JM, Coppola G. New genes and new insights from old genes: update on Alzheimer disease. *Continuum (Minneapolis)* 2013; 19: 358-371.
 32. Cruts M, Theuns J, Van Broeckhoven C. Locus-specific mutation databases for neurodegenerative brain diseases. *Hum Mutat* 2012; 33: 1340-1344.
 33. Zou C, Liu C, Che C, Huang H. Clinical genetics of Alzheimer's disease. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 291862.
 34. Goldman JS. New approaches to genetic counseling and testing for Alzheimer's disease and frontotemporal degeneration. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2012; 12: 502-510.
 35. Bekris LM, Yu CE, Bird TD, Tsuang DW. Genetics of Alzheimer disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2010; 23: 213-227.
 36. Mayeux R, Saunders AM, Shea S, Mirra S, Evans D, Roses AD, et al. Utility of the apolipoprotein E genotype in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Disease Centres Consortium on Apolipoprotein E and Alzheimer's Disease. N Engl J Med* 1998; 338: 506-511.
 37. Bettens K, Sleegers K, Van Broeckhoven C. Genetic insights in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2013; 12: 92-104.
 38. Naj AC, Jun G, Beecham GW, Wang LS, Vardarajan BN, Buross J, et al. Common variants at MS4A4/MS4A6E, CD2AP, CD33 and EPHA1 are associated with late-onset Alzheimer's disease. *Nat Genet* 2011; 43: 436-441.
 39. Guerreiro R, Wojtas A, Bras J, Carrasquillo M, Rogaeva E, Majounie E, et al. TREM2 variants in Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2013; 368: 117-127.
 40. Chouliaras L, Rutten BP, Kenis G, Peerbooms O, Visser PJ, Verhey F, et al. Epigenetic regulation in the pathophysiology of Alzheimer's disease. *Prog Neurobiol* 2010; 90: 498-510.
 41. Adwan L, Zawia NH. Epigenetics: A novel therapeutic approach for the treatment of Alzheimer's disease. *Pharmacol Ther* 2013; 139: 41-50.
 42. Hahn SE. Primer on genetic counseling. *Continuum (Minneapolis)* 2011; 17: 268-279.
 43. Goldman JS, Hahn SE, Catania JW, LaRusse-Eckert S, Butson MB, Rumbaugh M, et al. Genetic counseling and testing for Alzheimer disease: joint practice guidelines of the American College of Medical Genetics and the National Society of Genetic Counselors. *Genet Med* 2011; 13: 597-605.
 44. Tsao JW, Faan D. Genetic Testing for Early-Onset Alzheimer Disease. *Continuum (Minneapolis)* 2013; 19: 475-479.
 45. Nelson RM, Botkin JR, Kodish ED, Levetown M, Committee on Bioethics, et al. Ethical issues with genetic testing in pediatrics. *Pediatrics* 2001; 107: 145-155.
 46. Guidelines for the molecular genetics predictive test in Huntington's disease. International Huntington Association (IHA) and the World Federation of Neurology (WFN) Research Group on Huntington's Chorea. *Neurology* 1994; 44: 1533-1536.
 47. Roberts JS, Uhlmann WR. Genetic susceptibility testing for neurodegenerative diseases: Ethical and practice issues. *Prog Neurobiol* 2013; 110: 89-101.
 48. Green RC, Roberts JS, Cupples LA, Relkin NR, Whitehouse PJ, Brown T, et al. Disclosure of APOE genotype for risk of Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2009; 361: 245-254.
 49. Karlawish J. Addressing the ethical, policy, and social challenges of preclinical Alzheimer disease. *Neurology* 2011; 77: 1487-1493.
 50. Sieben A, Van Langenhove T, Engelborghs S, Martin JJ, Boon P, Cras P, et al. The genetics and neuropathology of frontotemporal lobar degeneration. *Acta Neuropathol* 2012; 124: 353-372.
 51. Rademakers R, Neumann M, Mackenzie IR. Advances in understanding the molecular basis of frontotemporal dementia. *Nat Rev Neurol* 2012; 8: 423-434.
 52. Bennion Callister J, Pickering-Brown SM. Pathogenesis/genetics of frontotemporal dementia and how it relates to ALS. *Exp Neurol* 2014; 262(Pt B): 84-90.
 53. Rohrer JD, Warren JD. Phenotypic signatures of genetic frontotemporal dementia. *Curr Opin Neurol* 2011; 24: 542-549.

54. Goldman JS, Rademakers R, Huey ED, Boxer AL, Mayeux R, Miller BL, et al. An algorithm for genetic testing of frontotemporal lobar degeneration. *Neurology* 2011; 76: 475-483.
55. Fong JC, Karydas AM, Goldman JS. Genetic counseling for FTD/ALS caused by the C9ORF72 hexanucleotide expansion. *Alzheimers Res Ther* 2012; 4: 27-35.
56. Boeve BF, Boylan KB, Graff-Radford NR, De Jesus-Hernandez M, Knopman DS, Pedraza O, et al. Characterization of frontotemporal dementia and/or amyotrophic lateral sclerosis associated with the GGGGCC repeat expansion in C9ORF72. *Brain* 2012; 135: 765-783.
57. Peters N, Opherk C, Bergmann T, Castro M, et al. Spectrum of mutations in biopsy-proven CADASIL: Implications for diagnostic strategies. *Arch Neurol* 2005; 62:1091-1094.
58. Nervi A, Reitz C, Tang MX, Santana V, Piriz A, Reyes D, et al. Familial aggregation of dementia with Lewy bodies. *Arch Neurol* 2011; 68: 90-93.
59. Nozaki I, Hamaguchi T, Sanjo N, Noguchi-Shinohara M, Sakai K, Nakamura Y, et al. Prospective 10-year surveillance of human prion diseases in Japan. *Brain* 2010; 133: 3043-3057.
60. Mastrianni JA. Genetic Prion Diseases. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Bird TD, Dolan CR, Fong CT, Smith RJH, Stephens K, editors. *GeneReviews*®[Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2014. 2003 Mar 27 [updated 2014 Jan 02].
61. Van Langenhove T, van der Zee J, Gijssels I, Engelborghs S, Vandenberghe R, Vandenbulcke M, et al. Distinct clinical characteristics of C9orf72 expansion carriers compared with GRN, MAPT, and nonmutation carriers in a Flanders-Belgian FTL cohort. *JAMA Neurol* 2013; 70: 365-373.
62. Corrada MM, Brookmeyer R, Berlau D, Paganini-Hill A, Kawas CH. Prevalence of dementia after age 90: results from the 90+ study. *Neurology* 2008; 71: 337-343.
63. Lin JS, O'Connor E, Rossom RC, Perdue LA, Eckstrom E. Screening for cognitive impairment in older adults: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2013; 159: 601-612.
64. Manrique-Espinoza B, Salinas-Rodríguez A, Moreno-Tamayo KM, Acosta-Castillo I, Sosa-Ortiz AL, Gutiérrez-Robledo LM, et al. Health conditions and functional status of older adults in Mexico. *Salud Publica Mex* 2013; 55 Suppl 2:S323-331.
65. Yaffe K, Kanaya A, Lindquist K, Simonsick EM, Harris T, Shorr RI, et al. The metabolic syndrome, inflammation, and risk of cognitive decline. *JAMA* 2004; 292: 2237-2242.
66. Shepardson NE, Shankar GM, Selkoe DJ. Cholesterol level and statin use in Alzheimer disease: I. Review of epidemiological and preclinical studies. *Arch Neurol* 2011; 68: 1239-1244.
67. Shepardson N, Shankar G, Selkoe D. Cholesterol level and statin use in Alzheimer disease: II. Review of human trials and recommendations. *Arch Neurol* 2011; 68: 1385-1392.
68. Kennelly S, Collins O. Walking the cognitive "minefield" between high and low blood pressure. *J Alzheimers Dis* 2012; 32: 609-621.
69. Zeki AI Hazzouri A, Haan MN, Whitmer RA, Yaffe K, Neuhaus J. Central obesity, leptin and cognitive decline: the Sacramento Area Latino Study on Aging. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2012; 33: 400-409.
70. Yaffe K, Falvey C, Hamilton N, Schwartz AV, Simonsick EM, Satterfield S, et al. Diabetes, glucose control, and 9-year cognitive decline among older adults without dementia. *Arch Neurol* 2012; 69: 1170-1175.
71. Cherbuin N, Sachdev P, Anstey KJ. Higher normal fasting plasma glucose is associated with hippocampal atrophy: The PATH Study. *Neurology* 2012; 79: 1019-1026.
72. Santangeli P, Di Biase L, Bai R, Mohanty S, Pump A, Cereceda Brantes M, et al. Atrial fibrillation and the risk of incident dementia: a meta-analysis. *Heart Rhythm* 2012; 9: 1761-1768.
73. Kalantarian S, Stern TA, Mansour M, Ruskin JN. Cognitive impairment associated with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013; 158: 338-346.
74. Ahlskog JE, Geda YE, Graff-Radford NR, Petersen RC. Physical exercise as a preventive or disease-modifying treatment of dementia and brain aging. *Mayo Clin Proc* 2011; 86: 876-884.
75. Sofi F, Valecchi D, Bacci D, Abbate R, Gensini GF, Casini A, et al. Physical activity and risk of cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med* 2011; 269: 107-117.
76. Smith PJ, Blumenthal JA, Hoffman BM, Cooper H, Strauman TA, Welsh-Bohmer K, et al. Aerobic exercise and neurocognitive performance: a meta-analytic review of randomized controlled trials. *Psychosom Med* 2010; 72: 239-252.
77. Wald DS, Kasturiratne A, Simmonds M. Effect of folic acid, with or without other B vitamins, on cognitive decline: meta-analysis of randomized trials. *Am J Med* 2010; 123: 522-552.
78. Morris MC. Nutritional determinants of cognitive aging and dementia. *Proc Nutr Soc* 2012; 71: 1-13.
79. Vellas B, Coley N, Ousset PJ, Berrut G, Dartigues JF, Dubois B, et al. Long-term use of standardised ginkgo biloba extract for the prevention of Alzheimer's disease (GuidAge): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2012; 11: 851-859.
80. Dangour AD, Andreeva VA, Sydenham E, Uauy R. Omega 3 fatty acids and cognitive health in older

- people. *B J Nutr* 2012; 107: S152-S158.
81. Scarmeas N, Stern Y, Mayeux R, Manly JJ, Schupf N, Luchsinger JA. Mediterranean diet and mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2009; 66: 216-225.
 82. Angell M, Kassirer JP. Alternative medicine-the risks of untested and unregulated remedies. *N Engl J Med* 1998; 339: 839-841.
 83. Birks J, Grimley Evans J. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (1): CD003120.
 84. Littlejohns TJ, Henley WE, Lang IA, Annweiler C, Beauchet O, Chaves PH, et al. Vitamin D and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Neurology* 2014; 83: 920-928.
 85. Grant I, Gonzalez R, Carey CL, Natarajan L, Wolfson T. Non-acute (residual) neurocognitive effects of cannabis use: a meta-analytic study. *J Int Neuropsychol Soc* 2003; 9: 679-689.
 86. Solowij N, Stephens RS, Roffman RA, Babor T, Kadden R, Miller M, et al. Cognitive functioning of long-term heavy cannabis users seeking treatment. *JAMA* 2002; 287: 1123-1131.
 87. Brust JC. Cognition and cannabis: from anecdote to advanced technology. *Brain* 2012; 135: 2004-2005.
 88. Wang X, Li B, Zhou X, Liao Y, Tang J, Liu T, et al. Changes in gray matter in abstinent heroin addicts. *Drug Alcohol Depend* 2012; 126: 304-308.
 89. Liu J, Liang J, Qin W, Tian J, Yuan K, Bai L, et al. Dysfunctional connectivity patterns in chronic heroin users: an fMRI study. *Neurosci Lett* 2009; 460: 72-77.
 90. Upadhyay J, Maleki N, Potter J, Elman I, Rudrauf D, Knudsen J, et al. Alterations in brain structure and functional connectivity in prescription opioid-dependent patients. *Brain* 2010; 133: 2098-2114.
 91. Lucantonio F, Stalnaker TA, Shaham Y, Niv Y, Schoenbaum G. The impact of orbitofrontal dysfunction on cocaine addiction. *Nat Neurosci* 2012; 15: 358-366.
 92. Narayana PA, Ahobila-Vajjula P, Ramu J, Herrera J, Steinberg JL, Moeller FG. Diffusion tensor imaging of cocaine-treated rodents. *Psychiatry Res* 2009; 171: 242-251.
 93. Tau GZ, Marsh R, Wang Z, Torres-Sanchez T, Graniello B, Hao X, et al. Neural correlates of reward-based learning in persons with cocaine dependence. *Neuropsychopharmacology* 2014; 39: 545-555.
 94. Sudai E, Croitoru O, Shaldubina A, Abraham L, Gispan I, Flaumenhaft Y, et al. High cocaine dosage decreases neurogenesis in the hippocampus and impairs working memory. *Addict Biol* 2011; 16: 251-260.
 95. Murphy PN, Wareing M, Fisk JE, Montgomery C. Executive working memory deficits in abstinent ecstasy/MDMA users: a critical review. *Neuropsychobiology* 2009; 60: 159-175.
 96. de Win MM, Jager G, Booij J, Reneman L, Schilt T, Lavini C, et al. Sustained effects of ecstasy on the human brain: a prospective neuroimaging study in novel users. *Brain* 2008; 131: 2936-2945.
 97. McCann UD, Sgambati FP, Schwartz AR, Ricarte GA. Sleep apnea in young abstinent recreational MDMA ("ecstasy") consumers. *Neurology* 2009; 73: 2011-2017.
 98. Anstey KJ, von Sanden C, Salim A, O'Kearney R. Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Epidemiol* 2007; 166: 367-378.
 99. Anstey KJ, Mack HA, Cherbuin N. Alcohol consumption as a risk factor for dementia and cognitive decline: meta-analysis of prospective studies. *Am J Geriatr Psychiatry* 2009; 17: 542-555.
 100. Blanc-Lapierre A, Bouvier G, Gruber A, Leffondré K, Lebailly P, Fabrigoule C, et al. Cognitive disorders and occupational exposure to organophosphates: results from the PHYTONER study. *Am J Epidemiol* 2013; 177: 1086-1096.
 101. Yaffe K, Laffan AM, Harrison SL, Redline S, Spira AP, Ensrud KE, et al. Sleep-disordered breathing, hypoxia, and risk of mild cognitive impairment and dementia in older women. *JAMA* 2011; 306: 613-619.
 102. Bombois S, Derambure P, Pasquier F, Monaca C. Sleep disorders in aging and dementia. *J Nutr Health Aging* 2010; 14: 212-217.
 103. Hall CB, Derby C, LeValley A, Katz MJ, Verghese J, Lipton RB. Education delays accelerated decline on a memory test in persons who develop dementia. *Neurology* 2007; 69: 1657-1664.
 104. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK, et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289: 2651-2662.
 105. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, Rapp SR, Thal L, Lane DS, et al. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004; 291: 2947-2958.
 106. Espeland MA, Rapp SR, Shumaker SA, Brunner R, Manson JE, Sherwin BB, et al. Conjugated equine estrogens and global cognitive function in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004; 291: 2959-2968.
 107. Diniz BS, Butters MA, Albert SM, Dew MA, Reynolds CF. Late-life depression and risk of vascular

- dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies. *Br J Psychiatry* 2013; 202: 329-335.
108. Verghese J, Annweiler C, Ayers E, Barzilai N, Beauchet O, Bennett DA, et al. Motoric cognitive risk syndrome: Multicountry prevalence and dementia risk *Neurology* 2014; 83:718-726
109. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: Clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999; 56: 303-308.
110. Hong YT, Veenith T, Dewar D, Outtrim JG, Mani V, Williams C, et al. Amyloid Imaging With Carbon 11-Labeled Pittsburgh Compound B for Traumatic Brain Injury. *JAMA Neurol* 2014; 71: 23-31.
111. Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, et al. Alzheimer's Disease International. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005; 366: 2112-2127.
112. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed. DSM-IV. Washington, D.C.: American Psychiatric Association, 1994.
113. Kawas CH. Early Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003; 349:1056-1063.
114. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-Mental State": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189-198.
115. Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG, Cummings JL, DeKosky ST. Early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56: 1133-1142.
116. Crum RM, Anthony JC, Bassett SS, Folstein MF. Population-based norms for the Mini-Mental State Examination by age and educational level. *JAMA* 1993; 269: 2386-2391.
117. Mathuranath PS, Nestor PJ, Berrios GE, Rakowicz W, Hodges JR. A brief cognitive test battery to differentiate Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Neurology* 2000; 55: 1613-1620.
118. Bier JC, Ventura M, Donckels V, Van Eyll E, Claes T, Slama H, et al. Is the Addenbrooke's Cognitive Examination effective to detect frontotemporal dementia? *J Neurol* 2004; 251: 428-431.
119. Sarasola D, Calcagno ML, Sabe L, Crivelli L, Torralva T, Roca M, et al. El Addenbrooke's Cognitive Examination en español para el diagnóstico de demencia y para la diferenciación entre enfermedad de Alzheimer y demencia frontotemporal. *Rev Neurol* 2005; 41: 717-721.
120. Roca M, Torralva T, López P, Marengo J, Cetkovich M, Manes F. Diferenciación entre demencias en estadio inicial y depresión utilizando la versión española del Addenbrooke's Cognitive Examination. *Rev Neurol* 2008; 46: 340-343.
121. Böhm P, Peña-Casanova J, Gramunt N, Manero RM, Terrón C, Quiñones S. Versión española del Memory Impairment Screen (MIS): datos normativos y de validez discriminativa. *Neurología* 2005; 20: 402-411.
122. Pérez-Martínez DA, Baztán JJ, González-Becerra M, Socorro A. Evaluación de la utilidad diagnóstica de una adaptación española del Memory Impairment Screen de Buschke para detectar demencia y deterioro cognitivo. *Rev Neurol* 2005; 40: 644-648.
123. García-Caballero A, García-Lado I, González-Hermida J, Recimil MJ, Area R, Manes F, Lamas S, and Berrios GE. Validation of the Spanish version of the Addenbrooke's Cognitive Examination in a rural community in Spain. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006; 21: 239-245.
124. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, et al. Frontotemporal lobar degeneration. A consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998; 51: 1546-54.
125. Englund B, Brun A, Gustafson L, Passant U, Mann DM, Neary D, et al. Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 416-418.
126. Onyike CU, Diehl-Schmid J. The Epidemiology of Frontotemporal Dementia. *Int Rev Psychiatry* 2013; 25: 130-137.
127. Rosen HJ, Gorno-Tempini ML, Goldman WP, Perry RJ, Schuff N, Weiner M, et al. Common and differing patterns of brain atrophy in frontotemporal dementia and semantic dementia. *Neurology* 2002a; 58: 198-208.
128. Kertesz A, Martinez-Lage P, Davidson W, Munoz DG. The corticobasal degeneration syndrome overlaps progressive aphasia and frontotemporal dementia. *Neurology* 2000; 55: 1368-1375.
129. Gorno-Tempini ML, Dronkers NF, Rankin KP, Ogar JM, Phengrasamy L, Rosen HJ, et al. Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia. *Ann Neurol* 2004; 55: 335-346.
130. Knopman DS, Boeve BF, Parisi JE, Dickson DW, Smith GE, Ivnik RJ, et al. Antemortem diagnosis of frontotemporal lobar degeneration. *Ann Neurol* 2005; 57: 480-488.
131. Swartz R, Miller BL, Darby A, Schuman S. Frontotemporal dementia: treatment response to serotonin selective reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 212-221
132. Vossel KA, Miller BL. New approaches to the treatment of frontotemporal lobar degeneration. *Curr Opin Neurol* 2008; 21: 708-716.

- 133.** 133. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease (Review). *Cochrane Data Base of Syst Rev* 2012; 2006; 1: CD005593.
- 134.** 134. McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 2: CD003154.
- 135.** 135. Faught E. Epidemiology and drug treatment of epilepsy in elderly people. *Drugs Aging* 1999; 15: 255-269.
- 136.** 136. Bergey G. Initial treatment of epilepsy: special issues in treating the elderly. *Neurology* 2004; 63 (Suppl 4): S40-48.
- 137.** 137. Víctor M, Ropper A. Principles of neurology, 7th edition, McGraw Hill 2001, New York, pp. 1109-1118.
- 138.** 138. Leppik I. Introduction to the international geriatric epilepsy symposium. *Epilepsy Res* 2006; 68S: S1-S4.
- 139.** 139. Cloyd J, Hauser W, Towne A, Ramsay R, Mattson R, Gilliam F, et al. Epidemiological and medical aspects of epilepsy in the elderly. *Epilepsy Res* 2006; 68S, S39-48.
- 140.** 140. García-Pedroza F, Rubio-Donnadieu F, García-Ramos G, Escobedo-Ríos F, González-Cortés A. Prevalence of epilepsy in children, Tlalpan, Mexico city, Mexico. *Neuroepidemiology* 1983; 2: 16-23.
- 141.** 141. Hausser A, Annegers J, Kurlan L. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester Minnesota 1935-1984. *Epilepsia* 1993; 34: 453-468.
- 142.** 142. Sherzai D, Losey T, Vega S, Sherzai A. Seizures and dementia in the elderly. Nationwide inpatient simple 1999-2008. *Epilepsy Behav* 2014; 36: 53-56.
- 143.** 143. Imfeld P, Bodmer M, Schuerch M, Jick SS, Meier CR. Seizures in patients with Alzheimer's disease or vascular dementia: a population-based nested case-control analysis. *Epilepsia* 2013, 54: 700-707.
- 144.** Palop JJ, Mucke L. Epilepsy and cognitive impairments in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2009, 4: 435-440.
- 145.** Collins NS, Shapiro RA, Ramsay RE. Elders with epilepsy. *Med Clin N Am* 2006; 90: 945-966.
- 146.** Lackner TE, Cloyd JC, Thomas LW, Leppik IE. Antiepileptic drug use in nursing home residents: effect of age, gender and co medication on patterns of use. *Epilepsia* 1998; 39: 1083-1087.
- 147.** Perucca E, Berlowitz D, Birnbaum A, Cloyd JC, Garrard J, Hanlon JT, et al. Pharmacological and clinical aspects of antiepileptic drug use in elders. *Epilepsy Res* 2006; 68S: S49-63.
- 148.** Stephen L, Brodie MJ. Epilepsy in elderly people. *Lancet* 2000; 355:1441-6.
- 149.** Garrard J, Harms S, Hardie N. Antiepileptic drug use in nursing home admissions. *Ann Neurol* 2003; 54: 75-85.
- 150.** Schachter SC, Cramer GW, Thompson GD, Chaponis RJ, Mendelson MA, Lawhorne L. An evaluation of antiepileptic drug therapy in nursing facilities. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46: 1137-1141.
- 151.** Ramsey E, Rowan J, Pryor F. Special considerations in treating the elderly patient with epilepsy. *Neurology* 2004; 62(Suppl 2): S24-9.
- 152.** Gray SL, Anderson ML, Dublin S, Hanlon JT, Hubbard R, Walker R, et al. Cumulative Use of Strong Anticholinergic Medications and Incident Dementia. *JAMA Inter Med* 2015; 175: 401-407.
- 153.** Lai SW, Lin CH, Liao KF, Su LT, Sung FC, Lin CC. Association between polypharmacy and dementia in older people: A population-based-case-control study in Taiwan. *Geriatr Gerontol Int* 2012; 12: 491-498.
- 154.** Campbell N, Boustani M. Adverse Cognitive Effects of Medications. Turning Attention to Reversibility. *JAMA Inter Med* 2015; 175: 408-409.
- 155.** Carrière I, Fourrier-Reglat A, Dartigues JF, Rouaud O, Pasquier F, Ritchie K, et al. Drugs with anticholinergic properties, cognitive decline, and dementia in an elderly general population: the 3-city study. *Arch Intern Med* 2009; 169: 1317-1324.
- 156.** Freund B, Gravenstein S. Recognizing and evaluating potential dementia in office settings. *Clin Geriatr Med* 2004; 20: 1-14.
- 157.** Guía de Práctica Clínica, Diagnóstico y Tratamiento del Deterioro Cognoscitivo en el Adulto Mayor en el Primer Nivel de Atención, México: Instituto Mexicano del Seguro Social; 2012.
- 158.** Lyketsos CG, Carrillo MC, Ryan JM, Khachaturian AS, Trzepacz P, Amatniek J, Cedarbaum J, Brashear R, Miller DS. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7: 532-539.
- 159.** Kales HC, Gitlin LN, Lyketsos CG for the Detroit Expert Panel on the Assessment and Management of the Neuropsychiatric Symptoms of Dementia. Management of neuropsychiatric symptoms of dementia in clinical settings: Recommendations from a Multidisciplinary Expert Panel. *J Am Geriatr Soc* 2014; 62: 762-769.
- 160.** Wang LY, Borisovskaya A, Maxwell AL, Pascualy M. Common psychiatric problems in cognitively impaired older patients: causes and management. *Clin Geriatr Med* 2014; 30: 443-467.

161. Gauthier S, Cummings J, Ballard C, Brodaty H, Grossberg G, Robert P, et al. Management of behavioral problems in Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 2010; 22: 346-372.
162. Rabins PV, Blass DM. In the Clinic. Dementia. *Ann Intern Med* 2014; 161 (3): ITC1-ITC16.
163. Group Health. Dementia and Cognitive Impairment: Diagnosis and Treatment Guideline. Group Health Cooperative 2009-2013: 1-27.
164. Ford AH. Neuropsychiatric aspects of dementia. *Maturitas* 2014; 79: 209-215.
165. Madhusoodanan S, Ting MB. Pharmacological management of behavioral symptoms associated with dementia. *World J Psychiatr* 2014; 4: 72-79.
166. Cerejeira J, Lagarto L, Mukaetova-Ladinska EB. Behavioral and psychological symptoms of dementia. *Front Neurol* 2012; 3: 1-21.
167. Ballard C, Hanney ML, Theodoulou M, Douglas S, McShane R, Kossakowski K, et al. The Dementia Antipsychotic Withdrawal Trial (DART-AD): long-term follow-up of randomized placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2009; 8: 151-157.
168. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2013; 382: 951-962.
169. Huettel SA, Song AW, McCarthy G. *Functional Magnetic Resonance Imaging* (2 ed.), Massachusetts: Sinauer, 2009.
170. Ilmoniemi RJ, Aronen HJ, Moonen CTW, Bandettini PA, ed., *Medical Radiology: Diagnostic imaging, Functional MRI: Cortical excitability and connectivity reflected in fMRI, MEG, EEG, and TMS*, Berlin: Springer (2000).
171. Manners DN, Parchi P, Tonon C, Capellari S, Strammiello R, Testa C, et al. Pathologic correlates of diffusion MRI changes in Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2009; 72: 1425-1431.
172. Bocti C, Swartz RH, Gao FQ, Sahlas DJ, Behl P, Black SE. A new visual rating scale to assess strategic white matter hyperintensities within cholinergic pathways in dementia. *Stroke* 2005; 36: 2126-2131.
173. Rowe CC, Ackerman U, Browne W, Mulligan R, Pike KL, O'Keefe G, et al. Imaging of amyloid beta in Alzheimer's disease with 18F-BAY94- 9172, a novel PET tracer: proof of mechanism. *Lancet Neurol* 2008; 7: 129-35.
174. Foster NL, Heidebrink JL, Clark CM, Jagust WJ, Arnold SE, Barbas NR, et al. FDG-PET improves accuracy in distinguishing frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain* 2007; 130: 2616-35.
175. Wahlund LO, Julin P, Johansson SE, Scheltens P. Visual rating and volumetry of the medial temporal lobe on magnetic resonance imaging in dementia: a comparative study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 630-635.
176. Scheltens P, Fox N, Barkhof F, DeCarli C. Structural magnetic resonance imaging in the practical assessment of dementia: beyond exclusion. *Lancet Neurol* 2002; 1: 13-21.
177. Hsaio K, Prusiner SB. Inherited human prion disease. *Neurology* 1990; 40: 1820-1827.
178. Foley JM, Wright MJ, Gooding AL, Ettenhofer M, Kim M, Choi M, et al. Operationalization of the updated diagnostic algorithm for classifying HIV-related cognitive impairment and dementia. *International Psychogeriatrics* 2011; 23: 835-843.
179. Letendre SL, Ellis RJ, Everall I, Ances B, Bharti A, McCutchan JA. Neurologic complications of HIV disease and their treatment. *Top HIV Medicine* 2009; 17: 46-56.
180. Olanow CW, Stern MB, Sethi K. The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease. *Neurology* 2009; 72: S1-S136.
181. Seppi K, Weintraub D, Coelho M, Perez-Lloret S, Fox SH, Katzenschlager R, et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26 Suppl 3: S42-80.
182. Lee JW, Wilck M, Venna N. Dementia due to neurosyphilis with persistently negative CSF VDRL. *Neurology* 2005; 65: 1838.
183. Davis LE, Schmitt JW. Clinical significance of cerebrospinal fluid tests for neurosyphilis. *Ann Neurol* 1989; 25: 50-55.
184. Larsen S, Hambie E, Pettit D, Perryman M, Kraus S. Specificity, sensitivity, and reproducibility among the fluorescent treponemal antibody absorption test, the microhemagglutination assay for *Treponema pallidum* antibodies, and the hemagglutination treponemal test for syphilis. *J Clin Microbiol* 1981; 14: 441-445.
185. Habek M, Ozretić D, Zarković K, Djaković V, Mubrin Z. Unusual cause of dementia in an immunocompetent host: toxoplasmic encephalitis. *Neurol Sci* 2009; 30: 45-49.
186. Brown P, Brandel JP, Preese M, Sato T. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2006; 67: 389-393.
187. Hamaguchi T, Kitamoto T, Sato T, Mizusawa H, Nakamura Y. Clinical diagnosis of MM2-type sporadic

- Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2005; 64: 643-648.
- 188.** Keyrouz SG, Labib BT, Sethi R. MRI and EEG findings in Heidenhain variant of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2006; 67: 333.
- 189.** Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology (Level B). *Neurology* 2012; 79:1499-1506.
- 190.** Stewart LA. Systematic review of therapeutic interventions in human prion disease. *Neurology* 2008; 70: 1272-1281.
- 191.** Fenollar F, Puéchal X, Raoult DN. Whipple's disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 55-66.
- 192.** Geschwind MD, Haman A, Miller BL. Rapidly progressive dementia. *Neurology Clin* 2007; 25: 783-807.
- 193.** Kaplan RF, Meadows ME, Vincent LC, Logigian EL, Steere AC. Memory impairment and depression in patients with Lyme encephalopathy: comparison with fibromyalgia and nonpsychotically depressed patients. *Neurology* 1992; 42: 1263-1267.
- 194.** Ciampi de Andrade D, Rodrigues CL, Abraham R, Castro LH, Livramento JA, Machado LR, et al. Cognitive impairment and dementia in neurocysticercosis: a cross-sectional controlled study. *Neurology* 2010; 74: 1288-1295.
- 195.** Singer EJ, Valdes-Sueiras M, Commins D, Levine A. Neurologic presentations of AIDS. *Neurologic Clinics* 2010; 28: 253-275.
- 196.** Ancoli-Israel S. A primary care guide to assessing 4 common sleep problems in geriatric patients. *Geriatrics* 2002; 59: 37-40.
- 197.** Phillips B, Ancoli-Israel S. Sleep disorders in the elderly. *Sleep Med* 2000; 2: 99-114.
- 198.** Barthlen M. Obstructive sleep apnea syndrome, restless legs syndrome, and insomnia in geriatric patients. *Geriatrics* 2002; 57: 34-39.
- 199.** Avidan AY. Sleep changes and disorders in the elderly patient. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2002; 2: 178-185.
- 200.** Chokroverty S. Sleep and degenerative neurologic disorders. *Neurol Clin* 1996; 14: 807-826.
- 201.** Bliwise DL. Review: Sleep in normal aging and dementia. *Sleep* 1993; 16: 40-81.
- 202.** Janssens JP, Pautex S, Hilleret H, Micel JP. Sleep disorder breathing in the elderly. *Aging* 2000; 12: 417-429.
- 203.** Grenberg G, Watson R, Deptula D. Neuropsychological dysfunction in sleep apnea. *Sleep* 1987; 10: 254-362.
- 204.** Bliwise D. Is sleep apnea a cause of reversible dementia in old age? *J Am Geriatr Soc* 1996; 44: 1407-1408.
- 205.** Scheltens P, Visscher F, Van Keimpema A, Lindeboom J, Taphoorn MJ, Wolters EC. Sleep apnea syndrome presenting with cognitive impairment. *Neurology* 1991; 41: 155-156.
- 206.** Touitou Y. Human aging and melatonin clinical relevance. *Exp Gerontol* 2001; 36: 108-1100.
- 207.** Schenck CH, Bundlie SR, Patterson AL, Mahowald MD. Rapid eye movement disorder: a treatable parasomnia affecting older adults. *JAMA* 1987; 257: 1786-1789.
- 208.** Fantini L, Corona A, Clerici S, Ferini-Strambi L. Idiopathic REM sleep behaviour disorder: toward a better nosological definition. *Neurology* 2005; 65: 780-786.
- 209.** Almenar C. Trastornos del sueño. En: López Pousa S, Turon A, Aguera LF, ed. *Abordaje integral de las demencias en fases avanzadas*. Science, Barcelona. 2005; 28: 171-184.
- 210.** Pareja Grande J. Alteraciones del sueño en las demencias. En: Alberca R, López Pousa S. eds. *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias*. Panamericana. 2006: 71-74.
- 211.** Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ. Current management of sleep disturbances in dementia. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2002; 2: 169-177.
- 212.** Vitiello M, Prinz P. Alzheimer's disease and the sundown syndrome. *Neurology* 1992; 42: S83-S94.
- 213.** Fantini ML, Michaud M, Gosselin N, Lavigne G, Montplaisir J. Periodic leg movements in REM sleep behaviour disorder and related autonomic and EEG activation. *Neurology* 2002; 59: 1889-1894.
- 214.** Turner S, D'Amato C, Chervin RD, Blaivas M. The pathology of REM sleep behaviour disorder with comorbid Lewy body dementia. *Neurology* 2000; 55: 1730-1732.
- 215.** Ferman J, Boeve BF, Smith GE, Silber MH, Kokmen E, Petersen RC, et al. REM sleep behaviour disorder and dementia: cognitive differences when compared with AD. *Neurology* 1999; 52: 951-951.
- 216.** Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ, Kokmen E, Smith GE, Ivnik RJ, et al. REM sleep behaviour disorder and degenerative dementia: an association likely reflecting Lewy body disease. *Neurology* 1998; 51: 363-370.
- 217.** Boeve BF, Silber MH, Parisi JE, Dickson DW, Ferman TJ, Benarroch E, et al. Synucleinopathy pathology and REM sleep behaviour disorder plus dementia or parkinsonism. *Neurology* 2003; 61: 40-45.
- 218.** Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ, Lucas JA, Parisi JE. Association of REM sleep behavior disorder and neurodegenerative disease may reflect an underlying synucleinopathy. *Mov Disord* 2001; 16: 622-630.

219. Schmahmann JD. Vascular syndromes of the thalamus. *Stroke* 2003; 34: 2264-2278.
220. McGaffigan S, Bliwise D. The treatment of sundowning: a selective review of pharmacologic and nonpharmacologic studies. *Drug Aging* 1997; 10: 10-17.
221. Hebert LE, Weuve J, Scherr PA, Evans DA. Alzheimer disease in the United States (2010-2050) estimated using the 2010 Census. *Neurology* 2013; 80: 1778-83.
222. Alzheimer's Association. *Early-Onset Dementia: A National Challenge, a Future Crisis*. Washington, D.C.: Alzheimer's Association; 2006.
223. Reisberg B, Gauthier S. Current evidence for subjective cognitive impairment (SCI) as the pre-mild cognitive impairment (MCI) stage of subsequently manifest Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 2008; 20: 1-16.
224. Jessen F, Wiese B, Bachmann C, Eifflaender-Gorfer S, Haller F, Kölsch H, et al. Prediction of dementia by subjective memory impairment: Effects of severity and temporal association with cognitive impairment. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67: 414-422.
225. Stern Y, Gurland B, Tatemichi TK, Tang MX, Wilder D, Mayeux R. Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. *JAMA* 1994; 271: 1004-1010.
226. Paradise M, Cooper C, Livingston G. Systematic review of the effect of education on survival in Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 2009; 21: 25-32.
227. Wilson RS, Boyle PA, Yu L, Barnes LL, Schneider JA, Bennett DA. Life-span cognitive activity, neuropathologic burden, and cognitive aging. *Neurology* 2013; 81: 314-321.
228. Karp A, Paillard-Borg S, Wang HX, Silverstein M, Winblad B, Fratiglioni L. Mental, physical and social components in leisure activities equally contribute to decrease dementia risk. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006; 21: 65-73.
229. Wang HX, Xu W, Pei JJ. Leisure activities, cognition and dementia. *BBA - Mol Basis Dis* 2012; 1822: 482-491.
230. Rusanen M, Kivipelto M, Quesenberry CP, Zhou J, Whitmer RA. Heavy smoking in midlife and long-term risk of Alzheimer disease and vascular dementia. *Arch Intern Med* 2010; 171: 333-339.
231. Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2009; 8: 1006-1018.
232. Willis BL, Gao A, Leonard D, DeFina LF, Berry JD. Midlife fitness and the development of chronic conditions in later life. *Arch Intern Med* 2012; 172: 1333-1340.
233. Reitz C, Brayne C, Mayeux R. Epidemiology of Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 2011; 7: 137-152
234. Villemagne VL, Burnham S, Bourgeat P, Brown B, Ellis KA, Salvado O, et al. Amyloid β deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: a prospective cohort study. *Lancet Neurol* 2013; 12: 357-367.
235. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5th edition. American Psychiatric Publishing, Arlington, VA; 2013.
236. Roalf DR, Moberg PJ, Xie SX, Wolk DA, Moelter ST, Arnold SE. Comparative accuracies of two common screening instruments for classification of Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and healthy aging. *Alzheimers Dement* 2013; 9: 529-37
237. Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): Current version and scoring rules. *Neurology* 1993; 43: 2412-14.
238. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7: 263-269.
239. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N, et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56: 1143-1153.
240. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 2007; 6: 734-746.
241. Bloudek LM, Spackman ED, Blankenburg M, Sullivan SD. Review and meta-analysis of biomarkers and diagnostic imaging in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2011; 26: 627-645.
242. Doody RS, Stevens JC, Beck C, Dubinsky RM, Kaye JA, Gwyther L, et al. Practice parameter: Management of dementia (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the AAN. *Neurology* 2001; 56: 1154-1166.
243. Feldman H, Gauthier S, Hecker J, Vellas B, Hux M, Xu Y, et al. Economic evaluation of donepezil in moderate to severe Alzheimer disease. *Neurology* 2004; 63: 644-650.
244. Hogan DB. Long-term efficacy and toxicity of cholinesterase inhibitors in the treatment of Alzheimer

- disease. *Can J Psychiatry* 2014; 59: 618-23.
245. Amanatkar HR, Grossberg GT. Transdermal rivastigmine in the treatment of Alzheimer's disease: current and future directions. *Expert Rev Neurother* 2014; 14: 1119-1125.
 246. Moore PM. Neurological manifestation of vasculitis: update on immunopathogenic mechanisms and clinical features. *Ann Neurol* 1995; 37: S131-41.
 247. Bruns, A, Meyer, O. Neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus. *Joint Bone Spine* 2006; 73: 639-645.
 248. Wekking EM. Psychiatric symptoms in systemic lupus erythematosus: an update. *Psychosom Med* 1993; 55: 219-228.
 249. Ainiala H, Hietaharju A, Loukkola J, Peltola J, Korpela M, Metsanoja R, et al. Validity of the new American College of Rheumatology criteria for neuropsychiatric lupus syndromes: a population-based evaluation. *Arthritis Rheum* 2001; 45: 419-423.
 250. Hanly JG, Hong C, Smith S, Fisk JD. A prospective analysis of cognitive function and anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 728-734.
 251. Choi DW, Rothman SM. The role of glutamate neurotoxicity in hypoxic-ischemic neuronal death. *Ann Rev Neurosci* 1990; 13: 171-182.
 252. DeGiorgio LA, Konstantinov KN, Lee SC, Hardin JA, Volpe BT, Diamond B. A subset of lupus anti-DNA antibodies cross-reacts with the NR2 glutamate receptor in systemic lupus erythematosus. *Nat Med* 2001; 7: 1189-93.
 253. Kowal C, De Giorgio LA, Nakaoka T, Hetherington H, Huerta PT, Diamond B, et al. Cognition and immunity; antibody impairs memory. *Immunity* 2004; 21: 179-188.
 254. Narshi CB, Giles IP, Rahman A. The endothelium: an interface between autoimmunity and atherosclerosis in systemic lupus erythematosus? *Lupus* 2011; 20: 5-13.
 255. Fragoso-Loyo H, Cabiedes J, Orozco-Narvaez A, Davila-Maldonado, L, Atisha-Fregoso Y, Diamond B, et al. Serum and cerebrospinal fluid autoantibodies in patients with neuropsychiatric lupus erythematosus. Implications for diagnosis and pathogenesis. *PLoS One* 2008; 3: e3347.
 256. Lapteva L, Nowak M, Yarboro CH, Takada K, Roebuck-Spencer T, Weickert T, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibodies, cognitive dysfunction, and depression in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2505-2514.
 257. Hanly JG, Robichaud J, Fisk JD. Anti-NR2 glutamate receptor antibodies and cognitive function in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2006; 33: 1553-1558.
 258. Ndhlovu M, Preuss BE, Dengjel J, Stevanovic S, Weiner SM, Klein R. Identification of alpha-tubulin as an autoantigen recognized by sera from patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Brain Behav Immun* 2011; 25: 279-285.
 259. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 599-608.
 260. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth Edition. DSM-5 American Psychiatric Association; 2013.
 261. Sachdev P, Kalaria R, O'Brien J, Skoog I, Alladi S, Black SE, et al. Diagnostic Criteria for Vascular Cognitive Disorders, VASCOG Statement. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2014; 28: 206-218.
 262. Bowler JV, Farlow M. Cerebral vasculitis presenting with dementia. *Medlink Neurology Epub* 2014, march 24.
 263. Siegel LB, Roos RP. Systemic lupus erythematosus. *Medlink Neurology Epub* 2012, march 17.
 264. Katsumata Y, Kawaguchi Y, Baba S, Hattori S, Tahara K, Ito K, et al. Identification of three new autoantibodies associated with systemic lupus erythematosus using two proteomic approaches. *Mol Cell Proteomics* 2011; 10: M110.005330.
 265. Hughes RA, Mehndiratt MM. Corticosteroids for chronic inflammatory demyelinating polyradiculo neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 1: CD002062.
 266. Zhao L, Jiang Z, Jiang Y, Ma N, Wang K, Zhang Y. Changes in immune cell frequencies after cyclophosphamide or mycophenolate mofetil treatments in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2012; 31: 951-959.
 267. West SG, Emlen W, Wener MH, Kotzin BL. Neuropsychiatric Lupus Erythematosus: a 10 years Prospective Study on the Value of Diagnostic Test. *Am J Medicine* 1995; 99: 153-163.
 268. Korczyn AD, Vakhapova V, Grinberg LT. Vascular dementia. *J Neurol Sci* 2012; 322: 2-10.
 269. Iadecola C. The Pathobiology of Vascular Dementia. *Neuron* 2013; 80: 844-866.
 270. Hachinski V, Iadecola C, Petersen RC, Breteler MM, Nyenhuis DL, Black SE, et al. National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network Vascular Cognitive Impairment Harmonization Standards. *Stroke* 2006; 37: 2220-2241.
 271. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonnier C, Fazekas F, Frayne R, et al. Neuroimaging standards

- for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol* 2013; 12: 822-838.
272. Maillard P, Carmichael O, Fletcher E, Reed B, Mungas D, DeCarli C. Coevolution of white matter hyperintensities and cognition in the elderly. *Neurology* 2012; 79: 442-448.
 273. Gold G, Giannakopoulos P, Herrmann FR, Bouras C, Kövari E. Identification of Alzheimer and vascular lesion thresholds for mixed dementia. *Brain* 2007; 130: 2830-2836.
 274. Kivipelto M, Helkala EL, Hänninen T, Laakso MP, Hallikainen M, Alhainen K, et al. Midlife vascular risk factors and late-life mild cognitive impairment: a population-based study. *Neurology* 2001; 56: 1683-1689.
 275. Gorelick PB, Nyenhuis D. Understanding and Treating Vascular Cognitive Impairment. *Continuum* 2013; 19:425-437.
 276. Reitz C, Tang MX, Manly J, Mayeux R, Luchsinger JA. Hypertension and the risk of mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2007; 64: 1734-1740.
 277. Birns J, Kalra L. Cognitive function and hypertension. *J Hum Hypertens* 2009; 23: 86-96.
 278. Black S, Román GC, Geldmacher DS, Salloway S, Hecker J, Burns A, et al. Efficacy and tolerability of donepezil in vascular dementia: positive results of a 24-week, multicenter, international, randomized placebo-controlled trial. *Stroke* 2003; 34: 2323-30.
 279. Román GC, Wilkinson DG, Doody RS, Black SE, Salloway SP, Schindler RJ. Donepezil in vascular dementia: combined analysis of two large-scale clinical trials. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005; 20: 338-344.
 280. Erkinjuntti T, Kurz A, Gauthier S, Bullock R, Lilienfeld S, Damaraju CV. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1283-1290.
 281. Nitrini R. Demencia definición y clasificación. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias* 2012; 12: 75-98.
 282. Michelson D, Shu S. Cognitive and motor regression. *Dentro de Swaiman Pediatric Neurology*, 5ta ed. 2012, USA.
 283. Gonzalez G, et al. Asociación Española de Pediatría. Protocolos actualizados al año 2008. www.aeped.es/protocolos
 284. Berchtold NC. Evolution in conceptualization of Dementia and Alzheimer's disease: Greco-Roman period to 1960s *Neurobiolaging* 1998; 19: 173-89.
 285. Historia de la Medicina Versión impresa de <http://www.historiadelamedicina.org/willis.htm> (Febrero, 2005).
 286. Kennedy A, Hill D. *Arch Dis Child* 1942; 17: 122-129.
 287. Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, Schor NF. *Swaiman's Pediatric Neurology*, 5th Edition, 2012.
 288. Frankenburg, Denver Developmental Screening Test manual University of Colorado Medical Center, 1967.
 289. Noriega-Borge JM, García-Hernández M, Torres Egea MP. Proceso de envejecer: cambios físicos, cambios psíquicos, cambios sociales. Capítulo 2, E.U.E. Universidad de Barcelona, 2005.
 290. Trapl M, Enderle P, Nowotny M, Teuschl Y, Matz K, Dachenhausen A, Brainin M. Dysphagia bedside screening for acute-stroke patients: the Gugging Swallowing Screen. *Stroke* 2007; 38: 2948-2952.
 291. Gutiérrez Reyes JG, Serralde Zúñiga A, Guevara Cruz, M. Prevalencia de desnutrición del adulto mayor al ingreso hospitalario. *Nutr Hosp* 2007; 22: 702-709.
 292. Serra Rexach JA. Consecuencias clínicas de la sarcopenia. *Nutr Hosp* 2006; 21 (Supl. 3): 46-50.
 293. Organización Panamericana de la Salud. Oficina Regional de la Organización Mundial De La Salud Valoración Nutricional del Adulto Mayor.
 294. Consenso para Latinoamericano mayo, 2008. FELANPE Federación Latinoamericana de Terapia Nutricional, Nutrición Clínica y Metabolismo. Evaluación del estado nutricional en paciente hospitalizado. Disponible en <http://www.felanpeweb.org>
 295. Alemán-Mateo H, Pérez-Flores FA. Artículo de revisión. Los indicadores del estado de nutrición y el proceso de envejecimiento. *Nutr Clin* 2003; 6: 46-52.
 296. Urteaga-R C, Ramos-H RI, Atalah-S Eduardo. Validación del criterio de evaluación nutricional global del adulto mayor. *Rev Med Chile* 2001; 129: 871-876.
 297. Dharmarajan TS, Avula S, Norkus EP. Anemia Increases Risk for Falls in Hospitalized Older Adults: An Evaluation of Falls in 362 Hospitalized, Ambulatory, Long-Term Care, and Community Patients *J Am Med Dir Assoc* 2006; 7: 287-293.
 298. Alcaraz-Agüero M, Fong-Estrada JA, Álvarez-Puig N, Pérez-Rodríguez A. Policlínico Docente Municipal. Evaluación del estado nutricional del adulto mayor en el reparto Flores. *MEDISAN* 2001; 5: 46-51.
 299. Asociación Mexicana de Nutrición Clínica y Terapia Nutricional A.C. (AMAEE). Por el derecho humano

de los enfermos a recibir una terapia nutricional oportuna y óptima en cualquier lugar donde se encuentren. 5/21/2008 Cancún, Quintana Roo México (<http://www.amaee.org.mx/>)

300. NORMA Oficial Mexicana NOM-043-SSA2-2005, Servicios básicos de salud. Promoción y educación para la salud en materia alimentaria. Criterios para brindar orientación.
301. Varela-P L, Chávez-H J, Gálvez-C M, Méndez-S F. Características del deterioro cognitivo en el adulto mayor hospitalizado a nivel nacional Cognitive impairment characteristics in the hospitalized peruvian elderly adults. *Rev Soc Per Med Inte* 2004; 17: 37-42.
302. Velazquez-Alva MC, Irrigoyen M, Zepeda VM, Sánchez MP, García Cisneros LM. Anthropometric Measurements of a sixty-year and older Mexican Urban Group. *J Nutr Health Aging* 2004; 8: 350-354.
303. Pérez-Lizaur AB, Marván-Laborde L. Manual de dietas normales y terapéuticas, los alimentos en la salud y en la enfermedad. 5ª. La Prensa Médica Mexicana, S. A. de C. V. México, 2005.

Anexo 1

ADDENBROKE'S COGNITIVE EXAMINATION - ACE

Nombre y apellido:

Edad:

Género:

Fecha de nacimiento:

Años de educación:

Examinador:

Antecedentes

Derivado por:

Nota: Todas las instrucciones que se le dirán al paciente están en negrita

A) ORIENTACIÓN

Pedir al paciente que conteste las siguientes preguntas y puntuar cada respuesta correcta con 1 punto. Escribir los errores.

- 1^a) ¿Qué año es?
¿En qué estación estamos?
¿Qué fecha es? *
¿Qué día es?
¿En qué mes estamos?

- 1^b) ¿En qué país vivimos?
¿En qué barrio estamos?
¿En qué ciudad estamos?
¿En qué lugar estamos?
¿En qué piso estamos?*

* Tolerancia +/- 2

Score (0 - 10)

B) ATENCIÓN Y CONCENTRACIÓN:

2) Decir al paciente **Voy a decirle 3 palabras y quiero que las repita cuando yo termine de decir las**. Decir: **pelota, bandera, árbol**. Luego pedir al paciente que las repita. Otorgar 1 punto por cada respuesta correcta en el primer intento solamente.

PELOTA

BANDERA

ÁRBOL

Si la puntuación es menor a 3 repetir los tres ítems hasta que el sujeto las aprenda a todas.

Máximo número de intentos = 5

(0 - 3)

3) Preguntar al paciente ¿cuánto es 100 menos 7?

(100 - 7) 93 - 86 - 79 - 72 - 65

- Otorgue 1 punto sólo si responde correctamente (93).
- Si el sujeto responde erróneamente, decirle la respuesta correcta.

Si la puntuación es menor a 5, pedir al paciente que **deletree la palabra “mundo” al revés**. La puntuación es el número de letras en el orden correcto.

O D N U M

Tener en cuenta *la mejor puntuación de las dos pruebas*.

(0 - 5)

C) MEMORIA:

1) Pedir al sujeto “Podría decírmelas 3 palabras que le pedí que repita y recuerde”
 Puntuar 1 punto por cada respuesta correcta.

PELOTA - BANDERA - ÁRBOL

(0 - 3)

2) Memoria anterógrada:

Decir al paciente “**Voy a decirle el nombre de una persona con su dirección y pedirle que la repita después de mí. Vamos a hacerlo 3 veces, para que pueda aprenderlo. Luego se la volveré a preguntar**”. Ahora lea las siguientes direcciones. Otorgue 1 punto por cada elemento recordado correctamente. Luego de puntuar el primer intento, repita las instrucciones y realice la tarea dos veces exactamente de la misma manera. Registrar la puntuación en cada intento.

	1er. Intento	2do.	3ro.	5 min. delay
Luis Reyna	— — —	— — —	— — —	— — —
Pedro Medina 420	— — —	— — —	— — —	— — —
Tepatitlán	—	—	—	—
Jalisco	—	—	—	—
	/7	/7	/7	/7

Intentos 1 a 3 (0 - 21)
 5 minutos más tarde (0 - 7)

6) Memoria retrógrada:

Otorgue 1 punto por cada respuesta correcta y registre los errores. **Dígame el nombre completo del:**

Presidente _____
Gobernador de Jalisco _____
Presidente anterior _____
Secretario de Gobierno _____

Score (0 -4)

D) FLUENCIA VERBAL:

1) LETRAS:

Pedir al paciente: **Voy a decirle una letra del abecedario y quisiera que usted generara la mayor cantidad de palabras que pueda con esa letra, pero no nombres propios de personas o lugares. ¿Está listo? Tiene un minuto y la letra es P.**

Tiempo de toma: 1 minuto. Escribir en el lugar sugerido.

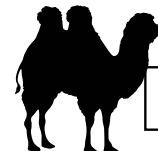
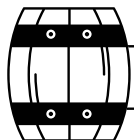
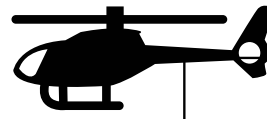
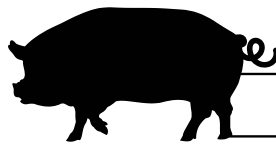
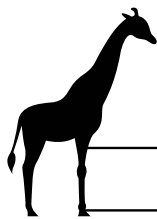
Tipos de error: perseveraciones e intrusiones.

2) CATEGORÍA:

Decir al sujeto **Ahora nombre todos los animales que pueda, comenzando con cualquier letra.**

Tiempo de toma: 1 minuto. Escribir en el lugar sugerido.

Tipos de error: perseveraciones e intrusiones.



Score (0 -10)

11) Comprensión (one-stage):

Pedir al sujeto **Por favor obedezca las siguientes órdenes simples:**

- Señale la puerta
- Señale el techo

Score (0-2)

Mostrar al paciente la siguiente instrucción y pedirle que **lea y obedezca lo siguiente:**

CIERRE LOS OJOS

Otorgue 1 punto si es realizado correctamente.

Score (0-1)

12) Comprensión (3 órdenes):

Dar al sujeto un papel y decirle **Tome este papel con sus manos. Dóblelo por la mitad. Luego póngalo en el suelo.**

Otorgar 1 punto por cada orden correctamente realizada.

Score (0-3)

13) Comprensión (Gramática compleja):

Decir al sujeto **Por favor obedezca las siguientes órdenes:**

- Señale el techo y luego la puerta.
- Señale la puerta después de tocar el escritorio/ cama.

Otorgar 1 punto por cada realización de orden correcta.

Score (0-2)

14) Repetición (palabras simples):

Pedir al paciente que **repita cada una de las siguientes palabras después que yo las diga.**

Otorgar 1 punto por cada repetición correcta. Permitir una sola repetición.

- Marrón
- Conversación
- Diccionario

Score (0-3)

15) Repetición (de frases):

Pedir al paciente **repita cada una de las siguientes frases después de mí.**
Permitir una sola repetición.

- El flan tiene frutillas y frambuesas.

Score (0-1)

- La orquesta tocó y la audiencia la aplaudió.-

Score (0-1)

16) Lectura (regular):

Pedir al sujeto que **lea cada una de las siguientes palabras** y mostrarle al paciente las mismas.

- Pipa
- Oveja
- Ventana
- Contrario
- Estacionamiento

Otorgar 1 punto si todas las palabras son leídas correctamente.

Score (0-1)

17) Lectura (irregular):

Pedir al sujeto que **lea cada una de las siguientes palabras** y mostrarle al paciente las mismas.

- Gillette
- Sandwich
- Jeep
- Toilete
- Beige

Otorgar 1 punto si todas las palabras son leídas correctamente.

Score (0-1)

18) Escritura:

Pedir al paciente **piense una oración y escríbala en estos renglones.** Si refiere no poder, sugerirle un tópico: por ejemplo del clima, de la jornada.

Otorgar 1 punto si la oración es escrita correctamente (sujeto-verbo-predicado) y si tiene sentido.

Score (0-1)

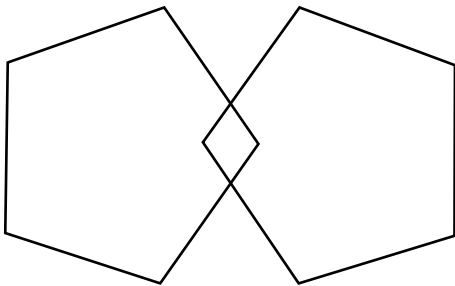
19) En este ítem se deberá *realizar la prueba señalada como más tarde*.

Decirle al paciente **Puede Ud. decirme el nombre y las direcciones que le dije y Ud. practicó?**
Registrar la puntuación, scores y errores en la pregunta No. 5 en el espacio provisto. (Pág. 3)

F) HABILIDADES VISUO ESPACIALES:

20) Pentágonos superpuestos:

Mostrar al paciente la siguiente figura y pedirle que **copie este diagrama en el espacio provisto**.

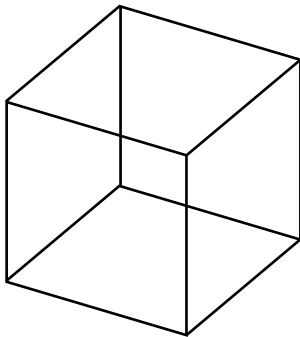


Puntuar con 1 punto si la copia es correcta.

(0-1)

21) Cubo:

Mostrar al paciente la siguiente figura y pedirle que **copie este diagrama en el espacio provisto**.



Puntuar con 1 punto si la copia es correcta.

(0-1)

22) Reloj:

Pedir al paciente que dibuje un reloj con los números y las agujas indicando que son las 10:05 hs.

Otorgue 1 punto por el círculo correcto, por la numeración correcta y por la posición correcta de las agujas.

Score (0-3)

REVISANDO:

Realizó el más tarde del nombre y de las direcciones en la pregunta 5?

SCORES TOTALES:

MMSE***	/ 30
ACE **	/ 100

VL0M-RATIO:

If < 2.2: FTD

If > 3.2: AD

<input type="text"/>	+	<input type="text"/>		
<hr/>			<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	+	<input type="text"/>		

* Sumar las puntuaciones registradas en todas las casillas desde la pregunta 9 a la 18=SL

** Sumar las puntuaciones registradas en todas las casillas.

*** Sumar las puntuaciones registrada en la casilla sombreada.



Guías prácticas del manejo de las demencias

Revista Mexicana de Neurociencia 2015; 16(Suplemento 1): S1-S129

www.revmexneuroci.com

