Neuropsicología de las enfermedades neurodegenerativas

M.ª Ángeles Jurado
Maria Mataró
Roser Pueyo

EDITORIAL SÍNTESIS

Neuropsicología de las enfermedades neurodegenerativas

booksmedicos.org

Consulte nuestra página web: **www.sintesis.com**
En ella encontrará el catálogo completo y comentado

Queda prohibida, salvo excepción prevista en la ley, cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública y transformación de esta obra sin contar con autorización de los titulares de la propiedad intelectual. La infracción de los derechos mencionados puede ser constitutiva de delito contra la propiedad intelectual (arts. 270 y sigs. Código Penal). El Centro Español de Derechos Reprográficos (www.cedro.org) vela por el respeto de los citados derechos.

Neuropsicología de las enfermedades neurodegenerativas

M.ª Ángeles Jurado Luque
Maria Mataró Serra
Roser Pueyo Benito

EDITORIAL SINTESIS

Reservados todos los derechos. Está prohibido, bajo las sanciones
penales y el resarcimiento civil previstos en las leyes, reproducir, registrar
o transmitir esta publicación, íntegra o parcialmente,
por cualquier sistema de recuperación y por cualquier medio,
sea mecánico, electrónico, magnético, electroóptico, por fotocopia
o por cualquier otro, sin la autorización previa por escrito
de Editorial Síntesis, S. A.

© M.ª Ángeles Jurado Luque
Maria Mataró Serrat
Roser Pueyo Benito

© EDITORIAL SÍNTESIS, S. A.
Vallehermoso, 34. 28015 Madrid
Teléfono 91 593 20 98
http://www.sintesis.com

ISBN: 978-84-995888-3-4
Depósito Legal: M. 23.385-2013

Impreso en España-Printed in Spain

Índice

Presentación 9

1. ***Envejecimiento normal, deterioro cognitivo leve y demencia*** 11
M.ª Ángeles Jurado

1.1. Envejecimiento normal 12
1.2. Deterioro cognitivo leve 17
1.3. Demencia 26
1.3.1. La exploración neuropsicológica 30

2. ***Enfermedad de Alzheimer*** 35
M.ª Ángeles Jurado

2.1. Aspectos clínicos y diagnósticos 36
2.2. Neuropatología y neuroimagen 45
2.2.1. Neuropatología 46
2.2.2. Neuroimagen 49
2.3. Neuropsicología 55
2.3.1. La memoria 56
2.3.2. El lenguaje 57
2.3.3. Las capacidades práxicas 58
2.3.4. Las capacidades gnósicas 59

2.3.5. Las funciones ejecutivas 60
2.3.6. Otros aspectos emocionales y conductuales 60
2.3.7. La exploración neuropsicológica 62

3. ***Deterioro cognitivo vascular*** 65
Maria Mataró

3.1. Aspectos clínicos y diagnósticos 66
3.1.1. Enfermedad cerebrovascular clínica 66
3.1.2. Enfermedad cerebrovascular subclínica 67
3.1.3. Criterios diagnósticos 68
3.2. Neuropatología y neuroimagen 72
3.2.1. Patología de vasos sanguíneos 73
3.2.2. Tipos de lesiones vasculares 75
3.2.3. Tipos de deterioro cognitivo vascular según la patología vascular subyacente 78
3.2.4. Coexistencia de factores vasculares y neurodegenerativos en la patogénesis de demencia. Demencia mixta EA y vascular 80
3.2.5. Factores de riesgo vascular 82
3.2.6. Neuroimagen en el deterioro cognitivo vascular 85
3.3. Neuropsicología 87
3.3.1. Alteración cognitiva en el deterioro cognitivo vascular 87
3.3.2. Exploración neuropsicológica 95

4. ***Degeneración lobar frontotemporal*** 101
Maria Mataró

4.1. Aspectos clínicos y diagnósticos 102
4.1.1. Variante conductual de la demencia frontotemporal 104
4.1.2. Demencia semántica y afasia progresiva no fluente 108
4.2. Neuropatología y neuroimagen 111
4.2.1. Neuropatología 111
4.2.2. Neuroimagen 113
4.3. Neuropsicología 116
4.3.1. Variante conductual de la demencia frontotemporal 116
4.3.2. Demencia semántica 117
4.3.3. Afasia progresiva no fluente 119
4.3.4. La exploración neuropsicológica 120

5. ***Enfermedad de Parkinson y demencia con cuerpos de Lewy*** 123
Roser Pueyo

5.1. Enfermedad de Parkinson 124
5.1.1. Aspectos clínicos y diagnósticos 124
5.1.2. Neuropatología y neuroimagen 127
5.1.3. Neuropsicología 131
5.2. Demencia con cuerpos de Lewy 138
5.2.1. Aspectos clínicos y diagnósticos 138
5.2.2. Neuropatología y neuroimagen 140
5.2.3. Neuropsicología 145

6. ***Otros parkinsonismos atípicos*** 153
Roser Pueyo

6.1. Atrofia multisistémica 153
6.1.1. Aspectos clínicos y diagnósticos 153
6.1.2. Neuropatología 156
6.1.3. Neuroimagen 156
6.1.4. Neuropsicología 157
6.2. Parálisis supranuclear progresiva 158
6.2.1. Aspectos clínicos y diagnósticos 158
6.2.2. Neuropatología 160
6.2.3. Neuroimagen 162
6.2.4. Neuropsicología 163
6.3. Degeneración corticobasal 164

7. ***Enfermedad de Huntington y otros trastornos del movimiento*** 169
Roser Pueyo

7.1. Enfermedad de Huntington 169
7.1.1. Aspectos clínicos y diagnósticos 170
7.1.2. Neuropatología y neuroimagen 172
7.1.3. Neuropsicología 176
7.2. Otros trastornos del movimiento 183
7.2.1. Enfermedades de la neurona motora 183
7.2.2. Degeneración cerebelosa 189

8. ***Esclerosis múltiple*** 191
M.ª Ángeles Jurado

8.1. Aspectos clínicos y diagnósticos 191
8.2. Neuropatología y neuroimagen 196
8.2.1. Neuropatología 196
8.2.2. Neuroimagen 198
8.3. Neuropsicología 203
8.3.1. La memoria 205
8.3.2. La eficiencia en el procesamiento de la información 205
8.3.3. Las funciones ejecutivas 207
8.3.4. Las funciones visoperceptivas 207
8.3.5. Otros aspectos emocionales y conductuales 208
8.3.6. La exploración neuropsicológica 208

9. ***Intervención neuropsicológica en el envejecimiento y las demencias*** 213
Maria Mataró y Roser Pueyo

9.1. Evidencias actuales de eficacia 214
9.2. Intervenciones específicas 217
9.2.1. Envejecimiento 217
9.2.2. Deterioro cognitivo leve 222
9.2.3. Enfermedad de Alzheimer 223
9.2.4. Enfermedad de Parkinson 228
9.2.5. Esclerosis múltiple 230

Bibliografía 233

Presentación

La neuropsicología es una disciplina que estudia la relación entre el funcionamiento cerebral y los procesos psicológicos. En los últimos años se ha producido un cambio en la forma de entender los mecanismos cerebrales que subyacen a los procesos cognitivos, conductuales y motores. Desde la clásica aproximación localizacionista, que pretendía hacer un correlato entre una función y una localización, hemos pasado a una visión más global, cuyo eje central es el circuito, y se investiga la contribución de redes neurales ampliamente distribuidas. Este cambio de paradigma ha sido posible gracias a los avances tecnológicos tanto en la adquisición de imágenes cerebrales como en los métodos de análisis cada vez más complejos que permiten detectar cambios sutiles en las redes funcionales y estructurales.

Este libro pretende ofrecer una visión actualizada de la neuropsicología de las enfermedades neurodegenerativas. Estas enfermedades del sistema nervioso se caracterizan por alterar el funcionamiento cognitivo, emocional y conductual de las personas afectadas. Algunas de ellas son especialmente prevalentes en nuestro contexto y representan un grave problema de salud en nuestra sociedad. Aunque no todas están asociadas al envejecimiento, éste suele ser un factor de riesgo relevante. El incremento de la esperanza de vida ha llevado asociado una mayor incidencia de deterioro cognitivo y algunos tipos de demencia.

Se ha realizado una revisión de los principales trastornos neurodegenerativos teniendo en cuenta no sólo la prevalencia y la afectación funcional que pueden representar sino también su relevancia como modelos de patología. Así incluimos enfermedades muy comunes como la de Alzheimer, raras pero prototípicas como la de Huntington, o que afectan en especial a población joven como la esclerosis múltiple.

El libro está estructurado en nueve capítulos. El primero repasa las características del envejecimiento normal, el concepto de deterioro cognitivo leve, y nos introduce en las particularidades de la demencia y su exploración. El segundo capítulo está dedicado a la causa de demencia más conocida y prevalente: la enfermedad de Alzheimer. El tercer capítulo revisa la alteración cognitiva de tipo vascular, la más heterogénea pero con una importancia capital respecto a la prevención. La degeneración lobar frontotemporal es el tema del cuarto capítulo, un grupo de trastornos especialmente importantes en las personas de mediana edad. Se ha decidido explicar conjuntamente la enfermedad de Parkinson y la demencia con cuerpos de Lewy en el capítulo cinco, para remarcar la necesidad de enfrentarse a ellas desde una perspectiva común. El capítulo seis está dedicado a otros trastornos del movimiento: atrofia multisistémica, parálisis supranuclear progresiva y degeneración corticobasal. Por otro lado, trastornos del movimiento como las enfermedades de la neurona motora y la degeneración cerebelosa se han incluido en el capítulo siete, juntamente con la enfermedad de Huntington, el trastorno mejor conocido desde el punto de vista genético. En el capítulo ocho hablamos de la esclerosis múltiple, la principal enfermedad neurodegenerativa de la sustancia blanca que interfiere de forma relevante en la calidad de vida de los afectados. El último capítulo está dedicado a la intervención neuropsicológica en el envejecimiento y las demencias. Hacemos incidencia en el enfoque basado en la evidencia como motor para elegir nuestras intervenciones como profesionales en la disciplina.

Las autoras del libro somos profesoras de Neuropsicología en la Universidad de Barcelona y hemos intentado responder a una necesidad de nuestros alumnos, tanto de grado como de postgrado. Este libro va dirigido a ellos, pero también a todas aquellas personas que trabajan en el ámbito y que desean una aproximación científica y actualizada del tema. Esperamos haberlo conseguido.

1

Envejecimiento normal, deterioro cognitivo leve y demencia

La mayoría de personas sufre un declive cognitivo gradual, generalmente en relación a la memoria, a lo largo de su vida. El declive suele ser menor, y aunque puede resultar molesto, no compromete la capacidad de funcionamiento. Una minoría de personas, quizás una de cada cien, avanza en la vida sin apenas mostrar declive cognitivo y se consideran ejemplos de envejecimiento con éxito. Sin embargo, otra trayectoria de envejecimiento se caracteriza por un declive de la función cognitiva superior al esperable por el envejecimiento típico; el declive suele reconocerse por quienes lo experimentan y ocasionalmente por las personas de su alrededor. Esta entidad se conoce como deterioro cognitivo leve y ha recibido mucha atención en la práctica clínica y en la investigación (Petersen, 2011).

La demencia es un síndrome debido a enfermedad cerebral, normalmente de naturaleza crónica o progresiva, que puede alterar múltiples funciones corticales superiores, que incluirían memoria, pensamiento, orientación, comprensión, cálculo, aprendizaje, lenguaje y juicio. Las alteraciones de la función cognitiva se acompañan a menudo, y en otras ocasiones vienen precedidas de un deterioro del control emocional o social, de la conducta o de la motivación. El síndrome aparece por un gran número de causas que afectan el cerebro de forma primaria o secundaria. La enfermedad de Alzheimer (EA) es la forma más común de demencia y posiblemente explica entre el 60-70% de los casos. Otras enfermedades principales son la demencia vascular, la demencia con cuerpos de Lewy y las enfermedades que producen demencias frontotemporales. Los límites entre los subtipos no siempre están claros y a menudo coexisten formas mixtas (Organización Mundial de la Salud [OMS], 2012).

1.1. Envejecimiento normal

Desde el nacimiento hasta aproximadamente los 3 años de edad, el cerebro incrementa cuatro veces su peso. Después hay un período de crecimiento más lento hasta que el cerebro alcanza su máximo alrededor de los 19 años, momento en el que pesa unas cinco veces su peso al nacer. El peso cerebral permanece estable hasta los 45 o 50 años. A partir de este momento comienza un declive lento. Se ha estimado que para la edad de 86 años el cerebro se habrá reducido cerca de un 11% si lo comparamos con su peso a los 19 años. Conforme decrece el peso cerebral incrementan los ventrículos y los surcos corticales. De forma concomitante, la sustancia gris y la blanca reducen su volumen, pero a ritmos diferentes. A la edad de 20 años, la proporción de sustancia gris/sustancia blanca es de 1,28/1. A los 50 esta proporción es de 1,13/1. Esto refleja la maduración de la sustancia blanca durante la etapa adulta temprana. Sin embargo, a la edad de 100 años la proporción se incrementaría hasta 1,55/1, lo cual indica una reducción diferencial en sustancia blanca con la edad. Diferentes regiones cerebrales también disminuyen de volumen a ritmos diferentes. El decremento anual de volumen en las personas de mediana edad representa el 0,23% para el cerebro en general. Dicha reducción es superior en el lóbulo frontal, que alcanza el 0,55% anual. En el lóbulo temporal es del 0,28%, con un ritmo algo mayor en hipocampo y amígdala (0,30%). La pérdida de sustancia gris es lineal con la edad, mientras que la pérdida de sustancia blanca se demora hasta la mediana edad. El envejecimiento comporta un cambio en la forma del hipocampo. La pérdida del volumen normal ocurre sobre todo en la cabeza del hipocampo y el subículo (en EA, la mayor pérdida ocurre además en la parte lateral del cuerpo). En ancianos normales la pérdida de sustancia gris es del 0,11 al 0,18% al año y es más prominente en los giros frontal inferolateral, temporales medio y superior posterior y las áreas parietales posteriores (en EA es mayor en temporal medial y cingulado posterior). La pérdida de volumen de la sustancia blanca ocurre en todas las regiones cerebrales, con una mayor pérdida en regiones frontales y temporales. La pérdida de sustancia gris podría ser mayor entre los 50 y los 70 años y se haría más gradual a partir de esa edad. La pérdida es mayor en áreas corticales de asociación frontales y parietales. Muchos estudios confirman la pérdida relativamente mayor de sustancia gris en los lóbulos frontales. Se puede asociar con cambios de sustancia blanca en Resonancia Magnética (RM). La pérdida de sustancia gris frontal es mayor en mujeres, sobre todo en la mitad de la vida, alrededor de la menopausia. En varones, la pérdida de sustancia gris es mayor en el hipocampo (Romanowsky y Wilkinson, 2011).

Los estudios de neuroimagen han detectado cambios en el flujo sanguíneo funcional. Un hallazgo ampliamente replicado es que la activación prefrontal bilateral

se incrementa en ancianos si se compara con los participantes jóvenes mientras realizan la misma tarea. Sobre la base de estos resultados, el modelo HAROLD *(Hemispheric asymmetry reduction in older adults)* postula que, en las mismas circunstancias, la activación prefrontal está menos lateralizada. Otro hallazgo de neuroimagen es la reducción, relacionada con la edad, de la actividad occipitotemporal ligada a un incremento de la actividad frontal. Este cambio posteroanterior, denominado PASA *(Posterior-anterior shift in aging),* se ha encontrado en muchas funciones cognitivas que incluyen atención, procesamiento visoespacial y memoria. El modelo CRUNCH *(Compensation-related utilization of neural circuits hypothesis)* propone que cuando aumenta la carga de la tarea, se incrementan las regiones corticales que se activan. Sin embargo, debido a la menor eficiencia del procesamiento en los ancianos, éstos necesitan implicar esas regiones incluso a niveles inferiores de carga que los adultos jóvenes (Drag y Bieliauskas, 2010; Fabiani, 2012).

Para explicar estos cambios funcionales relacionados con la edad se ha propuesto la teoría de la compensación funcional. Esta teoría sostiene que el patrón descrito refleja la implicación de regiones cerebrales alternativas para compensar el declive cognitivo. El cerebro anciano necesita activar más áreas cerebrales para conseguir realizar la tarea. Sin embargo, la compensación no siempre es eficiente. Además de los incrementos de activación, los patrones funcionales también tienden a ser menos específicos con la edad. Se ha sugerido que el declive de la integridad neural ocasiona una especialización reducida o desdiferenciación (por ejemplo, los ancianos activan de forma menos específica que los jóvenes las regiones corticales posteriores cuando procesan información visoespacial). Otra hipótesis se conoce como GOLDEN *(Growth of lifelong differences explains normal aging)* que podríamos traducir como "el incremento de las diferencias a lo largo de toda la vida explica el envejecimiento normal". Esta hipótesis se basa en la idea de que el envejecimiento normal (en oposición al envejecimiento patológico) representa procesos de maduración que causan cambios progresivos en las distribuciones de las capacidades mentales a lo largo de la vida. En efecto, los fenómenos cerebrales observados en el envejecimiento normal ya son evidentes, en condiciones apropiadas, en los adultos más jóvenes. Entre los fenómenos que pueden ser interpretados de acuerdo con el marco GOLDEN están la reducción de la capacidad de la memoria de trabajo, las alteraciones de los procesos inhibitorios, los aumentos en la activación del lóbulo frontal y la falta de supresión de las respuestas en función de la repetición (Drag y Bieliauskas, 2010; Fabiani, 2012).

La neuropsicología del envejecimiento estudia los cambios de cognición, emoción y comportamiento relacionados con los cambios cerebrales durante el envejecimiento. Se suele diferenciar el envejecimiento normal, aquel que experimenta la mayoría de la población, del envejecimiento patológico, el relacionado

con enfermedades neurodegenerativas y deterioro cognitivo superior al esperable por la edad del individuo. Clásicamente se consideraba que el envejecimiento normal cursaba con una drástica pérdida neuronal, pero esta visión se ha ido matizando. Los cambios cerebrales asociados al envejecimiento presentan una gran variabilidad, tanto entre individuos, como de forma intraindividual. Los cambios varían en función de la región cerebral y de si se producen en sustancia gris o en sustancia blanca.

Entre los factores que determinan la heterogeneidad del envejecimiento cabe remarcar el estado de salud general, los factores hereditarios, el nivel de actividad física y cognitiva, el nivel educativo y/o social y los factores económicos, sociales y familiares.

Buena parte de los cambios cognitivos considerados normales en el envejecimiento tienen que ver con la mayor afectación de las regiones frontales, núcleos estriados y sustancia blanca. En efecto, el rendimiento en fluidez verbal, inhibición, planificación, autorregulación, memoria prospectiva y operativa y otras funciones ejecutivas empeora con la edad. Los sujetos mayores suelen preferir situaciones rutinarias a novedosas, tareas consecutivas a simultáneas, y actividades habituales a cambios repentinos.

Los problemas para iniciar de forma autónoma estrategias apropiadas pueden tener repercusión en el rendimiento en otras tareas cognitivas. El funcionamiento ejecutivo no declina de forma unitaria en todos sus componentes. El envejecimiento normal tiene un impacto mayor en la memoria de trabajo que en la memoria a corto plazo. Al aumentar la complejidad de las tareas de memoria operativa se incrementan las dificultades relacionadas con la edad. La atención sostenida o capacidad de mantener la vigilancia en el tiempo es un proceso atencional simple que no se ve afectado en el envejecimiento normal. Sin embargo, la atención selectiva, la dividida y la inhibición sí se resienten con la edad (Drag y Bieliauskas, 2010).

En relación a la memoria, los ancianos sanos sufren mayor alteración de la memoria episódica que de la semántica y de la evocación más que de la consolidación, mostrando así un perfil más parecido al del deterioro frontosubcortical que al temporal medial. La memoria episódica se refiere a la rememoración consciente de acontecimientos vividos, como la celebración de tu boda hace 40 años, una conversación telefónica de la semana pasada, o una lista de palabras oída 30 minutos antes. En general, la memoria episódica decrece con la edad, aunque los aspectos que necesitan esfuerzo declinan más que los que se realizan de manera automática y se basan en la familiaridad. El envejecimiento afecta la codificación de nueva información, sobre todo cuando se necesita procesamiento estratégico o con esfuerzo. El recuerdo de información también se afecta según el grado de

esfuerzo necesario. El reconocimiento de información, que es relativamente pasivo o carente de estrategia, queda menos afectado con la edad que la evocación libre, que requiere mayor capacidad de procesamiento. La memoria semántica se refiere al almacenamiento de conocimiento factual; por ejemplo, la definición de palabras, hechos históricos o capitales de países. La memoria semántica, al contrario que la episódica, se incrementa con la edad (Drag y Bieliauskas, 2010).

La familiaridad es la sensación de reconocimiento en ausencia de detalles contextuales; por ejemplo, puedes reconocer una persona como familiar pero no recordar detalles específicos sobre ella. La familiaridad está relacionada con la corteza entorrinal, menos afectada por la edad, mientras que el recuerdo es más dependiente del hipocampo. Normalmente, la familiaridad y el recuerdo funcionan juntos para reconocer, pero en el envejecimiento el predominio de la primera puede dar lugar a falsos reconocimientos o falsas memorias. La memoria de origen o contexto (características espaciales, temporales o sociales de las condiciones o contexto de una memoria) se afecta más en el envejecimiento que la memoria del contenido o hecho en sí. La memoria prospectiva es la capacidad de recordar los eventos futuros, como felicitar a un amigo por su cumpleaños. La memoria prospectiva puede estar basada en el tiempo (tomar una medicina a una hora determinada) o en eventos (tomar la medicina con el almuerzo). Esta capacidad de "acordarse de recordar" se afecta con la edad, ya que las pistas internas y los procesos autoiniciados son menos accesibles (Drag y Bieliauskas, 2010).

Por lo que respecta al lenguaje, se considera que es la función menos afectada por el envejecimiento normal, y que aspectos como el vocabulario pueden incluso mejorar a lo largo de la vida. Ligeras dificultades de evocación (aumento de la anomia o del fenómeno de la punta de la lengua) son habituales. El fenómeno de la punta de la lengua se ha relacionado más con un problema de recuperación fonológica que de acceso léxico a la información (Drag y Bieliauskas, 2010; Barroso *et al*., 2011).

Los déficits visoperceptivos y sobre todo visoespaciales en la tercera edad frente a la preservación del lenguaje se han relacionado con la mayor implicación de las conexiones corticosubcorticales en los primeros, mientras que el lenguaje depende más de conexiones corticocorticales. Sin embargo, hay que controlar aspectos como la velocidad del procesamiento de la información, que disminuye con la edad, la familiaridad de las tareas y la afectación de los aspectos sensoriales (empeoramiento de visión y audición) (Barroso *et al*., 2011).

Entre las habilidades visoespaciales que declinan con la edad están la atención visoespacial, la memoria visoespacial, la orientación visoespacial, la rotación mental, la construcción o la copia de figuras complejas. Muchas de ellas

son tareas integrativas que implican funcionamiento ejecutivo (Drag y Bieliauskas, 2010).

El enlentecimiento del procesamiento de la información es uno de los hallazgos más corroborados en el envejecimiento normal. Tanto es así, que algunos autores han propuesto que la mayor parte de cambios cognitivos asociados a la edad son en realidad debidos a la disminución de la velocidad que afectaría de dos maneras: los procesos limitados en el tiempo no pueden ejecutarse de forma eficiente y los resultados de procesos anteriores se pierden en el tiempo perjudicando el rendimiento posterior (Drag y Bieliauskas, 2010; Fabiani, 2012).

El conocimiento sobre el declive cognitivo y físico en los ancianos llevaría a predecir un declive significativo en el bienestar y la regulación emocional. Pero una paradoja del envejecimiento es que la frecuencia de afectos negativos y la incidencia de depresión en realidad decrecen. En comparación con los jóvenes, los ancianos prestan atención a diferentes tipos de estímulos emocionales y regulan sus emociones de forma distinta. En su atención y memoria, a menudo los ancianos, más que los jóvenes, muestran preferencia por los estímulos positivos frente a los negativos. Los ancianos son mejores que los jóvenes ignorando estímulos negativos distractores. Además, con la edad las estrategias de regulación emocional cambian a favor de la supresión sobre la rumiación de pensamiento. Cuando reciben estímulos emocionales *(versus* neutros), los ancianos muestran mayor incremento de la actividad prefrontal que los jóvenes. Queda por dilucidar si estos hallazgos se relacionan con el hecho de que las regiones prefrontales ventromediales, que sostienen estas estrategias de procesamiento emocional, declinan estructuralmente menos que las regiones prefrontales laterales y dorsales. Los ancianos son capaces de regular sus afectos negativos más efectivamente que los jóvenes focalizando sus recursos en la meta y usando estrategias adecuadas a su edad, como la atención (Mather, 2012).

El concepto de envejecimiento con éxito se introdujo para explorar la hipótesis de que el envejecimiento no se acompaña necesariamente de los déficits típicos asociados a la edad. El estudio *Health ABC* (Yaffe *et al*., 2009) siguió de forma prospectiva 2.509 ancianos con buen funcionamiento en el momento de enrolarse en el estudio a los 70-79 años. La función cognitiva se midió mediante el *Modified mini-mental state examination* en la línea base y tras 3, 5 y 8 años de seguimiento. A los 8 años, el 30% de los participantes mantenía poco alterada la función cognitiva, un 53% mostraban declive leve, y un 16% tenían declive cognitivo mayor. En el modelo multivariado, las variables de la línea de base asociadas significativamente con mantener la función cognitiva respecto a tener un declive leve fueron: la edad, tener educación secundaria o superior, alcanzar un

noveno grado o superior de nivel de lectura, practicar ejercicio físico semanal moderado o vigoroso, y no fumar. Se establecieron tres grupos; uno de ellos, los que mantienen la función cognitiva, podría incluirse en la categoría de envejecimiento con éxito. Factores conductuales como el ejercicio, no fumar y hacer de voluntario son factores modificables que pueden usarse como estrategias para mantener la función cognitiva en la vejez. El voluntariado en la vejez, mayor entre los que mantenían preservada la cognición, puede beneficiar mediante la creación de redes sociales, la disponibilidad de recursos y la gratificación emocional. Además de los cambios en el estilo de vida, la educación y el nivel de lectura predijeron de forma independiente el mantenimiento del nivel cognitivo, apareciendo como factores diferenciados.

Recientemente (Harrison *et al*., 2012) se han definido los "superancianos" como personas de 80 años o más con un rendimiento en memoria episódica al menos tan bueno como los valores normativos para personas de entre 50 y 65 años. Este grupo mostró una corteza cerebral más gruesa que los ancianos de su misma edad, y ningún signo de atrofia en comparación al grupo sano de entre 50 y 65 años. Además, una región de la corteza cingulada anterior izquierda apareció como más gruesa que en las personas sanas más jóvenes. Sin embargo, el grupo de superancianos estudiado no había conseguido un nivel académico especialmente alto ni parecía tener un rendimiento de memoria excepcional en su juventud. Son necesarios más estudios para dilucidar los determinantes de esta forma de envejecimiento.

1.2. Deterioro cognitivo leve

El tema de los cambios cognitivos en el envejecimiento se ha estudiado durante muchos años y se han usado para ello diversos términos, como olvido senil benigno, alteración de la memoria asociada a la edad o declive cognitivo asociado a la edad. El deterioro cognitivo leve (DCL) o alteración cognitiva leve (ACL) *(Mild cognitive impairment,* MCI) se describe inicialmente a final de la década de 1980 por Reisberg y colaboradores con la intención de calificar a las personas en un grado 3 de la escala de deterioro global *(Global deterioration scale,* GDS). En los años 90, el DCL se definió como una alteración de la memoria que iba más allá de la propia del envejecimiento pero mantenía otras funciones cognitivas intactas. Los criterios originales de Petersen se ofrecen en el cuadro 1.1. Este constructo correspondía a las personas destinadas a desarrollar EA, y gran parte de la literatura posterior se centró en este subgrupo. De forma más reciente, el constructo de DCL se ha ampliado al observarse que no todos los afectados por alteración de la memoria

progresan a EA y que otros fenotipos clínicos sí lo hacen. Por ello, en el congreso internacional de 2003, los criterios de DCL se ampliaron a dos subtipos: amnésico (que incluye alteración de la memoria) y no amnésico (alteración de otros dominios cognitivos) (Petersen, 2007).

Cuadro 1.1. Criterios originales de deterioro cognitivo leve

- Quejas de memoria, preferentemente corroboradas por un informante
- Alteración de la memoria según edad y educación
- Función cognitiva general preservada
- Actividades de la vida diaria intactas
- Sin demencia

Los criterios iniciales siguen siendo válidos, pero al incluir el tipo no amnésico, la queja puede referirse a cualquier función cognitiva. Esta queja tiene que corroborarse con una evaluación del estado mental y, si es posible, una evaluación neuropsicológica. Si la evaluación determina que el paciente, sin estar demente, ha experimentado una pérdida cognitiva, podemos hablar de DCL. Si la memoria está alterada en relación a la edad y educación del paciente, hablaremos de DCL amnésico. Si la memoria es el único dominio alterado, se realiza el diagnóstico de DCL amnésico, de dominio único; si otras funciones (ejecutivas, visoespacial o lenguaje) están alteradas, se denomina DCL amnésico de dominio múltiple. De manera similar, si la memoria no está afectada, se determina si hay un único dominio alterado (DCL no amnésico de dominio único) o varios (DCL no amnésico de dominio múltiple) (Petersen, 2007).

Según la posible etiología, el DCL de tipo amnésico puede evolucionar a EA o a demencia de tipo vascular, o puede tener su origen en una depresión. El DCL no amnésico puede evolucionar a demencia frontotemporal si es de dominio único, o a demencia por cuerpos de Lewy o a demencia vascular si es de dominio múltiple. La forma de DCL no amnésico es probablemente menos común que el tipo amnésico y si evoluciona lo hace a demencias que no son la EA. En los ensayos clínicos con pacientes con DCL amnésico, más del 90% de los casos que progresan a demencia tienen signos clínicos de EA (Petersen, 2011).

La prevalencia estimada de DCL en estudios de base poblacional va del 10 al 20% en personas mayores de 65 años. En un estudio prospectivo de personas sin demencia de edades comprendidas entre los 70 y los 89 años, la prevalencia

(proporción de casos) de DCL de tipo amnésico fue del 11,1%, y de DCL no amnésico, del 4,9%. En comparación con la incidencia (casos nuevos) de demencia en la población general, que es del 1 al 2% por año, la incidencia entre pacientes con DCL es significativamente superior, con una proporción anual del 5 al 10% en estudios de base poblacional y del 10 al 15% en estudios clínicos (lo cual refleja que el deterioro cognitivo está más avanzado cuando la persona busca atención médica). Aunque algunos datos sugieren que la reversión a cognición normal ocurre hasta en un 25 o 30% de los casos, los estudios prospectivos más recientes muestran proporciones inferiores. Además, la reversión a cognición normal en un seguimiento a corto plazo no excluye la progresión posterior. Son necesarios períodos más extensos de seguimiento en estudios con toda la comunidad para determinar hasta qué punto las proporciones de progresión son consistentes a lo largo de períodos prolongados. Las formas reversibles de DCL podrían estar relacionadas con depresión y con efectos colaterales de medicamentos (Petersen, 2011).

Aunque la proporción general de progresión a demencia entre los pacientes diagnosticados de DCL es de un 10% al año, algunos factores predicen una progresión más rápida. El grado de deterioro cognitivo en el momento de la presentación es un predictor clínico de progresión, que es más rápida entre los que tienen más deterioro en la línea base, seguramente porque están más cerca del umbral para el diagnóstico de demencia. Los datos longitudinales han mostrado que la progresión a demencia es más rápida entre portadores del alelo ε4 (APOE) (ver capítulo 2 para más información).

Un estudio de base poblacional reciente ha mostrado que entre las personas con DCL amnésico, aquellas con medidas volumétricas del hipocampo por debajo del percentil 25 para su edad y sexo duplican o triplican el riesgo de progresión a demencia, en un período de 2 años, que el de las personas cuyas medidas de hipocampo están por encima del percentil 75. Otras medidas cuantitativas, como los volúmenes ventriculares mayores, también se han relacionado con progresión. Sin embargo, por el momento no hay criterios aceptados de atrofia hipocampal u otros marcadores propuestos de progresión en la RM (Petersen, 2011).

El tipo de DCL que ha recibido más atención es sin duda aquel que desemboca en EA, también conocido como DCL debido a EA o fase sintomática predemencia de la EA (Albert *et al*., 2011). El *National Institute on Aging* (NIA) ha establecido recientemente los criterios que se exponen en el cuadro 1.2.

Cuadro 1.2. Evaluación cognitiva y clínica del deterioro cognitivo leve debido a enfermedad de Alzheimer

- Establecer criterios cognitivos y clínicos:
  - Queja cognitiva que refleja un cambio de cognición determinado por el paciente o por un informante o por el clínico
  - Evidencia objetiva de alteración en uno o más dominios cognitivos (típicamente memoria)
  - Preservación de la independencia en las capacidades funcionales
  - Sin demencia
- Examinar etiología de deterioro cognitivo leve consistente con el proceso patofisiológico de la enfermedad de Alzheimer:
  - Descartar como causas del deterioro cognitivo las vasculares, traumáticas o médicas
  - Aportar evidencia de disminución longitudinal de la cognición
  - Historia consistente con factores genéticos de enfermedad de Alzheimer

Los biomarcadores de la EA (de los cuales hablaremos en el capítulo 2) se han aplicado también a estos pacientes, pero su uso todavía no está suficientemente estandarizado ni validado para ser usado en contextos clínicos. Desde un punto de vista clínico, los pacientes con DCL no deberían ser etiquetados de EA precoz, EA prodrómica o DCL de tipo Alzheimer, ya que el paciente y la familia pueden escuchar sólo "enfermedad de Alzheimer" y no apreciar la falta de certeza de la asociación con la EA. Los clínicos deben dejar claro que el DCL es una condición anormal pero que la evolución concreta no está clara (Petersen, 2011).

Las técnicas de imagen funcional, como la Tomografía por emisión de positrones (TEP 18 FDG), que aporta un índice de la integridad sináptica, se han valorado también como predictores de la progresión a demencia. Los estudios indican que los pacientes con DCL y con el patrón de hipometabolismo en regiones parietales y temporales del cerebro, sugerente de EA, incrementan once veces el riesgo de progresión en los dos años siguientes respecto a los pacientes con DCL que no presentan dicho patrón. El uso de imagen molecular, particularmente de placas amiloides en el cerebro, se ha estudiado como aproximación posible a la estratificación del riesgo. En algunos estudios, los sujetos con DCL en los que se detecta amiloide en TEP con el uso de PiB (compuesto o ligando Pittsburg que revela amiloide en el cerebro) tienen una progresión más rápida a

EA. Sin embargo se ha detectado amiloide en autopsias de personas clínicamente normales, lo que indica que el valor predictivo de esta medida requiere más estudios. Los cambios en la carga de amiloide en pacientes con DCL necesitan mayor investigación para evaluar su valor en la progresión. Los marcadores en líquido cefalorraquídeo (LCR), como A42, t-tau y p-tau son útiles para el diagnóstico de EA, pero no son sensibles a la progresión y no sirven para el control de la gravedad de la enfermedad (Drago *et al*., 2011; Petersen, 2011).

Según la revisión de Drago *et al*. (2011), la memoria episódica y la fluidez semántica son los marcadores neuropsicológicos de progresión de DCL a EA más seguros. La atrofia hipocampal, el volumen ventricular y la atrofia cerebral global son los marcadores de RM estructural con mayor evidencia. La conectividad y el estudio del reposo mediante RM funcional y los marcadores de RM por difusión en la sustancia blanca temporal medial (cíngulo posterior y parahipocampo) e hipocampo son marcadores prometedores pero necesitan mayor validación.

Las valoraciones de la atrofia del lóbulo temporal correlacionan significativamente con la progresión del deterioro cognitivo en el grupo con DCL, e incluyen un decremento a lo largo del tiempo de las puntuaciones en la *Clinical dementia rating* (CDR) y en el Examen cognoscitivo minimental *(Minimental state examination*, MMSE) y un rendimiento progresivamente peor en la memoria inmediata de la subprueba de Memoria lógica de la WMS *(Wechsler memory scale*). Una puntuación inferior de la memoria lógica demorada también correlaciona con un ritmo mayor de atrofia del lóbulo temporal. El subtest de Clave de números *(Digit symbol*), que valora velocidad de procesamiento, es extremadamente sensible y específico para detectar presencia de demencia, siendo uno de los primeros test que muestran deterioro y poco solapamiento con el rendimiento de los sujetos sanos. El rendimiento también empeora rápidamente conforme la enfermedad progresa. La EA comienza en el hipocampo y corteza entorrinal, y los cambios patológicos subsecuentemente se expanden por los lóbulos temporales y la corteza cingulada posterior. Posteriormente invaden neocórtex, especialmente regiones temporales, parietales y prefrontales, y el daño en estas regiones induce los déficits en lenguaje (anomia), apraxia, déficits visoespaciales y alteraciones ejecutivas (Drago *et al.,* 2011).

Los ritmos de atrofia de hipocampo, corteza entorrinal y cerebro global son mayores entre los sujetos con DCL que derivan a EA que entre los sujetos con DCL que permanecen estables. El ritmo de atrofia también es mayor para los pacientes con EA que progresan rápidamente que para los que lo hacen de forma más lenta. En pacientes con DCL y puntuaciones CDR entre 0,5 y 1, el ritmo anual de atrofia es mayor en el lóbulo temporal medial, el temporal lateral medio e inferior, el parietal inferior y la circunvolución cingulada posterior. Con deterio-

ro mayor (CDR entre 1,5 y 2,5) la atrofia se extiende a las cortezas parietal, frontal y occipital lateral, seguidas de corteza cingulada anterior. El incremento de los ritmos de atrofia en todas las regiones neocorticales coincide con la alteración clínica. Sin embargo, al principio el incremento de atrofia es mayor en la corteza temporal medial, mientras que en estadios posteriores lo es en la corteza temporal lateral media e inferior, parietal inferior y giro cingulado posterior. Varios estudios han hallado un ritmo de atrofia hipocampal relativamente bajo, del 1 al 2,2% al año en sujetos control, del 2,5 al 4,3 en sujetos con DCL y del 2,8 al 4 en participantes con EA leve. La mayoría de estudios indican que el hipocampo muestra ritmos de atrofia anual mayores en DCL que progresa (sobre el 3,7%) que en el DCL estable (entre el 2,5 y el 2,8%). La actividad reducida en DMN *(Default mode network*, ver capítulo 2 para más información) es el marcador más consistente entre los de RM funcional, con reducciones de la actividad de reposo en hipocampo, circunvolución cingulada posterior, precuña y córtex prefrontal en DCL (Drago *et al*., 2011).

El intervalo de tiempo entre la aparición de la patología de Alzheimer y la emergencia de la EA clínica puede verse alterada por factores tales como la reserva cognitiva o la reserva cerebral. El concepto de reserva se acuñó originariamente para explicar el fenómeno de que la extensión de los cambios histopatológicos en la autopsia no siempre concordaba con el grado de alteración clínica, y se aceptó como la capacidad de tolerar niveles altos de daño cerebral sin exhibir síntomas clínicos. La reserva cerebral se refiere a la capacidad del cerebro de resistir el daño patológico, quizás por una mayor densidad sináptica o por un número mayor de neuronas sanas, de tal manera que queda suficiente sustrato cerebral como para mantener la función normal. En contraste con lo anterior, la reserva cognitiva representa la capacidad de involucrar redes cerebrales o estrategias cognitivas alternativas para hacer frente a los efectos de la patología presente. No queda claro, sin embargo, que los datos apoyen una diferenciación clara entre ambos constructos, ya que muchos factores, como el estatus socioeconómico superior o la involucración en actividades cognitivamente estimulantes, pueden contribuir a ambas formas de reserva. Estudios recientes sugieren que la reserva alta influye principalmente en la capacidad de los individuos para tolerar la patología de EA por períodos de tiempo más largos, pero puede asociarse con un declive rápido cuando se alcanza un punto de inflexión y los mecanismos compensatorios comienzan a fallar (Sperling *et al*., 2011).

Se han propuesto dos hipótesis sobre la reserva cognitiva: la reserva cognitiva activa (la educación promueve un procesamiento cognitivo y un uso de las redes cerebrales más eficiente que enlentece el declive asociado con la edad) y la reserva cognitiva pasiva (los sujetos con mayor educación continúan rindiendo a un

nivel más alto que las personas de su edad con menos educación, pero el declive se da al mismo ritmo). El *Victoria longitudinal study* (Zahodne *et al*., 2011), en un seguimiento de más de mil participantes, halló que el efecto beneficioso de la educación se notaba en todos los dominios cognitivos, pero en mayor medida en la fluidez verbal y de forma menor en la velocidad de procesamiento de la información. Sin embargo, la educación no se relacionó con el grado de declive, si bien es cierto que la muestra sólo presentaba un 3% de participantes con menos de 9 años de estudios.

Otra posible aproximación conceptual es considerar la reserva como un índice de plasticidad. La exposición durante la vida a ambientes ricos para la reserva cognitiva, interactuando con predisposiciones genéticas, puede conferir a ciertos individuos un potencial de plasticidad cerebral incrementado. La exposición a ambientes más ricos, sobre todo al principio de la vida, puede impactar en la formación y el desarrollo de las vías neuronales. Cuando los cambios relacionados con la edad o los cambios patológicos cerebrales emergen y los individuos necesitan contrarrestarlos para enfrentarse a desafíos cognitivos o sociales, esta plasticidad adaptativa superior podría aportar una capacidad dinámica mayor para ajustarse y remodelar los circuitos corticales, sobre todo los prefrontales. Esto favorecería estrategias de procesamiento cognitivo más eficientes o fenotipos conductuales más estables entre los pacientes al inicio de la demencia (Bartrés-Faz y Arenaza-Urquijo, 2011).

Los estudios que han evaluado la función cognitiva en múltiples momentos antes de la demencia han mostrado de forma consistente un largo período gradual de declive cognitivo en memoria episódica, así como en dominios diferentes a la memoria que avanzan incluso una década antes del inicio de la demencia. De forma importante, la trayectoria preclínica sugiere un período de aceleración del deterioro que comienza algunos años antes del inicio del DCL. Algunos estudios recientes sugieren también que las quejas de deterioro cognitivo sutil, incluso en ausencia de alteración objetiva significativa en las pruebas, pueden predecir el deterioro futuro en ancianos (Sperling *et al*., 2011).

Recientemente, Jack y colaboradores (Jack *et al.,* 2012) han revisado los criterios de investigación que la Asociación de Alzheimer (AA) y el Instituto Nacional de Envejecimiento *(National Institute on Aging* [NIA]) han publicado para la EA preclínica. Los criterios NIA-AA identifican un estadio 1 de EA preclínico caracterizado por amiloidosis cerebral asintomática y un estadio 2 como aquel con evidencia de disfunción sináptica y neurodegeneración también evidente. En el estadio 3 puede haber cambios cognitivos sutiles y preceder la aparición de alteración cognitiva evidente. Los autores hallan que hay evidencia de otras dos categorías necesarias para clasificar a una muestra poblacional. Una podría llamarse

estadio 0, y comprende pacientes sin ningún biomarcador de patofisiología de EA y sin evidencia de alteración cognitiva sutil. La otra categoría se referiría a patofisiología no EA; es decir, sujetos con amiloide TEP normal pero con uno o ambos marcadores de daño neuronal (TEP 18 FDG y volumen hipocampal) anormales. Los autores hipotetizan que los sujetos de los estadios 1 al 3 han entrado en la vía de la EA, y si viven lo suficiente progresarán a DCL y luego a demencia por EA. Aproximadamente, un cuarto de la muestra de controles sanos se clasificaron como sujetos con amiloide TEP normal pero con uno o ambos marcadores de daño neuronal anormales (estadio 0). Los autores creen que representan un estadio preclínico de procesos patológicos diferentes a la EA. La mayoría de autopsias de ancianos con demencia muestran múltiples patologías. Un tercio de ellas sería atribuible a patologías diferentes a la EA, sobre todo enfermedad cerebrovascular y sinucleonopatías. Sujetos con alteración cerebrovascular predominante o patologías de las sinucleínas pero con poca o ninguna patología EA pueden presentarse con perfil de biomarcador de amiloide TEP normal y anormalidades en RM y TEP FDG (Jack *et al*., 2012).

Las personas con DCL suelen tener problemas leves para realizar tareas funcionales complejas que solían llevar a cabo previamente, tales como el pago de facturas, la preparación de una comida o ir de compras. Pueden necesitar más tiempo, ser menos eficientes y cometer más errores en la realización de tales actividades que en el pasado. Sin embargo, por lo general mantienen un funcionamiento independiente en la vida cotidiana, con ayudas mínimas. Las pruebas neuropsicológicas son necesarias para evaluar objetivamente el grado de deterioro cognitivo de un individuo. Las puntuaciones en las pruebas cognitivas de los individuos con DCL son típicamente de 1 a 1,5 desviaciones estándar por debajo de la media para su edad y educación (Albert *et al*., 2011).

Entre las pruebas sugeridas para evaluar el DCL se encuentran el *Free and cued selective reminding test,* el *California verbal learning test,* Memoria lógica (WMS) o el Recuerdo inmediato y demorado de material no verbal (pruebas de reproducción visual de WMS). También hay que explorar las funciones ejecutivas (capacidad de cambio, razonamiento, resolución de problemas, planificación), lenguaje (denominación, fluidez, expresión y comprensión), habilidades visoespaciales y control atencional (atención simple y dividida). Los *Trail making test* (TMT), el Test de denominación de Boston *(Boston naming test,* BNT), la fluidez fonética y semántica, la copia de figuras y la repetición de dígitos son ampliamente utilizados (Albert *et al*., 2011).

La batería neuropsicológica utilizada por Jack *et al*. (2012) para revisar los criterios de EA subclínica incluía pruebas del WAIS-R *(Wechsler adult intelligence scale),* WMS, AVLT *(Auditory verbal learning test),* TMT, test de fluidez

de categoría y BNT. Se valoraron cuatro dominios cognitivos: ejecutivo (Parte B del TMT, Clave de números de WAIS-R); lenguaje (BNT y fluidez de categoría); memoria (Recuerdo demorado de memoria lógica de WMS-R, Recuerdo demorado de reproducción visual de WMS-R, Recuerdo demorado de AVLT) y visoespacial (Figuras incompletas de WAIS-R, Cubos de WAIS-R).

El DCL de origen vascular ha sido menos estudiado pero tiene un interés evidente. Los sujetos con DCL vascular tienen un inicio más brusco de las quejas de memoria y varios dominios de deterioro cognitivo con progresión episódica atribuible a infartos lacunares y lesiones de la sustancia blanca por accidentes cerebrovasculares silenciosos o transitorios, con la confirmación en la RM de múltiples lesiones vasculares. La controversia rodea a las diferencias del perfil cognitivo entre el deterioro cognitivo leve como resultado de una enfermedad cerebral de pequeño vaso (DCL vascular) y el deterioro cognitivo leve asociado con la EA prodrómica (DCL-EA). Zhou y Jia (2009) compararon las características cognitivas de pacientes con DCL vascular, DCL prodrómico de EA y sujetos normales de control en cinco dominios cognitivos. El grupo vascular presentaba alteración de múltiples dominios cognitivos, mientras que la memoria y la función ejecutiva se deterioraron principalmente en el grupo DCL-EA. En comparación con los vasculares, estos pacientes realizaron relativamente peor las tareas de memoria, pero mejor el procesamiento de las medidas de velocidad. La combinación de la evocación con demora de listas de palabras, la Clave de números *(Symbol digit)* y el tiempo de ejecución en la Parte A de la prueba de Stroop categorizaban correctamente el 91,1% de los pacientes con DCL vascular y el 86,7% de los pacientes con DCL-EA. Los pacientes con DCL-EA mostraron mayor deterioro de la memoria con una velocidad de procesamiento mental relativamente preservada en comparación con los pacientes con DCL-vascular.

Entre las escalas cognitivas breves más utilizadas en DCL encontramos la *Montreal cognitive assessment* (MoCA), que incluye valoración de la orientación, la atención, la fluidez verbal fonética, el lenguaje, el recuerdo inmediato y demorado, la abstracción, las praxias constructivas y las funciones ejecutivas. El MMSE *(Mini-mental state examination)* y el MEC (Miniexamen cognoscitivo) se utilizan ampliamente en el contexto clínico pero no parecen muy sensibles en el DCL. Las escalas de gradación de la demencia, como la *Global deterioration scale* (GDS) y la *Clinical dementia rating scale* (CDR) también se usan en el DCL. Rami y colaboradores han diseñado el T@M, test de alteración de memoria, para diferenciar entre el DCL amnésico y la EA. Incluye cinco subtests que valoran la codificación, la orientación temporal, la memoria semántica, el recuerdo libre y el recuerdo facilitado.

1.3. Demencia

La demencia es una alteración cognitiva adquirida que afecta a diferentes dominios cognitivos en ausencia de alteración del nivel de conciencia o *delirium* en el momento del diagnóstico. Según la OMS (2012), en el 2010, 35,6 millones de personas en el mundo vivían con demencia. Este número se doblará en 2030 y pasará del triple en 2050. El número total de casos nuevos de demencia cada año en el mundo es de 7,7 millones, lo cual implica un caso nuevo cada 4 segundos.

La demencia no sólo afecta a quienes la padecen. También afecta y cambia la vida de los familiares. La demencia es una condición costosa en sus dimensiones social, económica y de salud. La investigación para identificar factores de riesgo modificables en la demencia está en sus inicios. Mientras tanto, la prevención primaria se centra en las dianas de mayor evidencia actual, que incluyen los factores de riesgo para la enfermedad vascular: diabetes, hipertensión arterial y obesidad en la mediana edad, tabaquismo e inactividad física.

Literatura reciente sugiere que el ejercicio físico, especialmente el aeróbico, puede atenuar la alteración cognitiva y reducir el riesgo de demencia. Los estudios con animales indican que el ejercicio facilita la neuroplasticidad mediante una variedad de biomecanismos, entre ellos la inducción de factores neurotróficos cerebrales. Además de este efecto de neuroprotección, el ejercicio físico puede atenuar el declive cognitivo mitigando el riesgo cerebrovascular, que incluye la contribución de la enfermedad de pequeño vaso a la demencia (Ahlskog *et al*., 2011).

Según el DSM-IV, la demencia es un déficit cognitivo múltiple que incluye alteración de la memoria y alguno de los otros síntomas cognitivos (afasia, apraxia, agnosia o déficit de funciones ejecutivas). Además implica la alteración de actividades ocupacionales y/o sociales, déficit con respecto a la situación anterior y evidencia clínica de trastorno orgánico. Todo lo anterior no puede darse únicamente en el curso de un *delirium*. Los criterios están resumidos en el cuadro 1.3. Para el CIE-10 son necesarios un trastorno de la memoria, un déficit de capacidad intelectual, del pensamiento y el procesamiento de la información, en ausencia de obnubilación de la conciencia y con deterioro del control emocional, motivación o cambio conductual. Los problemas cognitivos deben estar presentes al menos durante seis meses.

Según los criterios del NIA *(National Institute on Aging)* y la *Alzheimer's Association*, que en 2011 (McKhann *et al*., 2011) han actualizado los criterios NINCDS-ADRDA *(National Institute of Neurologic, Communicative Disorders and Stroke - Alzheimer's Disease and Related Disorders Association)* de 1984, existen unos criterios clínicos centrales de demencia para todos los contextos clínicos. Como hay muchas causas de demencia, los criterios intentan incluir todo el abanico de gravedad y perfiles. El cuadro 1.4 recoge estos criterios.

Cuadro 1.3. Criterios diagnósticos de demencia del DSM-IV (Diagnostic and statistical manual of mental disorders-IV)

- Déficit cognitivo:
  - Deterioro de la memoria (deterioro de la capacidad para aprender información nueva o para recordar información aprendida previamente)
  - Al menos una de las siguientes alteraciones cognitivas:
    - Afasia (trastorno del lenguaje)
    - Apraxia (deterioro de la capacidad para llevar a cabo actividades motoras)
    - Agnosia (fallo en el reconocimiento o identificación de objetos)
    - Alteración en la función ejecutiva (por ejemplo: planificación, organización, secuenciación o abstracción)
- Los déficits cognitivos de los criterios definidos en el anterior apartado causan un deterioro significativo laboral y/o social y suponen una disminución del nivel funcional previo del paciente
- Los déficits cognitivos no aparecen exclusivamente durante el curso de un *delirium*

Cuadro 1.4. Criterios de NIA (National Institute on Aging) para la demencia de cualquier causa: criterios clínicos centrales

La demencia es diagnosticada cuando se dan síntomas cognitivos o conductuales (neuropsiquiátricos) que:

- Interfieren en la capacidad funcional en el trabajo o en las actividades usuales
- Representan un declive en relación a los niveles previos de funcionalidad y rendimiento
- No se explican por la presencia de un *delirium* ni de un trastorno psiquiátrico mayor
- El deterioro cognitivo es detectado y diagnosticado a través de la combinación de:
  - La realización de una historia clínica con datos del paciente y de un informador reconocido

- Una evaluación cognitiva objetiva, ya sea un examen mínimo del estado mental o una evaluación neuropsicológica. Debería llevarse a cabo una valoración neuropsicológica cuando la historia clínica rutinaria y el examen mínimo del estado mental no puedan aportar un diagnóstico fiable

- El deterioro cognitivo o conductual incluye un mínimo de dos de los siguientes dominios:

  - Deterioro de la capacidad para adquirir y recordar información nueva; preguntas o conversaciones repetitivas, colocación errónea de pertenencias personales, olvido de sucesos o citas, perderse en una ruta familiar
  - Deterioro del razonamiento y del manejo de tareas complejas, juicio pobre; problemas para entender riesgos de seguridad, incapacidad para la administración financiera, baja capacidad para tomar decisiones, incapacidad para planificar actividades complejas o secuenciales
  - Deterioro de las capacidades visoespaciales; incapacidad para reconocer rostros u objetos comunes, o para encontrar objetos que están a la vista pese a una buena agudeza visual, incapacidad para operar con herramientas simples, o para orientar la ropa al cuerpo
  - Deterioro de las funciones del lenguaje (hablar, leer, escribir); anomia, vacilaciones; errores en el habla, en el deletreo y en la escritura
  - Cambios en la personalidad, la conducta o el comportamiento; fluctuaciones del humor como agitación, apatía, pérdida de la iniciativa, retraimiento social, interés reducido en actividades anteriores, pérdida de empatía, conductas compulsivas u obsesivas, comportamientos socialmente inaceptables

La diferenciación entre la demencia y el DCL radica en la determinación de si hay o no una interferencia significativa en la capacidad funcional en el trabajo o en las actividades cotidianas usuales. Esto es intrínsecamente un juicio clínico emitido por un clínico experimentado sobre la base de las circunstancias individuales del paciente, y de la descripción de los asuntos cotidianos del paciente obtenida de él mismo y de un informador reconocido.

La Asociación Internacional de Psicogeriatría acuñó en 1996 el termino *behavioral and psychological symptoms of dementia* (síntomas psicológicos y conductuales de la demencia, SPCD en castellano) para referirse a un conjunto de síntomas y signos, previamente denominados de forma diversa (por ejemplo, síntomas neuropsiquiátricos, complicaciones conductuales, problemas de conducta)

que pueden aparecer en las personas con demencia. El nuevo término incluye los síntomas psicológicos (por ejemplo, depresión, ansiedad, psicosis) y los signos conductuales, que se obtienen mediante la observación directa del paciente (por ejemplo, agresividad, hiperactividad motora, desinhibición). Los SPCD aparecen como resultado de una interacción compleja de factores biológicos, psicológicos, sociales y ambientales (Olazarán-Rodríguez *et al*., 2012). En el cuadro 1.5 se describen los principales SPCD según estos autores.

Cuadro 1.5. Principales síntomas psicológicos y conductuales de la demencia

Síntoma	*Descripción*
Alteración del pensamiento	Identificaciones e interpretaciones falsas, delirios de robo o perjuicio, fabulaciones
Ilusiones y alucinaciones	Percepciones distorsionadas o falsas de tipo visual, auditivo, olfatorio, gustativo o somático
Agresividad	Cualquier conducta física o verbal que pueda causar daño
Depresión	Tristeza, anhedonia, sentimiento de ser una carga, falta de esperanza, etc., que provocan malestar significativo
Ansiedad	Temor o sentimiento de pérdida de control excesivo o injustificado
Euforia	Humor anormalmente elevado o inapropiado
Apatía	Falta de interés, motivación, sentimiento, emoción o preocupación
Desinhibición	Falta de tacto social
Irritabilidad	Mal humor, cambios de humor rápidos, intolerancia
Hiperactividad motora	Aumento de la deambulación o de otra actividad motora
Vocalizaciones repetidas	Cualquier sonido o expresión vocal molesta que no obedece a un cambio en el paciente o en su entorno
Alteración del sueño	Pérdida del ciclo sueño-vigilia (hipersomnia, insomnio, inversión del ciclo, sueño fragmentado)
Aumento del apetito	Impulso elevado para la ingesta de todos o de algún tipo de alimento, o ingesta de otras sustancias
Disminución del apetito	Falta del impulso para la ingesta

Los estudios neuropsicológicos han mostrado que hay diferencias prominentes en los patrones de déficit cognitivo que ocurren en las enfermedades neurodegenerativas que tienen su etiología primaria en la disfunción cerebral cortical frente a las que la tienen en la disfunción cerebral subcortical. Son evidentes las diferencias tanto cualitativas como cuantitativas en diversos dominios cognitivos, memoria, atención, déficit ejecutivo, lenguaje y conocimiento semántico, así como capacidades visoespaciales. Estos patrones ayudan a conocer las relaciones cerebro-conducta y mejoran la aproximación clínica a los trastornos demenciantes. Los prototipos de enfermedades corticales serían la EA y las demencias frontotemporales, mientras que la enfermedad de Parkinson, la de Huntington y la Parálisis supranuclear progresiva lo han sido de las subcorticales (Salmon y Filoteo, 2007).

1.3.1. La exploración neuropsicológica

El cuidado del paciente con demencia requiere el conocimiento de las funciones cognitivas afectadas y preservadas y un seguimiento de su evolución y deterioro. En un paciente con sospecha de demencia todas sus funciones cognitivas deberían ser evaluadas. En el cuadro 1.6 resumimos estas funciones y el tipo de pruebas sugeridas. Sería conveniente que varias de estas pruebas incluyeran variables no sólo de rendimiento sino también de velocidad de procesamiento de la información.

Cuadro 1.6. Funciones a explorar en demencia

Función	*Tipos de pruebas*
Nivel de conciencia	Escala de Coma de Glasgow
Atención	Tareas de alerta, tareas de cancelación, series automáticas, span de dígitos
Percepción	Identificación de objetos, orientación de líneas, identificación de sonidos
Lenguaje	Lenguaje espontáneo, comprensión del lenguaje oral y escrito, escritura, repetición y denominación (baterías de afasia)
Cálculo	Operaciones y problemas aritméticos (baterías generales)

Memoria	Adquisición, evocación y reconocimiento verbal y visual. Memoria episódica y semántica
Praxias	Manipulación de objetos, realización de gestos, capacidad constructiva
Orientación a la realidad	Preguntas de orientación temporal, espacial y personal
Funciones ejecutivas	Tareas de clasificación de cartas, tareas de control de interferencia, tareas de alternancia de series
Conciencia de enfermedad	Entrevista

Diferentes escalas pretenden graduar la evolución de la demencia. Entre las más usadas destacan la GDS y la CDR (ver cuadro 1.7).

Cuadro 1.7. Escalas clínico-evolutivas de la demencia

Escala	*Estadio*	*Características*
Global Dementia Staging (GDS)	GDS 1 (sin deterioro)	Normal
	GDS 2 (muy leve)	Olvido
	GDS 3 (leve)	Deterioro cognitivo leve
	GDS 4 (moderado)	Demencia leve
	GDS 5 (moderadamente grave)	Demencia moderada
	GDS 6 (grave)	Demencia moderadamente grave
	GDS 7 (muy grave)	Demencia grave
Clinical Dementia Rating (CDR)	0	Sin deterioro
	0,5	Posible deterioro
	1	Deterioro leve
	2	Deterioro moderado
	3	Deterioro grave
	4	Deterioro muy grave
	5	Terminal

Entre los test de cribado, el MMSE es el de uso más extendido. Fue introducido por el grupo de Folstein para graduar el estado cognitivo. Es un test empleado en muchos contextos que requiere 5-10 minutos y explora la orientación temporal y espacial, la memoria de fijación y reciente, la atención y la concentración, el cálculo, el lenguaje y la praxia constructiva. Tiene 30 cuestiones y la puntuación máxima es 30. El umbral de deterioro cognitivo se sitúa en 23, aunque es muy dependiente del nivel socioeconómico del paciente. Existe una versión modificada, el Miniexamen cognoscitivo (MEC) de Lobo, con puntuación máxima de 35. El *Short portable mental state questionnaire* (SPMS) consta de 10 preguntas sencillas (qué día es hoy, quién es el presidente del gobierno o restar de 3 en 3 a partir de 20) y valora orientación, memoria de evocación, concentración y cálculo. Obtener 3-4 errores indica deterioro cognitivo leve, 5-7 moderado y más de 8 importante; pero se modula según el nivel de estudios alcanzado. El *Set-Test* de Isaacs explora la fluidez verbal, la denominación por categoría y la memoria semántica pidiendo nombres de colores, animales, frutas y ciudades, con 1 minuto por serie y cambiando de categoría a las 10 palabras correctas. El test del reloj es una prueba sencilla que se usa para el cribado de la demencia y que proporciona información sobre aspectos como la comprensión, concentración, memoria visual y abstracción, planificación, inhibición de respuesta y visoconstrucción. En la prueba se pide al paciente que dibuje un reloj, y que lo haga en tres pasos: dibujar primero la esfera, después colocar dentro de ella los números correspondientes a las horas del reloj, cada uno en su sitio, y por último, dibujar las manecillas del reloj, marcando las once y diez. Se otorgan puntos por colocar el número 12 en su sitio, por escribir los 12 números, por dibujar dos manecillas y por marcar la hora exacta. Para una revisión de las pruebas de cribado en nuestro contexto, puede consultarse Contador *et al*. (2010). El *Addenbrooke's cognitive examination* (ACE) es una prueba de 10-20 minutos que incluye cinco dominios cognitivos: atención/orientación, fluidez, lenguaje, memoria y función visoespacial. Se ha encontrado útil en la detección inicial de la demencia. La versión revisada (ACE-R) se ha validado en castellano, siendo una herramienta fiable para la detección precoz del deterioro cognitivo (Torralva *et al*., 2011).

La escala de demencia de Blessed es una entrevista estructurada de unos 10 minutos dirigida a un informador sobre un paciente con deterioro cognitivo. Son 22 ítems organizados en tres apartados: los cambios en la ejecución de las actividades de la vida diaria (tareas domésticas, financieras, orientación o memoria), en los hábitos (alimentación, vestido y control de esfínteres), en la personalidad y en la conducta (presencia de retraimiento, hilaridad, apatía o hiperactividad entre otras). El test del informador de Jorm y Korten es una entrevista estandarizada a un informador próximo al paciente. Incluye 26 preguntas que comparan

cómo era el paciente 10 años atrás y en ese momento en aspectos como el reconocimiento de caras y nombres, la comprensión, el manejo de dinero y algunos aparatos o la toma de decisiones. En el Cuestionario AD8, un informador contesta a preguntas sobre cambios en ocho aspectos: problemas para emitir juicios y tomar decisiones adecuadas; pérdida de interés en aficiones y actividades; repetición de preguntas y comentarios; dificultad para aprender a usar herramientas, aparatos o dispositivos; olvido del mes o año correcto; dificultad para manejar asuntos financieros complicados; dificultad para recordar las citas y tareas que debe hacer; y, por último, presencia cotidiana de problemas de razonamiento y/o memoria.

La reserva cognitiva puede ser un factor importante, por lo que se han propuesto algunos instrumentos para medirla. El *Lifetime of experiences questionnaire* (LEQ) de Valenzuela y Sachdev (2007) realiza una estimación de la reserva mediante la medida de la realización de diferentes actividades a lo largo de la vida. La estructura del cuestionario está subdividida en tres etapas (adulto-joven, mediana edad y mayores de 65 años) en las que se evalúan diferentes actividades subdivididas en intelectuales (educación formal y cursos de formación) y no intelectuales (practicar deporte, tocar música, viajar, leer, etc.). Recientemente, el grupo de Rami (Rami *et al.*, 2011) ha diseñado y validado un nuevo cuestionario de reserva cognitiva (CRC). El CRC está formado por ocho ítems que miden diversos aspectos de la actividad intelectual del sujeto. Se valora la escolaridad y la realización de cursos de formación, la escolaridad de los padres, la ocupación laboral desempeñada a lo largo de la vida, la formación musical y el dominio de idiomas. Además se indaga sobre la frecuencia aproximada con que se han realizado actividades cognitivamente estimulantes a lo largo de toda la vida, como son la lectura y la práctica de juegos intelectuales como los crucigramas o el ajedrez. En el estudio de validación se encontraron correlaciones significativas entre la puntuación en el CRC y el rendimiento en pruebas neuropsicológicas que miden la función ejecutiva. Estos autores concluyen que el CRC es un cuestionario útil para evaluar el grado de reserva cognitiva en controles sanos y en pacientes con EA inicial.

El declive del rendimiento funcional se detecta por la alteración de las actividades de la vida diaria (AVD). En el inicio se alteran las actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD) y en las fases más avanzadas se alteran las actividades básicas de la vida diaria (ABVD), lo que conlleva pérdida de autonomía. Las AIVD permiten a la persona adaptarse a su entorno. Las escalas de AIVD correlacionan con el rendimiento cognitivo pero también son muy sensibles a los trastornos emocionales del paciente. La escala más conocida es la de Lawton y Brody, que evalúa ocho capacidades: usar el teléfono, hacer compras, preparación de la comida, cuidado de la casa, lavado de la ropa, uso de medios de transporte, res-

ponsabilidad respecto a su medicación y manejo de sus asuntos económicos. Entre las escalas de las ABVD destacan el índice Katz, que consta de 6 ítems con 3 niveles de discapacidad posible en bañarse, vestirse, usar el retrete, movilidad, continencia y alimentación. Ser independiente en cada apartado significa sin supervisión, dirección o ayuda personal activa. El índice de Barthel valora 10 tipos de ABVD y da más importancia a la movilidad y al control de esfínteres que el de Katz.

En la actualidad disponemos de un gran abanico de pruebas para valorar la presencia, el grado y la evolución de los trastornos propios de las demencias. Queda en manos del clínico no sólo hacer la mejor selección posible sino también la interpretación óptima del conjunto de resultados disponibles en cada caso.

2
Enfermedad de Alzheimer

En 1901 Alois Alzheimer, en Fráncfort, examinó a una mujer demenciada de 51 años. Unos años después, cuando Alzheimer estaba en Múnich, la paciente murió y se realizó una autopsia. En el curso del examen microscópico, Alzheimer detectó dos tipos de lesiones patológicas conocidas como ovillos neurofibrilares y placas seniles amiloides. Estos datos se comunicaron en 1906 en un congreso y se publicaron en 1907. En 1908, en la octava edición de su manual de psiquiatría, Kraepelin comenzó a referirse a esta condición como enfermedad de Alzheimer. La enfermedad de Alzheimer (EA) es la causa más frecuente de demencia en las sociedades occidentales y afecta a unos 17 millones de personas en todo el mundo. El aumento de incidencia anual mundial está entre el 1%, en la población de 60 a 70 años, y del 6 al 8% a la edad de 85 años o mayor. En los países donde la supervivencia a partir de los 80 años es común, la proporción de personas con EA en este grupo de edad se aproxima al 30% y se espera que continúe aumentando.

La enfermedad sigue una evolución progresiva que dura de 5 a 10 años o más. La pérdida neuronal se localiza más bien en áreas de asociación de las cortezas frontal, temporal y parietal de ambos hemisferios; por lo común quedan relativamente indemnes las cortezas primarias motora, somatosensorial, visual y auditiva. Además de la pérdida neuronal, los signos patológicos más característicos son las placas seniles de amiloide (neuríticas) y el engrosamiento y condensación del componente neurofibrilar de las neuronas que están en fase de degeneración (cambios u ovillos neurofibrilares, formados predominantemente por proteínas tau). Los dos tipos principales de cambios patológicos aparecen en grado leve con el envejecimiento, pero son mucho más intensos en la EA.

2.1. Aspectos clínicos y diagnósticos

En la mayoría de los casos, la EA es una enfermedad compleja y multifactorial que resulta de la interacción de varios factores determinantes (principalmente genéticos pero también ambientales, en su mayoría desconocidos). Por otra parte, el componente genético es en sí mismo complejo y heterogéneo: complejo porque no existe un modelo único o simple que explique el modo de transmisión de la enfermedad y heterogéneo porque las mutaciones genéticas o polimorfismos pueden interactuar unos con otros y con los factores ambientales. La agregación familiar de la EA es conocida desde hace unos 75 años, y el riesgo para los familiares de primer grado de personas con la enfermedad se estima en un 10-40% más alto que en personas no emparentadas. Los estudios en gemelos han demostrado que la concordancia es mayor en los gemelos monocigóticos que en gemelos dicigóticos, lo que indica la presencia de un componente genético. Sin embargo, los niveles de concordancia en gemelos monocigóticos (que comparten el 100% de material genético) son modestos, lo que sugiere que los factores ambientales también entran en juego (Burns y Iliffe, 2009). La detección de genes de riesgo es difícil porque el incremento proporcionado por un solo gen es muy pequeño y más bien se deberían encontrar combinaciones de genes de riesgo (Ballard *et al*., 2011a).

De acuerdo con la edad de inicio, se diferencian dos grandes tipos de Alzheimer: las formas de inicio temprano (presenil), que comienzan antes de la edad de 65 años, y las formas de aparición tardía (senil), que empiezan después. Una parte importante de la EA de inicio temprano ocurre en un contexto de historia familiar y algunas de ellas son causadas por mutaciones raras, autosómicas dominantes, en los genes que codifican la proteína precursora del amiloide (PPA), la presinilina-1 (PSEN1) y la presinilina-2 (PSEN2), en los cromosomas 21, 14 y 1 respectivamente. Sin embargo, la mayoría de las formas de la EA son de aparición tardía y se consideran esporádicas, lo que tal vez se explica por una transmisión genética compleja o por la falta de información de la historia familiar en estas edades más avanzadas. El término esporádica ha sido poco a poco sustituido por el concepto de transmisión no mendeliana. Aunque la importancia del componente genético de estas formas esporádicas se ha debatido mucho, ya no hay ninguna duda de que implican una predisposición genética fuerte (que representa el 60-80% del riesgo atribuible). Este nivel de riesgo genético es similar al observado para la esquizofrenia (80%) y mucho más alto que el de la diabetes (40%) o el de la enfermedad de Parkinson (30%) (Lambert y Amouyel, 2011).

A pesar de que hay varios cientos de familias portadoras de las mutaciones en PPA, PSEN1 y PSEN2, representan menos del 1% del total de los casos (Mayeux, 2010). Para la EA de aparición tardía, el principal factor de riesgo genético cono-

cido es la ApoE, que se encuentra en el cromosoma 19. Existen 3 alelos (ApoE ε2, ApoE ε3 y ApoE ε4); la posesión de un alelo ε4 se asocia con un riesgo triple para el desarrollo de la EA, mientras que aquellos con la condición de homocigotos tienen un riesgo 8 veces mayor. La importancia de los factores ambientales se confirma por el hecho de que la asociación más fuerte no es cierta en todas las razas y el 50% de los pacientes blancos con EA no son portadores de un alelo ε4 (Burns y Iliffe, 2009). Recientemente se han hallado otros genes que están recibiendo apoyo como genes de riesgo, principalmente CR1, BIN1, CLU y PICALM (Lambert y Amouyel, 2011).

Según una revisión reciente (Daviglus *et al*., 2011), la diabetes mellitus, la hiperlipidemia durante la edad mediana y el consumo presente de tabaco se ha asociado con un mayor riesgo de EA, mientras que la dieta mediterránea, la ingesta de ácido fólico, la ingesta moderada de alcohol, las actividades cognitivas y la actividad física (niveles particularmente elevados) se han asociado con una disminución de riesgo de EA. Sin embargo, el nivel de evidencia es bajo. Son necesarios otros estudios con medidas validadas para confirmar estos hallazgos.

El cuadro clínico comienza de forma insidiosa con dificultades de memoria y, conforme empeora, fallan otras funciones. En algunas variantes puede surgir primero otra deficiencia. La marcha suele conservarse hasta la etapa tardía de la enfermedad; los reflejos son normales y también lo son las sensaciones, la audición, la visión, los movimientos oculares y otras funciones del tronco cerebral. Al evolucionar la enfermedad se advierten los reflejos involuntarios de prensión y succión; se acorta la zancada y aparecen rigidez leve y lentitud de los movimientos. Por último, la persona permanece sentada, silenciosa y con la mirada perdida, o queda inmóvil en cama hasta que una infección u otras enfermedades terminan con su vida.

La EA es un trastorno neurodegenerativo progresivo crónico caracterizado por tres grupos principales de síntomas. El primer grupo (disfunción cognitiva) incluye la pérdida de memoria, dificultades con el lenguaje, y disfunción ejecutiva (la pérdida de la planificación de alto nivel y las habilidades intelectuales de supervisión). El segundo grupo incluye los síntomas neuropsiquiátricos y las alteraciones del comportamiento; por ejemplo, depresión, alucinaciones, delirios o agitación, llamados colectivamente síntomas no cognitivos. El tercer grupo comprende las dificultades en la realización de actividades de la vida diaria (de tipo "instrumental" para las actividades más complejas como conducir e ir de compras y de tipo "básico" para vestirse y comer sin ayuda).

La edad de inicio varía enormemente. Sin embargo, la mayoría de pacientes permanecen asintomáticos hasta los 65. El intervalo entre el diagnóstico y la muerte puede llegar a ser de 15-20 años. La forma clásica de la EA progresa len-

tamente, con una supervivencia aproximada de 8 años y un declive cognitivo de aproximadamente 3 puntos por año en el MMSE *(Mini-mental state examination)*. Recientemente se ha descrito la EA rápidamente progresiva, con descensos de 6 puntos al año en el MMSE y supervivencia de 2-3 años. Los datos indican que aproximadamente del 10% al 30% de los casos de EA presentan un curso rápido (Schmidt *et al*., 2011).

Los estadios iniciales se caracterizan por manifestaciones variadas de los problemas de memoria. El paciente se repite, olvida nombres y extravía objetos personales. La alteración afecta de forma selectiva el recuerdo declarativo de hechos y experiencias recientes. En comparación, los eventos remotos relacionados con la infancia y eventos recientes con impacto emocional alto se recuerdan relativamente bien. Inicialmente, la mayor dificultad es el recuerdo voluntario. La exploración neuropsicológica puede ya revelar déficits menores en atención compleja, denominación, razonamiento y habilidades visoespaciales.

Al principio los déficits pueden fluctuar en intensidad y el paciente aparecer sano, vigoroso y con control. La autoconciencia de los déficits puede provocar una reacción depresiva. Un cierto desapego de las actividades profesionales, sociales y recreacionales suele ser característico de estas fases. A menudo también aparece menos interesado en conductas apetitivas (sexo, comida, bebida). De hecho, el aumento de peso o de libido indica diagnósticos alternativos. El paciente puede permanecer bastante autónomo aunque suele parecer más superficial, menos decisivo, con afecto plano o más necesitado de ayuda.

Pueden surgir problemas con la administración de asuntos financieros complejos que preceden, y a menudo predicen, el desarrollo futuro de dificultades con simples intercambios monetarios. Puede haber deterioro laboral que lleva a la jubilación, discapacidad o pérdida de empleo. Es también posible que se vea afectada la conducción y el uso de teléfonos, electrodomésticos y otros aparatos electrónicos. Sin embargo, la mayoría de las actividades más básicas de la vida diaria pueden estar intactas, como limpiar, aficiones sencillas, bañarse, vestirse o alimentarse.

En el estadio intermedio, los déficits en otros dominios como lenguaje, razonamiento, orientación espacial y funciones ejecutivas se establecen y ponen obstáculos a las actividades de la vida diaria. Los problemas de memoria aumentan y es difícil mantener la información. Los problemas de lenguaje se convierten en franca anomia e interfieren en la capacidad comunicativa. Se pierde conciencia de los déficits y el paciente se muestra indiferente. Se va perdiendo la independencia para mantener la casa, cocinar, conducir o ser responsable de la economía doméstica. Pueden aparecer síntomas psiquiátricos como delirios (infidelidad, robo de objetos extraviados), alucinaciones, agitación, rituales, beligerancia y conductas de acumulación. Se va incrementando la necesidad de un cuidador. La supervi-

sión se hace necesaria para la administración de medicamentos y puede necesitarse asistencia para mantener la rutina de las actividades de aseo personal aunque, hasta cierto punto, todavía pueden realizarse de forma independiente. Puede ser necesario prepararle al paciente cada día la ropa y ayudarle en el orden correcto de las prendas. Los comportamientos de alimentación suelen decaer, y en esta etapa la persona con Alzheimer a menudo regresa a la utilización de un solo cubierto para comer.

En las etapas más graves de la enfermedad se puede conservar la conversación sencilla y las habilidades físicas, pero a medida que progresa la enfermedad sobreviene la dependencia completa y todas las funciones significativas se debilitan.

El estadio final se caracteriza por incontinencia, incapacidad de reconocer a los miembros de la familia y dificultades de movilidad y alimentación. Todas las funciones cognitivas, comportamentales y neuropsiquiátricas acaban afectadas. Las funciones motoras y sensoriales primarias se mantienen relativamente intactas hasta muy tarde en el curso de la enfermedad, pero déficits extrapiramidales como mioclonías, rigidez, rueda dentada, hipomimia e inestabilidad en la marcha se vuelven más frecuentes. La muerte suele ser causada por parada cardiorrespiratoria o complicaciones de una infección.

El diagnóstico de EA corre a cargo del neurólogo, quien realizará una historia clínica, una exploración neurológica y se ayudará de los exámenes de laboratorio, neuropsicológicos y de neuroimagen para realizar el diagnóstico diferencial. El seguimiento en relación al tratamiento farmacológico y las necesidades de institucionalización están en manos de neurólogos y psiquiatras indistintamente. El neuropsicólogo clínico, dentro de un equipo multidisciplinar, tiene a su cargo objetivar, a través de la historia de deterioro y las exploraciones neuropsicológicas, la presencia y grado de demencia. Puede describir el perfil de demencia, diferenciarlo de los cambios cognitivos presentes en la depresión o en el envejecimiento normal y puede distinguir las características de demencia cortical, frontosubcortical, límbica, etc. Puede, además, comprobar la involución tras repetidas exploraciones y determinar las posibilidades funcionales del paciente de acuerdo con la extensión de los déficits cognitivos. Los aspectos forenses o legales del neuropsicólogo implican la valoración de las capacidades para hacer testamento, llevar una vida independiente, etc. Actualmente, la función del neuropsicólogo se está centrando cada vez más en orientar las terapias neurocognitivas individualizadas (Junqué y Jurado, 2009).

En la actualidad, la EA sólo puede ser diagnosticada definitivamente post mórtem, a pesar de que un diagnóstico temprano puede ser posible con la mejora de las técnicas y criterios de diagnóstico. Clínicamente, sólo se puede realizar el diagnóstico de EA probable. Para hacer un diagnóstico clínico de EA, se rea-

liza una historia detallada del tipo y la evolución de los síntomas con información del propio paciente y de otra fuente (por ejemplo, su pareja o cuidador) para determinar si existe deterioro cognitivo y si ya se han afectado las funciones instrumentales, y se hace una evaluación neuropsicológica. Un diagnóstico clínico operacionalizado con criterios tales como los de NINCDS-ADRDA *(National Institute of Neurological Disorders and Stroke–Alzheimer Disease and Related Disorders)* tienen una buena sensibilidad y especificidad (más del 80%) para distinguir entre pacientes con EA y las personas sin demencia, pero la capacidad de distinguir entre la EA y otras demencias es menos precisa (23-88%) (Ballard *et al*., 2011a).

Los criterios NINCDS-ADRDA se publican por primera vez en 1984 y se han redefinido de forma reciente (McKhan *et al*., 2011). Originariamente diferenciaban entre el diagnóstico de EA posible, probable y definitiva, siendo el diagnóstico de probable el usual en el contexto clínico, mientras que definitiva requería el análisis histológico post mórtem. En la última revisión se usa el término proceso patofisiológico de EA para denominar los cambios biológicos que preceden al diagnóstico neuropatológico post mórtem y el término demencia debida a EA para referirse al síndrome clínico que emerge como consecuencia del proceso patofisiológico de EA. Los criterios actuales para demencia debida a EA probable vienen resumidos en el cuadro 2.1.

Cuadro 2.1. Criterios de NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological Disorders and Stroke–Alzheimer Disease and Related Disorders) revisados para el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer probable: criterios clínicos centrales

La demencia debida a EA probable es diagnosticada cuando el paciente cumple con los criterios de demencia descritos en el capítulo 1 y, además, tiene las siguientes características:

- Comienzo insidioso. Los síntomas tienen un comienzo gradual de meses a años, (no súbito de horas o días);
- Una historia bien definida de empeoramiento de la cognición, obtenida mediante informe u observación, y
- Los déficits cognitivos iniciales y más prominentes son evidentes en la historia clínica y en el examen clínico en una de las categorías siguientes:

- Presentación amnésica: es la presentación sindrómica más común de la demencia debida a enfermedad de Alzheimer. Los déficits deberían incluir deterioro en el aprendizaje y en el recuerdo de información aprendida recientemente. También debería haber evidencia de disfunción cognitiva en al menos otro dominio cognitivo
- Presentaciones no amnésicas
  - Presentación en el lenguaje: los déficits más prominentes se ponen de manifiesto al encontrar palabras, pero deberían estar presentes déficits en otros dominios cognitivos
  - Presentación visoespacial: los déficits más prominentes están en la cognición espacial, incluyendo la agnosia de objetos, reconocimiento facial deteriorado, simultagnosia y alexia. Deberían estar presentes déficits en otros dominios cognitivos
  - Disfunción ejecutiva: los déficits más prominentes afectan razonamiento, juicio y resolución de problemas. Deberían estar presentes déficits en otros dominios cognitivos

- El diagnóstico de demencia debida a enfermedad de Alzheimer probable no debería ser aplicado cuando exista evidencia de:

  - Enfermedad cerebrovascular sustancial concomitante, definida por una historia de ictus con relación temporal con el comienzo o el empeoramiento del deterioro cognitivo; o la presencia de infartos múltiples o extensos; o una fuerte carga de hiperintensidades en la sustancia blanca
  - Características centrales de demencia con cuerpos de Lewy distintas de la demencia en sí
  - Características prominentes de la variante conductual de la demencia frontotemporal
  - Características prominentes de la variante semántica de la afasia progresiva primaria o de la variante no fluente/agramática de la afasia progresiva primaria
  - Evidencia de otra enfermedad neurológica activa concurrente, o de una comorbilidad médica no neurológica, o del uso de medicación, que pudieran tener un efecto sustancial sobre la cognición

Junto a estos criterios, la reciente revisión incluye la demencia debida a EA con mayor nivel de seguridad, que tiene dos posibilidades: probable EA con declive documentado (evidencia por informantes y pruebas cognitivas) y proba-

ble EA en un portador de una mutación genética causante de EA (PPA, PSEN1 o PSEN 2).

También se presentan nuevos criterios para el diagnóstico de EA posible (ver cuadro 2.2).

Cuadro 2.2. Criterios de NINCDS ADRDA (National Institute of Neurological Disorders and Stroke–Alzheimer Disease and Related Disorders) revisados para el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer posible: criterios clínicos centrales

- Curso atípico: presentan los déficits cognitivos típicos pero con un inicio abrupto del deterioro o con documentación escasa o no objetiva del declive cognitivo
- Presentación etiológicamente mixta: se cumplen los criterios centrales de enfermedad de Alzheimer pero con:
  - Enfermedad cerebrovascular concomitante, historia de ictus relacionada con inicio o empeoramiento del deterioro cognitivo, o la presencia de infartos múltiples o extensivos o carga grave de hiperintensidades de la sustancia blanca
  - Características de demencia con cuerpos de Lewy además de la demencia en sí misma
  - Evidencia de otra enfermedad neurológica activa concurrente, o de una comorbilidad médica no neurológica, o del uso de medicación, que pudieran tener un efecto sustancial sobre la cognición

En relación con la demencia por probable EA con evidencia de proceso patofisiológico de EA, los principales biomarcadores de EA, que han sido ampliamente investigados durante la elaboración de los criterios, pueden dividirse en dos clases, según el parámetro biológico que miden:

1. Biomarcadores del depósito de proteína β-amiloide (βA), que son: niveles bajos de proteína βA42 en líquido cefalorraquídeo (LCR), y positividad en la neuroimagen de amiloide en Tomografía de emisión de positrones (TEP).
2. Biomarcadores de lesión o degeneración neuronal descendente. Los tres principales biomarcadores en esta categoría son la proteína tau (τ) ele-

vada en el LCR, tanto la proteína τ total como la fosforilada; la captación disminuida de fluorodesoxiglucosa (FDG) en el córtex temporoparietal en la TEP; y una atrofia desproporcionada en la neuroimagen de Resonancia magnética (RM) en el córtex de los lóbulos temporales medial, basal y lateral y del parietal medial. En estos criterios se trata de forma equivalente a la proteína τ total y a la fosforilada, aunque la fosforilada puede tener mayor especificidad para la EA que para otras enfermedades demenciantes.

En las personas que cumplen con los criterios clínicos centrales de demencia debida a EA probable, la evidencia del biomarcador aumenta la certeza de que la base del síndrome clínico de demencia es el proceso fisiopatológico de la EA, en tres categorías posibles: claramente positiva, claramente negativa o indeterminada.

Sin embargo, los autores no aconsejan el uso de estos biomarcadores de forma rutinaria por cuatro razones. En primer lugar, porque los criterios clínicos centrales son muy útiles y aportan una buena precisión diagnóstica en la mayoría de los pacientes. En segundo y tercer lugar, porque se necesita a día de hoy más investigación para asegurar que el uso de los biomarcadores descritos ha sido diseñado apropiadamente y porque existen limitaciones en la estandarización de los biomarcadores de unos centros a otros. Por último, porque en el medio comunitario existen diferentes grados de acceso a los biomarcadores (McKhann *et al*., 2011). En cambio sí se recomiendan en tres casos concretos: investigación, ensayos clínicos y como herramienta opcional si están disponibles y el clínico considera apropiado profundizar. El cuadro 2.3 resume los criterios de demencia por EA incorporando los biomarcadores.

Por último, la demencia por posible EA con evidencia de proceso patofisiológico de EA es una categoría para personas que cumplen los criterios clínicos de demencia no-EA pero que, o tienen evidencia de biomarcador del proceso patofisiológico de EA, o cumplen los criterios neuropatológicos de EA (por ejemplo, personas con demencia por cuerpos de Lewy según criterios clínicos pero con un marcador positivo de EA o una autopsia que cumple los criterios patológicos de EA). El diagnóstico de demencia por posible EA no descarta la posibilidad de que una segunda condición patofisiológica esté también presente.

Los criterios de demencia por EA probada patofisiológicamente pueden aplicarse a pacientes que cumplen los criterios clínicos y cognitivos para EA (los anteriores) y en los cuales el examen neuropatológico según criterios aceptados (hablaremos en el siguiente punto) demuestra la presencia de patología de EA.

Si el paciente no cumple los criterios clínicos para demencia por EA o, a pesar de cumplirlos, hay evidencia suficiente de un diagnóstico alternativo (demencia por VIH o por enfermedad de Huntington, por ejemplo) o cumple los criterios de demencia por EA posible pero tanto el biomarcador de βA como los de daño neuronal son negativos, hablamos de Demencia improbablemente debida a EA.

Cuadro 2.3. Criterios de demencia por enfermedad de Alzheimer incorporando biomarcadores

Categoría diagnóstica	*Probabilidad de etiología EA del biomarcador*	*βA (TEP o LCR)*	*Daño neuronal (τ en LCR, FDG-TEP, RM estructural)*
EA probable			
Según criterios clínicos	No informativo	No disponible, conflictivo o indeterminado	No disponible, conflictivo o indeterminado
Con tres niveles de evidencia del proceso patofisiológico de EA	Intermedio	No disponible o indeterminado	Positivo
	Intermedio	Positivo	No disponible o indeterminado
	Alto	Positivo	Positivo
EA posible			
Según criterios clínicos	No informativo	No disponible, conflictivo o indeterminado	No disponible, conflictivo o indeterminado
Con evidencia de proceso patofisiológico de EA	Alto, pero no descarta una segunda etiología	Positivo	Positivo
Demencia debida a EA improbable			
	Muy bajo	Negativo	Negativo

Abreviaciones: βA, beta-amiloide; EA, enfermedad de Alzheimer; FDG, fluorodeoxiglucosa; LCR, líquido cefalorraquídeo; RM, Resonancia magnética; τ, tau; TEP, Tomografía por emisión de positrones.

McKhan *et al*. (2011) realizan también una serie de consideraciones en relación a la incorporación de biomarcadores en los criterios de demencia por EA. Consideran la EA como parte de un proceso clínico (que incluye las fases preclínica y de deterioro cognitivo leve (DCL) del proceso patofisiológico de la EA), pero la demencia por EA es fundamentalmente un diagnóstico clínico. Para realizar un diagnóstico de demencia por EA con apoyo de biomarcador, primero se tiene que cumplir el diagnóstico clínico de EA. Según su naturaleza, los biomarcadores de LCR requieren una interpretación cuantitativa en comparación a estándares normativos. Los biomarcadores de imagen deben ser interpretados tanto de forma cualitativa como cuantitativa. En muchos casos la interpretación cualitativa de un biomarcador es claramente normal o anormal, pero en muchos otros casos los resultados son ambiguos o indeterminados. Dado que los biomarcadores son medidas continuas, se necesitan puntos de corte para interpretarlos. Estos puntos de corte se encuentran más avanzados en las medidas de LCR que en las de imagen. En el momento actual los datos son insuficientes para recomendar un esquema de combinación entre biomarcadores.

Hasta la fecha no hay tratamientos farmacológicos causales para la EA. Los tratamientos aprobados para la terapia de los síntomas cognitivos de la EA han sido los inhibidores de la colinesterasa: galantamina, rivastigmina y donepecilo, y el antagonista del receptor NMDA memantina. Estos fármacos inicialmente pueden mejorar la cognición y ralentizar la progresión clínica de la demencia, pero son incapaces de frenar el proceso patológico subyacente, incluyendo la acumulación de βA, la agregación de la proteína τ o la pérdida sináptica y la muerte neuronal. En su uso clínico todavía hay ciertas dudas, como cuál es su eficacia en los estadios muy precoces o de DCL, cuándo dejar de tomarlos o cómo controlar la eficacia a largo plazo en el paciente individual.

2.2. Neuropatología y neuroimagen

En 1906, Alois Alzheimer detectó dos tipos de lesiones patológicas en el primer estudio anatomopatológico post mórtem de la enfermedad: los ovillos neurofibrilares y las placas seniles amiloides. Desde los años 80, la neuroimagen estructural ha descrito la presencia de atrofia cerebral, y de forma más reciente, las técnicas de cuantificación volumétrica y de función cerebral permiten un mejor conocimiento de la EA.

2.2.1. Neuropatología

A nivel histopatológico, la EA se asocia a la formación masiva de dos tipos de agregados proteicos: los ovillos neurofibrilares que se localizan en el interior de la neurona y las placas neuríticas en el espacio extracelular. Los ovillos neurofibrilares están formados por los filamentos pareados helicoidales, estructuras anómalas de la neurona, cuya presencia provoca trastornos en la actividad de ésta que la llevan a una pérdida de su capacidad de transmitir mensajes nerviosos. Los ovillos neurofibrilares constituyen la principal lesión intraneuronal y se encuentran fundamentalmente en los cuerpos neuronales y dendritas apicales. Dichas estructuras anómalas de la neurona se forman principalmente a partir de tau (τ), una proteína asociada a los filamentos que forman el citoesqueleto neuronal. En condiciones normales de la neurona, la proteína τ desempeña un papel fundamental en la modulación de la formación de los microtúbulos, elementos claves de la arquitectura neuronal que además son esenciales en el mantenimiento de la dinámica del citoplasma, los procesos de transporte en el interior de la neurona y en la formación del huso mitótico de las células en división. Debido a una alteración de las señales regulatorias, τ deja de cumplir su papel en el mantenimiento de la estabilidad del citoesqueleto y los microtúbulos pasan a formar ovillos.

Las placas neuríticas son estructuras esféricas localizadas en el espacio extracelular. Son restos de cuerpos y dendritas neuronales degeneradas alrededor de un núcleo de un péptido de longitud variable (de 40 o 42 aminoácidos) llamado β-amiloide (βA). El βA se forma por la ruptura enzimática de la proteína precursora de amiloide (PPA). La PPA es una sustancia normal en el cuerpo que se encuentra en las membranas de las neuronas, sobre todo alrededor de las sinapsis. Las enzimas encargadas de este proceso de fragmentación son las secretasas. La PPA puede fragmentarse por acción de la α-secretasa, seguida de la acción de la γ-secretasa. De esta manera se generan fragmentos solubles de PPA, que no causan daño. Sin embargo, cuando sobre PPA actúa en primer lugar la β-secretasa seguida de la acción de γ-secretasa se liberan fragmentos de βA de 40 y 42 aminoácidos, que son insolubles y tóxicos.

Un importante avance en el estudio de la EA vino con la secuenciación de los componentes principales de la placa senil, el péptido βA. Esto llevó rápidamente a cuatro descubrimientos claves. En primer lugar, el péptido βA es una parte de una proteína grande de la membrana, la PPA, que está codificada por el gen PPA en el cromosoma 21. En segundo lugar, el gen de la PPA se encuentra mutado en una fracción significativa de los casos de EA familiar. En tercer lugar, las personas con síndrome de Down, que tienen tres copias del cromosoma 21 y por lo tanto tres copias del gen PPA, desarrollan signos clínicos y patológicos de inicio tem-

prano de Alzheimer. Y en cuarto lugar, las mutaciones en los genes de la PSEN1 y PSEN2 pueden comportarse como genes dominantes en la EA familiar. La presenilina es la subunidad catalítica de la actividad de la γ-secretasa que libera el péptido A desde el extremo C terminal de PPA. Estos hallazgos llevaron a la elaboración de una teoría de la EA que se conoce como la hipótesis de la cascada amiloide (Herrup, 2010).

La hipótesis de la cascada amiloide sugería que la deposición de βA dispara la disfunción neuronal y la muerte en el cerebro. En la hipótesis original se pensaba que esta disfunción y muerte neuronal era un efecto tóxico de la acumulación de amiloide. Conforme el conocimiento de los cambios patológicos ha avanzado, se han encontrado alteraciones más específicas en el procesamiento βA, como la división de la PPA en péptidos βA y la importancia de oligómeros βA (agregados pequeños de 2 a 12 péptidos muy tóxicos). La hipótesis de la cascada amiloide propone que los cambios en τ y la consiguiente formación de ovillos neurofibrilares son provocados por las concentraciones tóxicas de βA. Las vías que unen βA y τ no se entienden claramente, aunque se han propuesto varias hipótesis. Tau es una proteína soluble, pero durante la formación de ovillos neurofibrilares se producen agregados insolubles, que perturban la estructura y función de la neurona. La proteína en los ovillos neurofibrilares está hiperfosforilada, pero no está tan claro si la fosforilación de τ está implicada en la agregación, aunque parece ser importante en la reducción de la afinidad de τ por los microtúbulos (Ballard *et al*., 2011a).

En 1991, Braak y Braak publicaron un protocolo para el diagnóstico anatomopatológico de la EA y establecieron seis estadios neuropatológicos. Estos estadios fueron definidos en relación a la presencia de degeneración neurofibrilar en determinadas regiones cerebrales. Así, los estadios I y II incluyen la presencia de degeneración neurofibrilar en la corteza entorrinal, la corteza transentorrinal y la región CA1 subicular del hipocampo. En los estadios III y IV se observa, además, degeneración neurofibrilar en el sistema límbico. Finalmente, en los estadios V y VI, la degeneración neurofibrilar está presente también en el neocórtex. Se considera EA cuando el examen post mórtem concuerda con los estadios V y VI. Según el CERAD *(Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease),* existen cuatro estadios: sin evidencia de cambios histológicos de EA; hallazgos histológicos inciertos de EA; hallazgos histológicos que sugieren EA y hallazgos histológicos que indican EA. La frecuencia de placas se determina en sección parietal, frontal y temporal y según la edad del paciente en la sección neocortical más afectada (Junqué y Jurado, 2009).

La deposición de βA comienza en los estadios preclínicos de EA, se incrementa durante el estadio de DCL y a partir del diagnóstico de EA permanece rela-

tivamente estable mientras la enfermedad progresa. Es, por tanto, más un marcador de estadios preclínicos y de DCL que de EA; mientras que la atrofia y la disfunción sináptica continúan incrementando y extendiéndose conforme la EA clínica empeora y la cognición se deteriora (Masdeu *et al*., 2012).

Aproximadamente el 30% de los pacientes ancianos cognitivamente normales tienen características patológicas de EA en la autopsia. En la mayoría de los casos, los sujetos cognitivamente normales tienen placas de amiloide neocorticales difusas, pero no grandes ovillos neurofibrilares neocorticales. Estas observaciones han sido interpretadas para apoyar la posición que el material amiloide se desarrolla primero, mientras que los ovillos neurofibrilares neocorticales aparecen más tarde. La mayor edad, el genotipo ApoE ε4, y una historia familiar de EA se asocian con mayor depósito amiloide en TEP en personas cognitivamente normales desde finales de la mediana edad hasta la vejez. Niveles bajos de βA 42 en LCR correlacionan tanto con el diagnóstico clínico de EA como con la fisiopatología βA de la EA en la autopsia (Jack, 2012).

Los estudios de correlación entre cambios patológicos y alteración cognitiva apoyan la existencia de la EA como una enfermedad específica y prevalente definida por la presencia clínica de demencia y la de placas neuríticas y ovillos neurofibrilares en el neocórtex. Es extraordinariamente raro encontrar un caso con lesiones extensas neocorticales de tipo EA y con falta de deterioro cognitivo documentado previo a la muerte. La EA ejerce su impacto total cuando se extiende al neocórtex, donde hay mayores correlaciones entre las observaciones clínicas y las patológicas. La extensiva literatura de correlaciones clinicopatológicas en la EA indica que la secuencia puede comenzar con factores específicos genéticos y ambientales que incrementan el riesgo de extensión de péptidos amiloides. Las placas neuríticas combinan la deposición amiloidea extracelular con la patología neurofibrilar intracelular (proteína τ). Los ovillos y preovillos aparecen primero en el tronco y en las estructuras temporales mediales. La densidad de ovillos neocorticales es la característica patológica que mejor correlaciona con el estado cognitivo ante mórtem. La correlación es menos intensa para las placas neuríticas y menos aún para las placas difusas. La patología del hipocampo es casi universal en los casos de EA, pero los cambios neuropatológicos del hipocampo no correlacionan tan bien como la patología neocortical con el estado cognitivo en ningún estadio, debido a los efectos techo y suelo. En los pacientes sin comorbilidades relevantes, la extensión del deterioro cognitivo corre paralela a la gravedad de la patología neocortical de ovillos neurofibrilares. Hay, pues, una correlación compleja pero predecible entre la patología de la EA y la alteración cognitiva (Nelson *et al*., 2012).

Cuadro 2.4. Alteraciones histopatológicas de la enfermedad de Alzheimer

- Placas neuríticas o seniles: estructuras extracelulares formadas por conglomerados de cuerpos y prolongaciones neuronales degeneradas en torno a un depósito central de un péptido llamado β amiloide (βA). La densidad de las placas se gradúa según los criterios del *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease* (CERAD).
- Ovillos neurofibrilares: agregados de proteína tau (τ) hiperfosforilados en forma de filamentos pareados en el interior de la célula. Los estadios de Braak se refieren a la progresión supuestamente predecible de la patología neurofibrilar durante el curso de la enfermedad de Alzheimer.

2.2.2. Neuroimagen

En este apartado hablaremos en primer lugar de la utilidad y hallazgos de la RM como técnica estructural de estudio cerebral, y en segundo lugar de los avances producidos por los análisis funcionales, tanto con RM como mediante TEP.

La RM ha permitido el estudio de la evolución de la EA mediante la detección de la progresión de la atrofia y la pérdida de anisotropía de la sustancia blanca. Tanto la atrofia (pérdida de volumen de sustancia blanca y gris), como la pérdida de anisotropía, una propiedad de la sustancia blanca normal, son indicativas de daño estructural en las neuronas. El daño somático y dendrítico se refleja en la atrofia de la sustancia gris. La pérdida axonal no causa sólo atrofia de la sustancia blanca sino que también produce decremento de la anisotropía de las fibras axonales afectadas. En este contexto, anisotropía se refiere a la propiedad de la difusión del agua en el tejido cerebral: el agua difunde isotrópicamente, en todas direcciones, en áreas como la corteza, pero anisotrópicamente en los axones, en los cuales la difusión ocurre en su dimensión longitudinal (Masdeu *et al*., 2012).

El patrón topográfico de la atrofia en la EA capturado por RM reproduce el de la patología neurofibrilar. La atrofia comienza y es en última instancia, más grave en el lóbulo temporal medial, especialmente en la corteza entorrinal y el hipocampo, por lo que estas estructuras han sido el objetivo de muchos estudios de RM para el diagnóstico. La atrofia posteriormente se extiende hasta el lóbulo temporal inferior y áreas corticales paralímbicas. La transición de deterioro cognitivo leve a demencia se cree debida a la extensión de la atrofia degenerativa a las áreas neocorticales de asociación multimodal (Jack, 2011).

La evaluación visual del grado de atrofia en el lóbulo temporal medial se utiliza con frecuencia para evaluar la gravedad de la enfermedad y para agregar confianza en un diagnóstico clínico de la EA. Si bien la evaluación visual simple es

fácil de implementar y ampliamente disponible, la atrofia es un proceso continuo y este método no se presta a una evaluación precisa y reproducible de la progresión de la atrofia. Se han desarrollado métodos para parcelar automáticamente la densidad de la materia gris o el grosor de las superficies corticales en las regiones de interés. Los métodos de cuantificación de vóxel (VBM: *Voxel based morphometry)* permiten evaluar la atrofia sobre todo en la imagen 3D de RM. Son una forma popular y útil para probar que un grupo presenta diferencias en la topografía de la atrofia. Sin embargo, no están diseñados para proporcionar información para el diagnóstico de un único sujeto.

Si bien el cambio a lo largo del tiempo se puede determinar midiendo simplemente un volumen de forma independiente en cada exploración de una serie y realizando la resta aritmética de los volúmenes, se han desarrollado técnicas más sofisticadas para extraer información de la pérdida de tejido en series de RM. En estas técnicas se cuantifica la pérdida cerebral entre exploraciones como una medida de la progresión de la enfermedad neurodegenerativa.

Los estudios de RM y autopsia han validado de manera convincente que las mediciones cuantitativas de la pérdida de volumen cerebral correlacionan con los índices patológicos de gravedad neurodegenerativa. Volúmenes del hipocampo medidos a partir de los análisis ante mórtem de RM correlacionan con la densidad de ovillos neurofibrilares en sujetos dementes y no dementes. El volumen del hipocampo ante mórtem, así como las tasas de atrofia cerebral y de hipocampo de la RM, correlaciona con la densidad de ovillos neurofibrilares del hipocampo en la autopsia. La correlación entre las medidas de volumen del hipocampo obtenidas en RM, tanto antes de la muerte como post mórtem, con el número de neuronas del hipocampo en muestras de autopsia es excelente. Sobre la base de estos estudios de correlación, se infiere que las medidas cuantitativas de RM estructural, tales como el volumen del hipocampo, representan un sustituto aproximado de la etapa y / o gravedad de la patología neuronal (pérdida y reducción de neuronas y pérdida de sinapsis) en la EA (Jack, 2011).

Los hallazgos de RM estructurales en la EA son una medida de atrofia cerebral, lo que refleja la neurodegeneración microscópica (la pérdida de sinapsis, de dendritas y de neuronas). Las medidas de VBM de atrofia cerebral muestran una estrecha correlación entre la gravedad de la atrofia y la gravedad del deterioro cognitivo. Las tasas de atrofia cerebral correlacionan con los índices de deterioro cognitivo concurrente (Jack, 2011). En DCL, el adelgazamiento de la corteza temporal y la precuña es predictor del empeoramiento a EA, particularmente cuando se combina con marcadores de LCR, TEP y neuropsicológicos. En estos pacientes, la atrofia temporal medial se ha asociado con la evolución más rápida a demencia (Masdeu *et al*., 2012).

La atrofia de las imágenes de RM no es específica para la EA, dado que se da también en otros trastornos, pero el grado de atrofia del hipocampo correlaciona bien con el estadio de Braak en la autopsia. En sujetos con EA sometidos a RM antes de su muerte, la distribución topográfica (lóbulo temporal medial, basal y lateral y corteza parietal medial) de la atrofia en las imágenes de RM correlaciona con los mapas de los estadios según Braak de los ovillos neurofibrilares establecidos post mórtem (Jack, 2011).

En series de autopsias con casos de EA avanzado, la atrofia temporal medial muestra alta sensibilidad (91%) y especificidad (94%) para EA confirmada por autopsia. La atrofia regional correlaciona con la densidad de ovillos y con el estado de ovillos según Braak, más que con la deposición de placas. La atrofia se extiende típicamente desde estructuras límbicas hacia el neocórtex a un ritmo de 2-5% al año. La corteza asociativa es la más implicada, mientras que la corteza paracentral está preservada. La atrofia en RM correlaciona bien con el grado de pérdida neuronal regional (Masdeu *et al*., 2012) (ver figura 2.1).

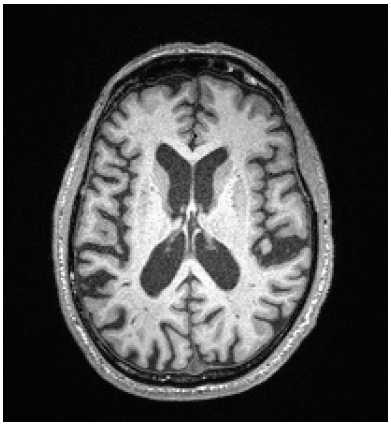

Figura 2.1. Imagen por resonancia magnética de paciente de 63 años afectado de enfermedad de Alzheimer.

Anatómicamente, la conectividad estructural de red (las conexiones estructurales entre regiones cerebrales funcionalmente ligadas) puede investigarse mediante la tractografía DTI *(Diffusion tensor imaging* o Tensor de difusión), técnica de RM que permite la segmentación en vivo de las fibras de sustancia blanca. La tractografía se ha usado para valorar la integridad de los tractos de sustancia blan-

ca en pacientes con EA y muestra de forma consistente anormalidades en el esplenio del cuerpo calloso, cíngulo posterior y fascículo uncinado. Se ha encontrado daño significativo de la sustancia blanca en EA y DCL tanto en las vías límbicas (fórnix y cíngulo) como en los principales tractos córticocorticales que subyacen a las cortezas asociativas (fascículo uncinado, fascículo frontooccipital inferior, fascículo longitudinal superior, fascículo longitudinal inferior y cuerpo calloso) (Filippi y Agosta, 2011).

Mediante el uso de secuencias de RM eco-planar se pueden obtener imágenes DTI que permiten medir el movimiento aleatorio difusional de las moléculas de agua, proporcionando así medidas como la difusividad media *(mean diffusivity,* MD) y la anisotropía fraccional *(fractional anisotrophy,* FA), que son sensibles al tamaño y la geometría de los espacios llenos de agua. Los estudios de DTI en pacientes con EA muestran incremento de difusividad media y reducción de anisotropía fraccional en regiones de sustancia blanca que incluyen los lóbulos parietal y temporal y en menor medida los frontales (Filippi y Agosta, 2011). Usando DTI en individuos sanos en riesgo de EA, tanto con mutaciones autosómicas dominantes como portadores del alelo ApoE ε4, se han encontrado anormalidades de la sustancia blanca en el fórnix, los fascículos frontooccipital y temporal inferior, esplenio del cuerpo calloso, sustancia blanca subcallosa y cíngulo. En las áreas afectadas la DTI muestra tanto decremento de anisotropía fraccional como incremento de difusividad media. A pesar de ello, el valor de la DTI para predecir el paso de DCL a EA todavía está por determinar (Masdeu *et al*., 2012).

Haremos referencia a continuación a los hallazgos con técnicas de neuroimagen funcional. La alteración de la función sináptica a lo largo de los estadios de EA puede apreciarse con técnicas que miden la señal BOLD *(Blood oxigenation level-dependent)* de RM funcional, el metabolismo regional y la perfusión regional. Los hallazgos son concordantes pero cada técnica presenta diferentes aplicaciones. El metabolismo se ha estudiado extensivamente, pero los descubrimientos más recientes son debidos al uso de la RM funcional en los estados de reposo para evaluar cambios de conectividad funcional.

La conectividad funcional en reposo parece reflejar la relación entre la actividad neuronal espontánea de regiones cerebrales separadas anatómicamente, es decir, el nivel de comunicación funcional entre ellas. Múltiples regiones corticales y subcorticales exhiben señales BOLD coherentes incluso en ausencia de entrada perceptual o de salida conductual evidentes (Filippi y Agosta, 2011).

En la EA, los estudios de reposo (mediante RM funcional) se han centrado en las regiones que componen la red por defecto (DMN, *default mode network):* corteza cingulada posterior y precuña, corteza parietal y temporal lateral, hipo-

campo y corteza frontal medial, que se desactivan durante la realización de un amplio abanico de tareas cognitivas. La supresión dinámica de estas regiones durante la realización de tareas cognitivamente demandantes parece ser necesaria para la realización conductual adecuada en sujetos sanos. Este tipo de estudios ha mostrado un *continuum* de eficiencia en la desactivación que va de los controles ancianos normales a los afectados de EA pasando por los que tienen DCL. Se ha encontrado un solapamiento sustancial entre las áreas de la DMN y la localización de atrofia cerebral y deposición amiloide en EA precoz (Filippi y Agosta, 2011). La alteración en la conectividad de la DMN puede representar un papel en la progresión del deterioro cognitivo de DCL a EA. La desactivación posteromedial alterada en DCL amnésico es predictiva de la conversión clínica a EA. Además, la disociación de la conectividad funcional de la corteza cingulada posterior aumenta al progresar la gravedad de la EA (Filippi y Agosta, 2011).

Algunos hallazgos sugieren que los pacientes con EA pueden tener incrementos de la conectividad prefrontal para compensar la reducción de la función temporal. Queda por dilucidar hasta qué punto estos cambios están relacionados con la reserva cognitiva que permite a algunos pacientes tener mejor rendimiento que otros a pesar de sufrir la misma carga patológica (Filippi y Agosta, 2011).

Los ancianos cognitivamente normales con historia familiar de EA y al menos un alelo 4 de la ApoE muestran conectividad inferior de la DMN en corteza orbitofrontal medial y precuña, así como conectividad incrementada en la corteza prefrontal dorsolateral y medial y estructuras temporales cuando se los compara con sujetos de la misma edad no portadores y sin historia familiar. Esta conectividad incrementada se ha interpretado como una adaptación para compensar los procesos alterados, como plasticidad sináptica reducida, crecimiento neuronal reducido o potenciación a largo plazo alterada, asociados a la presencia del alelo 4. El estatus de portador del alelo 4 de la ApoE modula la función cerebral años antes de cualquier expresión clínica o estructural de proceso degenerativo. Asimismo, las anormalidades de las activaciones en reposo pueden representar una alteración funcional precoz del cerebro, que se asocia con un riesgo incrementado de padecer EA (Filippi y Agosta, 2011).

A pesar de la complejidad de los resultados de activación, parece evidente la existencia de un patrón bimodal consistente. La activación temporal medial aumenta en pacientes asintomáticos de riesgo pero tiende a reducirse conforme la EA progresa y la cognición se deteriora (Masdeu *et al*., 2012).

La conectividad alterada se detecta en individuos presintomáticos de riesgo, sobre todo en áreas relacionadas con giro cingulado posterior, precuña y regiones temporales mediales, afectadas desde el inicio de la enfermedad (Masdeu *et al*.,

2012). La conectividad funcional alterada en la corteza posterior de asociación no sólo es debida a las alteraciones neuropatológicas focales sino que también refleja efectos distantes de daño neuronal (por ejemplo, el hipocampo sobre la corteza cingulada posterior). Un indicador indirecto de esta desconexión es la demostración de que, en pacientes con EA, el hipometabolismo de la corteza cingulada posterior (según FDG TEP) se relaciona con la atrofia hipocampal vía la pérdida de volumen del cíngulo (Filippi y Agosta, 2011).

Las medidas FDG TEP de metabolismo de la glucosa indican el metabolismo cerebral, que refleja principalmente la actividad sináptica. En el contexto de la EA, la disminución de la captación de FDG es un indicador de deterioro de la función sináptica. En los estudios de sujetos con EA, FDG TEP muestra un patrón específico topográfico de captación de glucosa disminuido en corteza temporo-parietal lateral, precuña y corteza cingulada posterior (Filippi y Agosta, 2011; Jack, 2011). Los estudios de correlación entre autopsia e imágenes han demostrado una buena correlación en EA entre el diagnóstico de la TEP con FDG antes de la muerte y la confirmación post mórtem. Los portadores del alelo ApoE ε4 clínicamente asintomáticos de mediana edad, que tienen un mayor riesgo de desarrollar demencia más adelante, muestran captación de FDG reducida en un patrón similar a la EA (Jack, 2011).

Entre las personas con DCL, aquellas que más probablemente progresan a EA tienen hallazgos metabólicos similares a la EA. La captación FDG mediante TEP predice mejor que la RM estructural o SPECT *(Single photon emission computed tomography)* el empeoramiento de DCL a EA. El patrón de decremento de perfusión regional en corteza parietotemporal, hipocampo, cíngulo anterior y posterior y núcleos anterior y dorsomedial del tálamo tienen una sensibilidad del 86% y una especificidad del 80% al comparar EA con controles normales (Masdeu *et al*., 2012).

Cuadro 2.5. Principales hallazgos de neuroimagen en la enfermedad de Alzheimer

Técnica	*Método*	*Hallazgo*
RM estructural	Medición de atrofia (VBM)	Reducción de hipocampos, seguida de temporal y parietal medial y por último áreas neocorticales asociativas
RM estructural	DTI (tractografía)	Alteración de fórnix, cíngulo y fibras largas córtico-corticales (incluyendo cuerpo calloso)

	DTI (FA, MD)	Decremento de FA e incremento de MD en sustancia blanca parietal y temporal
RM funcional	Conectividad: estudio de redes en reposo	Alteración de la desactivación de DMN
TEP	FDG	Disminución en corteza temporoparietal lateral, precuña y corteza cingulada posterior

Abreviaciones: DMN, *default mode network*; DTI, *Difussion tensor imaging*; FA, *fractional anisotropy*; FDG, fluorodeoxiglucosa; MD, *mean diffusivity*; RM, Resonancia magnética; TEP, Tomografía por emisión de positrones.

2.3. Neuropsicología

La EA tiene un inicio insidioso caracterizado por pérdidas lentas y constantes de funciones cognitivas y cambios afectivos. La asociación inicial de la enfermedad con elementos ansiosos y depresivos hace a menudo difícil el diagnóstico al comienzo. El diagnóstico diferencial más frecuente debe hacerse con las alteraciones cognitivas presentes en la depresión y con la pérdida de memoria asociada al envejecimiento normal. El cuadro clínico y los hallazgos neuropsicológicos de la enfermedad se corresponden con la afectación neuropatológica. La enfermedad se origina en el lóbulo temporal medial, lo que implica un inicio con características de grave alteración de la memoria declarativa, especialmente la episódica. Las degeneraciones neocorticales constituyen el clásico síndrome afaso-apracto-agnósico y son probablemente las responsables de la pérdida de memoria remota de tipo semántico (Junqué y Jurado, 2009).

En la forma más frecuente de EA existen unos cambios clínicos y una exploración neuropsicológica que sugieren una afectación límbica y una afectación de ambas encrucijadas temporoparietales. Son signos temporoparietales izquierdos la pérdida de lenguaje (dificultades de comprensión compleja y anomia), la afectación de lectura, escritura y cálculo, dificultades en el manejo de instrumentos (apraxia ideomotriz), alteraciones del razonamiento verbal abstracto (como, por ejemplo, la incapacidad de resolver el test de semejanzas del WAIS). La desorientación espacial, las dificultades para vestirse y la incapacidad de dibujar sugieren afectación de la encrucijada temporoparietal derecha (Junqué y Jurado, 2009).

Aunque la mayoría de pacientes presentan sobre todo un trastorno de memoria, hay al menos dos presentaciones alternativas: aquellos que comienzan con un deterioro progresivo de la capacidad espacial (a veces referido como síndrome cortical posterior) y aquellos con déficits progresivos del lenguaje. Los primeros presentan en autopsia una patología típica de EA pero muy prominente en las vías de asociación visual. Los segundos pueden confundirse en vida con la demencia frontotemporal (Albert, 2011).

2.3.1. La memoria

El patrón más habitual en estado inicial de la enfermedad es el de la alteración de la memoria declarativa. Diversos estudios sobre la evolución a demencia de pacientes con DCL han demostrado que tiene mayor poder predictivo el rendimiento en evocación a largo plazo que en evocación inmediata. No obstante, las alteraciones de la retención a largo plazo están también presentes en otras demencias. Si la prueba de memoria implica pistas semánticas para la evocación, aumenta la capacidad de diferenciar la pérdida de memoria en EA de la que está presente en otras demencias, ya que en la EA las pistas no benefician el rendimiento (Junqué y Jurado, 2009).

La mayoría de pacientes presentan déficit en el aprendizaje y retención de nueva información. Esta dificultad, la alteración de la memoria episódica, es evidente en las actividades del día a día, cuando se necesita retención tras una demora (por ejemplo, recordar conversaciones y citas). En la exploración neuropsicológica, la memoria episódica se evalúa con un abanico de tareas que incluyen el aprendizaje y la retención de historias (memoria lógica), de listas de palabras y el aprendizaje por asociación de pares. También se usan pruebas de retención de imágenes o dibujos.

Administrando a pacientes con EA la lista de 15 palabras de Rey *(Rey auditory verbal learning test*, RAVLT), Wolk *et al*. (2011) hallaron que el recuerdo inmediato de los primeros ensayos correlacionaba con el tamaño del polo temporal, giro frontal medio y parietal inferior, mientras que el rendimiento en el último ensayo correlacionaba con las regiones temporales mediales y con las zonas anteriormente descritas, sobre todo el polo temporal. En cambio, el recuerdo demorado sólo correlacionaba con el hipocampo, mientras que el reconocimiento demorado correlacionaba más con la corteza perirrinal y entorrinal que con el hipocampo.

La comparación entre EA y otras demencias (frontotemporal, Huntington o Lewy) muestra que la capacidad de retener información tras una demora está más alterada en los pacientes con EA que en las otras patologías (Albert, 2011).

La afectación de la memoria en la EA en fases avanzadas es muy extensa, ya que afecta tanto a la capacidad de registro de nueva información como a la capaci-

dad de evocar o reconocer información plenamente consolidada. Coexisten la pérdida de memoria de características similares a la amnesia, causada por la afectación bitemporal y del cerebro basal anterior, y una pérdida de antiguas memorias de tipo semántico, relacionada con la degeneración neocortical (Junqué y Jurado, 2009).

La memoria semántica (relacionada con el conocimiento general del mundo, adquirida a lo largo de la vida y compartida por un mismo grupo cultural) se ha demostrado alterada en la EA usando tareas como la denominación por confrontación, el apareamiento semántico visual-verbal y la fluidez de categoría. Las preguntas sobre memoria remota (información consolidada hace años) también son de utilidad. El conocimiento subordinado aparece más alterado que el supraordinado; por ejemplo, el conocimiento de personas famosas está mucho más alterado que otras categorías de conocimiento conceptual y que la memoria autobiográfica. Mediante VBM, Joubert *et al*. (2010) encontraron que la atrofia cortical en la región del lóbulo temporal anterior así como de la corteza prefrontal inferior (regiones clave de la red de cognición semántica) se hallaba asociada a la alteración semántica en pacientes con EA.

Las medidas de atrofia y de volumen cortical se han correlacionado con el rendimiento en memoria verbal y memoria visual. En general, la pérdida de volumen de sustancia gris se asocia más al deterioro de la memoria verbal que la pérdida de volumen de sustancia blanca (Grassiot *et al*., 2009). La atrofia del hipocampo se ha asociado con déficits en la codificación y la recuperación de la memoria (Filippi y Roca, 2011). Los estudios que usan la imagen de amiloide han encontrado que el rendimiento en memoria episódica correlaciona con la acumulación de βA neocortical (Albert, 2011).

2.3.2. El lenguaje

El trastorno del lenguaje más frecuente en la EA es la anomia o dificultad para encontrar nombres. Afecta tanto a los nombres propios como a los comunes y no tiene una clara relación con la frecuencia de aparición de los mismos. En este sentido, sorprende por ejemplo, que los pacientes no recuerden el nombre de los hijos u olviden una palabra corriente. Se puede observar, también, un trastorno de la comprensión compleja que se hace difícil de detectar con la historia clínica o el examen neurológico rutinario. Para detectarlo debe recurrirse al examen neuropsicológico adecuado (usando, por ejemplo, el *Token* test, o test de fichas). El examen de lenguaje, llevado a cabo mediante test de exploración de las afasias (como el test Boston para el diagnóstico de la afasia), nos muestra las características de afasia nominal o afasia sensorial transcortical. Por evolución, el lenguaje se vuelve elíptico,

abundante en perífrasis (empleo de frases donde debería aparecer una palabra) y parafasias semánticas (substitución de una palabra por otra de significado similar). La desintegración del lenguaje puede evolucionar en distintas manifestaciones afásicas (ecolalia, palilalia) hasta derivar en una afasia global con incapacidad de emitir y comprender lenguaje alguno (Junqué y Jurado, 2009).

Algunos autores postulan que los déficits de lenguaje son el resultado de la alteración de la memoria semántica que afecta al significado de palabras, conceptos y hechos. Estos problemas se han documentado mediante tareas de fluidez de categoría, de denominación por confrontación y de juicios de similitud (Albert, 2011).

El lenguaje escrito a menudo aparece más alterado que el oral. En la escritura se observa inicialmente disortografía (pérdida de las reglas ortográficas bien consolidadas), omisiones, substituciones, perseveraciones, etc. En la lectura, inicialmente, aparecen dificultades de comprensión y más adelante omisiones, substituciones y errores espaciales (por ejemplo, saltar líneas o iniciar la lectura en la mitad de párrafo). El cálculo se pierde también en todas sus modalidades y llama la atención el desconocimiento del valor del dinero. Los pacientes no son capaces de estimar el precio relativo de los objetos. Los números pierden su valor simbólico (Junqué y Jurado, 2009).

2.3.3. Las capacidades práxicas

Las capacidades práxicas son otras de las habilidades cognitivas que se deterioran. El dibujo, aunque consista en copiar un esquema sencillo, se hace impracticable. Se observan dificultades para reproducir movimientos manuales y ejecutar espontáneamente o por imitación gestos simbólicos. El paciente es incapaz de hacer los gestos necesarios para manipular objetos comunes. Las dificultades práxicas relativas al vestirse aparecen primero para ponerse la ropa y más tarde para quitársela. Afectan sobre todo al orden de colocación de las prendas. En la vida diaria se aprecia un abandono de tareas manuales como coser, cocinar o cambiar un enchufe y finalmente la total incapacidad de llevar a cabo cualquiera de estas actividades. En estadios finales, el paciente "no sabe" cómo comer, beber o andar. Estas incapacidades práxicas unidas a los problemas de memoria pueden dar lugar a situaciones peligrosas, como dejar el gas abierto, provocar un incendio o una pequeña inundación (Junqué y Jurado, 2009). En la exploración neuropsicológica se usan la reproducción de dibujos, el subtest de Cubos de WAIS o la imitación de gestos para valorar estas habilidades.

Estudios recientes han hallado correlaciones significativas entre la tarea de copia de figuras y la reducción del volumen de sustancia gris en la corteza parietal derecha de pacientes con EA (Mandal *et al*., 2012).

2.3.4. Las capacidades gnósicas

Respecto a las capacidades perceptivas, las alteraciones visoespaciales son las primeras en aparecer. Inicialmente, el paciente se pierde en espacios poco frecuentes o situaciones inusuales. Más adelante no podrá orientarse ni en su casa, confundiendo habitaciones. Durante el curso de la enfermedad aparecen trastornos del reconocimiento de caras u objetos (agnosias visoperceptivas). Los familiares pueden encontrarse con elementos agnósicos que les resulten alarmantes, como que el paciente no reconozca a su cónyuge o a sus propios hijos. En estadios avanzados no reconocerá su propio esquema corporal de manera que el dolor puede no ser conscientemente expresado mediante lenguaje o localización gestual y expresarse como un sentimiento de sufrimiento difuso (Junqué y Jurado, 2009).

Las alteraciones de percepción visoespacial son de las más típicas junto con las de memoria. La afectación de la función visoespacial en la EA afecta profundamente la capacidad para las actividades de la vida diaria. Estudios de neuroimagen han encontrado pérdida de conectividad entre las vías dorsal y ventral con reorganización funcional de las regiones parietales mediolaterales y orbitofrontales, lo cual sugiere mecanismos compensatorios. Durante la realización de tareas de percepción de movimiento, los pacientes con EA no activaban las regiones que activaban los ancianos normales o incluso las desactivaban. Esto podría explicar la desorientación de los pacientes y los mecanismos compensatorios del inicio de la enfermedad. Estudios funcionales han encontrado implicación compensatoria de regiones cerebrales adicionales, incluyendo la vía ventral durante la ejecución de tareas visoespaciales tanto en pacientes con EA como en DCL (Mandal *et al*., 2012).

Entre las tareas de evaluación contamos con pruebas de reconocimiento de figuras (por ejemplo, las figuras superpuestas, tipo test de Poppelreuter), la identificación de la hora en un reloj, la identificación de figuras complejas, o el juicio de orientación de líneas.

También se ha descrito en el paciente afecto de EA la anosognosia o ignorancia del déficit. El paciente acostumbra a ocultar o disimular el déficit y, aunque sepa que algo le está pasando, no manifiesta unas quejas claras de deterioro, lo cual contrasta enormemente con sus errores cotidianos. El paciente no visita de forma voluntaria al especialista, sino que es la familia la que aprecia el deterioro y pide la consulta. Sus quejas subjetivas acostumbran a limitarse a la pérdida de memoria. El paciente es, sin embargo, capaz de percibir sus fracasos, y en especial, el trato o comentarios de los demás, lo que puede llevarle a padecer depresiones reactivas (Junqué y Jurado, 2009).

2.3.5. Las funciones ejecutivas

El funcionamiento ejecutivo se refiere a las habilidades cognitivas necesarias para el comportamiento complejo dirigido a un objetivo y la adaptación a los cambios o demandas ambientales. Esto incluye la capacidad para planificar y para anticipar, de manera adecuada, resultados y recursos. Los déficits en las funciones ejecutivas aparecen en tareas de razonamiento abstracto y conceptual, planificación, fluidez y organización.

Los pacientes con EA leve muestran alteraciones en las funciones ejecutivas, incluyendo pruebas que implican la coordinación de dos tareas concurrentes, así como aquellas que implican el cambio entre dimensiones de estímulos. Las disfunciones ejecutivas podrían incluso preceder a los trastornos de lenguaje y visoespaciales en muchos afectados (Albert, 2011).

El predominio de disfunción ejecutiva por encima de la alteración de memoria episódica es característico de demencia frontotemporal y demencia vascular más que de EA, aunque puede aparecer en EA de inicio precoz. La fluidez verbal, las perseveraciones en el WCST *(Wisconsin card sorting test),* la reducción de velocidad de procesamiento en el *Trail making test* y los problemas para inhibir respuestas automáticas en el test de Stroop pueden evidenciar estos problemas (Hort *et al*., 2010).

La atrofia neocortical se asocia positivamente con alteraciones de la fluidez verbal y la atrofia del giro frontal superior bilateral con la disminución del razonamiento conceptual (Grassiot *et al*., 2009).

2.3.6. Otros aspectos emocionales y conductuales

Como hemos comentado en el capítulo anterior, el término "síntomas psicológicos y conductuales de la demencia" (BPSD, *behavioral and psychological symptoms of dementia)* se usa para describir el espectro de síntomas no cognitivos de demencia (apatía, psicosis, conductas hiperactivas y afectivas). Estos trastornos se asocian con empeoramiento cognitivo y de capacidad funcional, peor calidad de vida e incremento de institucionalización (Hort *et al*., 2010).

La EA cursa con cambios de personalidad. Se pueden observar acentuaciones de las características premórbidas, pero también una tendencia a un tipo de personalidad propia de la enfermedad en detrimento de las características individuales. Los pacientes están más ansiosos, deprimidos y vulnerables. Se aprecia una mayor susceptibilidad afectiva que les puede llevar a establecer relaciones emocionalmente exageradas, muy positivas o muy negativas. El paciente puede tener un apego exagerado a un cuidador y al mismo tiempo aborrecer de forma también muy llamativa a un familiar.

La Escala conductual CERAD *(The CERAD Behavior rating scale for dementia* [BRSD]) es un instrumento estandarizado para puntuar las alteraciones conductuales en pacientes demenciados o cognitivamente alterados. Consta de una versión de 46 ítems y una corta de 17 que incluyen dominios relevantes como características depresivas, psicóticas, problemas de autorregulación, irritabilidad y agitación, apatía, agresión y labilidad emocional.

Una reciente revisión sobre la personalidad en EA (Robins Wahlin y Burne, 2011) encuentra que entre los cambios respecto a la personalidad premórbida destaca el aumento del Neuroticismo (entre 1 y 2 desviaciones estándar), el decremento en la misma magnitud de la Extraversión, seguido por la reducción modesta (menos de 1 desviación estándar) de las dimensiones de Apertura y Amabilidad. Destaca el marcado decremento de Responsabilidad (entre 2 y 3 desviaciones estándar). Las altas puntuaciones en Neuroticismo implican la susceptibilidad a problemas psicológicos como fobia social, agitación, depresión, ideas irracionales, hostilidad y tendencia al afecto negativo. En relación a la demencia, estas características se ven a menudo en las primeras fases de la EA y los pacientes tienen dificultades para enfrentarse al estrés y controlar sus impulsos. Las puntuaciones bajas en Extraversión reflejan personalidad reservada, menos asertiva y activa. Los familiares describen a los pacientes como menos activos, excitados, contentos o amorosos. Estos cambios podrían representar un patrón adaptativo ante el declive cognitivo. La baja Extraversión promueve el síntoma prevalente de apatía, que es una de las mayores quejas de los cuidadores. Las facetas de Responsabilidad son aspectos de la personalidad (competencia, orden, sentido del deber, autodisciplina, deliberación) en fuerte conexión con las funciones ejecutivas y los lóbulos frontales. La base es el autocontrol, el proceso activo de planificación, organización y ejecución de los planes. Estas facetas pueden reflejar el estatus mental en sí mismo, más que cambios de personalidad independientes de la cognición. El decremento en Responsabilidad es una característica de la EA y posiblemente tiene significación clínica. La combinación de baja responsabilidad y otros problemas como los de memoria y de función ejecutiva dan lugar al empeoramiento de las funciones interpersonales e instrumentales.

La presencia de síntomas neuropsiquiátricos como depresión, alucinaciones y delirios son frecuentes. Los síntomas de depresión ocurren comúnmente, especialmente en fases iniciales, y van asociados al fracaso en tareas cotidianas. Debe añadirse además un decremento en la actividad, un desinterés y abandono de las aficiones y una actitud cada vez más callada, que hace que los familiares confundan la pérdida intelectual con elementos depresivos. Los síndromes depresivos clásicos son, sin embargo, muy raros. Los delirios (falsas creencias que persisten a pesar de la evidencia contraria) suelen ser poco elaborados y de tipo persecuto-

rio. Los delirios más comunes son los de robo. La presencia de delirios y alucinaciones puede asociarse con conducta violenta (Junqué y Jurado, 2009).

Aunque los síntomas psicológicos y conductuales en la EA son muy comunes, y aumentan el estrés de los cuidadores, son poco comprendidos. Entre estos síntomas, la psicosis es muy importante y requiere a menudo tratamiento farmacológico. La literatura de neuroimagen ha tratado en general la psicosis como una entidad única. Sin embargo parece que las alucinaciones y los delirios, subdivididos en persecutorios y de mala identificación, pueden tener correlatos cerebrales diferentes. Los delirios se han asociado con la ruptura de la función y conectividad entre redes frontales y temporales, sobre todo en el hemisferio derecho. En cambio, las estructuras temporales mediales parecen más importantes para los delirios de identificación, que tienen una historia natural diferente a los delirios paranoides (Ismail *et al*., 2012).

El manejo de los síntomas conductuales debería comenzar por la búsqueda cuidadosa de los factores desencadenantes o exacerbantes como señales ambientales, problemas físicos (infecciones), medicación y depresión o psicosis (Hort *et al*., 2010).

Aunque los pacientes con EA realizan mal algunas tareas de cognición social, ello refleja típicamente el deterioro cognitivo general, y su funcionamiento social en la vida real está menos alterado que en las enfermedades que afectan de forma principal las estructuras frontotemporales. Por ejemplo, los fallos en la identificación de emociones faciales reflejan déficits cognitivos más que de procesamiento emocional. Algunos estudios han encontrado que en situaciones más ecológicas y realistas los pacientes reconocen las emociones igual que los controles. Hallazgos recientes de estudios sobre conectividad intrínseca sugieren que la sensibilidad a la emoción puede estar preservada o incluso potenciada por el incremento del tono de la red cerebral de saliencia *(salience network)* como resultado de la actividad disminuida de la red DMN. Los pacientes con EA y atrofia cortical posterior pueden sufrir alteraciones de la percepción visual en relación a señales emocionales, lo cual puede no afectar a su conducta social en la vida real, pero sí a su propia apreciación de calidad de vida. Los pacientes con EA toman decisiones sociales de forma similar a controles sanos y participantes con DCL, lo cual sugiere que el acceso a su conocimiento social está preservado (Shany-Ur y Rankin, 2011).

2.3.7. La exploración neuropsicológica

El CERAD se estableció en 1986 auspiciado por *National Institute on Aging* (NIA), para estandarizar los procedimientos de evaluación y diagnóstico de la EA. Se evalúan participantes de forma anual y se realizan autopsias para confirmar neuropatológicamente el diagnóstico clínico. CERAD ha desarrollado instrumentos estandariza-

dos de tipo clínico, neuropsicológico, neuropatológico, de escala de conducta y entrevistas a la familia. La evaluación neuropsicológica incluye fluidez verbal (categoría animales), Test de denominación de Boston de 15 imágenes, examen mental breve (orientación, memoria inmediata y demorada, concentración, lenguaje y praxias), memoria de lista de palabras (10 palabras impresas en 3 ensayos), praxia constructiva (copiar los dibujos de círculo, diamante, rectángulos interseccionados y cubo), recuerdo de la lista de palabras, reconocimiento de la lista de palabras (entre 10 distractores) y recuerdo de los dibujos de la praxis constructiva.

El programa de centros de EA del *National Institute on Aging* (NIA) ha diseñado recientemente una batería neuropsicológica en función, entre otros parámetros, del registro de los protocolos de exploración de 29 centros. En 28 de ellos usaban la fluidez de categorías (animales); en 26, el Test de denominación de Boston, el MMSE y los *Trail making test* (Partes A y B). En 24 centros evaluaban mediante la puntuación global de la CDR (*Clinical dementia rating scale*); en 23, mediante la fluidez verbal fonémica; en 21, con la repetición de dígitos (WAIS) y la WMS *(Weschler memory scale);* y en 19, a través del test del dibujo de un reloj. El aprendizaje de listas de palabras CERAD se usaba en 17 centros; la escala de demencia de Blessed, el subtest de cubos (WAIS) y la clave de números (WAIS), en 16; la *Neuropsychiatric inventory*, en 15; y la reproducción visual (WMS), en 14. La batería neuropsicológica CERAD se usaba en 13 centros (Weintraub *et al*., 2009). Las pruebas seleccionadas por el NIA para la batería se exponen en el cuadro 2.6.

Una de las escalas más utilizada es el ADAS *(Alzheimer's disease assessment scale),* que incluye 13 apartados: recuerdo de palabras (listas de 12 palabras); denominación de objetos y dedos; comprensión de órdenes orales; praxia constructiva (dibujos geométricos); praxia ideacional; orientación; reconocimiento de palabras; expresión del lenguaje oral; comprensión del lenguaje oral; dificultad de denominación; necesidad de recuerdo de las instrucciones de las pruebas; función ejecutiva (laberintos) y una tarea de cancelación. Esta batería ha demostrado su utilidad para detectar cambios en la gravedad de la EA, pero no resulta muy útil para propósitos diagnósticos (Hort *et al*., 2010).

La EFNS *(European Federation of the Neurological Societies)* presentó sus pautas de diagnóstico y tratamiento de la EA (Hort *et al*., 2010), que incluían la evaluación neuropsicológica, necesaria por dos motivos según la guía: para evidenciar la alteración de múltiples déficits cognitivos en el diagnóstico; y para mostrar, en estadios iniciales, los patrones típicos de alteración neuropsicológica que reflejan la localización anatómica selectiva de los diferentes tipos de demencia. Según los autores, la batería neuropsicológica debería incluir pruebas que evalúen memoria, funciones ejecutivas, lenguaje, praxias y habilidades visoespaciales. Entre las pruebas de memoria episódica más específicas para la EA se encuentran el RAVLT, *la*

CVLT (California verbal learning test) y el FCSRT *(Free and cued selective reminding test).* Para memoria semántica recomiendan la denominación de imágenes, la fluidez de categoría y la definición de imágenes y palabras.

Cuadro 2.6. Batería neuropsicológica (Alzheimer's Disease Centers' Uniform Data Set [UDS])

Dominio cognitivo	*Test*	*Puntuación máxima*
Gravedad de la demencia	MMSE	Puntuación total (30) Puntuación de orientación (10)
Atención	Dígitos directos (WMS)	Secuencia más larga (9) Número de ensayos correctos (14)
	Dígitos inversos (memoria de trabajo) (WMS)	Secuencia más larga (8) Número de ensayos correctos (12)
Velocidad de procesamiento	Clave de números (WAIS-R)	Número de ítems completados en 90 segundos
	Trail Making A	Tiempo total (150 segundos)
Funciones ejecutivas	Trail Making B	Tiempo total (300 segundos)
Memoria	Memoria lógica (WMS-R) Inmediata Demorada	Total ítems recordados (25)
Lenguaje: fluidez verbal	Nombres animales Nombres de verduras	Total ítems 1 minuto
Lenguaje: denominación	Test de denominación de Boston (30 ítems)	Total correctas (30)

Abreviaciones: MMSE, *Mini mental state examination*; WAIS-R, *Wechsler adult intelligence scale revised*; WMS, *Wechsler memory scale*; WMS-R, *Wechsler memory scale revised*.

Hay que tener en cuenta que la evaluación neuropsicológica debe hacerse de forma comprehensiva, contemplando la edad, educación y contexto cultural del paciente, así como el momento evolutivo de la enfermedad.

En el capítulo 9 trataremos las evidencias actuales sobre la rehabilitación neuropsicológica aplicada, entre otras, a la EA.

3
Deterioro cognitivo vascular

La contribución de la patología vascular al deterioro cognitivo leve y a la demencia se considera cada vez más relevante. En los últimos años se ha introducido el término de deterioro cognitivo vascular *(vascular cognitive impairment),* que incluye cualquier grado de alteración cognitiva –desde un trastorno leve a demencia– asociada con cualquier tipo de daño cerebral vascular. Los factores de riesgo vascular se han asociado a alteración cognitiva y a los dos tipos de demencia más relevantes: la enfermedad de Alzheimer (EA) y la demencia vascular (DV). Casi una de cada tres personas sufrirá un ictus o accidente vascular cerebral y/o demencia a lo largo de su vida a menos que se tomen medidas preventivas (Hachinski *et al*., 2006). La investigación y la salud pública han convertido en prioridad la mejor comprensión del papel de los factores de riesgo vascular en el inicio y progresión del deterioro cognitivo en el envejecimiento, así como la identificación de marcadores clínicos útiles para su prevención. De forma reciente, la incidencia y la mortalidad por ictus han disminuido en los países desarrollados pero se han incrementado en países con ingresos medios y bajos. El decremento en los países desarrollados es un reflejo de la mejora en las estrategias de intervención sanitaria. Sin embargo, parece que la mayor supervivencia conlleva un mayor número de supervivientes con alteración cognitiva (Sahathevan *et al*., 2012).

En el presente capítulo se expondrán los aspectos clínicos y diagnósticos del deterioro cognitivo vascular, así como los mecanismos patofisiológicos conocidos de los trastornos cerebrovasculares. El conocimiento de la patología cerebrovascular es fundamental para la comprensión de los trastornos cognitivos asociados, así como de su perfil y evolución. También se incluye una revisión de la evaluación neuropsicológica en la patología vascular.

3.1. Aspectos clínicos y diagnósticos

Se han descrito más de cien causas potenciales de deterioro cognitivo vascular, entre las que se incluyen las primariamente vasculares o de hipoperfusión, las hemorrágicas, las embólicas, las hematológicas, las tóxicas, las inflamatorias no infecciosas o autoinmunes y las causas infecciosas. El daño resultante puede destruir estructuras cognitivamente elocuentes e interrumpir redes cerebrales que sostienen distintas funciones. El deterioro cognitivo vascular es, por tanto, un trastorno heterogéneo, que puede derivar de factores de riesgo vascular como la hipertensión arterial o la diabetes. Estos factores pueden producir enfermedad de pequeño vaso, que se manifestará como infartos lacunares o como lesiones de la sustancia blanca (también llamadas hiperintensidades de la sustancia blanca o *leucoaraiosis).* Por otra parte, el deterioro cognitivo vascular también puede deberse a infartos de gran vaso, a diferentes tipos de hemorragias y a síndromes de hipoperfusión, que incluyen el paro cardíaco y la hipotensión postural. Debido a la gran heterogeneidad del deterioro cognitivo vascular, resulta también útil diferenciar entre la patología debida a enfermedad cerebrovascular clínica (sintomática o manifiesta [*overt*]) y la debida a enfermedad cerebrovascular subclínica (asintomática, silente o encubierta [*covert*]) (Black, 2011). Esta última clasificación nos permite comprender los mecanismos vasculares subyacentes a los distintos perfiles de afectación cognitiva de los pacientes con deterioro cognitivo vascular y sus pronósticos.

3.1.1. Enfermedad cerebrovascular clínica

Un ictus o accidente vascular cerebral es una alteración brusca y grave de la circulación sanguínea cerebral. Un 64% de los pacientes que sufren ictus clínicamente evidente muestra alteración cognitiva asociada. En un tercio de los mismos, los déficits son suficientemente graves como para cumplir criterios de demencia (Hachinski *et al*., 2006). Además, la alteración cognitiva está asociada a una mayor mortalidad.

Tras sufrir un ictus, un grupo sustancial de pacientes muestra mejoría cognitiva, la mayoría de los pacientes permanece estable y sólo un pequeño grupo deteriora entre el primer y el sexto mes posterior.

La probabilidad de sufrir una demencia postictus depende de varios factores: el tamaño y la localización del daño cerebral, la historia de ictus previos y la evidencia de múltiples infartos en neuroimagen, entre ellos. Respecto a la presencia de múltiples infartos corticales y subcorticales, éstos pueden ocurrir simultáneamente o de forma escalonada, y se asocian especialmente con demencia cuando los infartos

implican bilateralmente áreas corticales elocuentes. También se ha asociado a mayor edad, menor educación, presencia de factores de riesgo vascular como la diabetes y la fibrilación atrial, lesiones izquierdas y depresión concomitante.

En ocasiones, un único infarto también puede producir una DV. Las características clínicas de la demencia por infarto estratégico varían considerablemente según la localización de la lesión, pero puede presentarse una alteración cognitiva grave con un volumen de infarto muy pequeño. Estos infartos pueden localizarse tanto cortical como subcorticalmente. Con respecto a la localización estratégica, el daño en el núcleo anterior dorsomedial del tálamo es particularmente notorio porque causa demencia de inicio abrupto, especialmente si es bilateral. Otras lesiones estratégicas incluyen el giro angular, la región frontal medial y los ictus de la circulación cerebral posterior que afectan el hipocampo, también sobre todo si son bilaterales.

3.1.2. Enfermedad cerebrovascular subclínica

La contribución de la enfermedad cerebrovascular subclínica, es decir, la clínicamente silente, al declive cognitivo es un concepto emergente que está adquiriendo enorme relevancia. Se considera que esta forma insidiosa de deterioro cognitivo vascular es consecuencia de la patología de pequeño vaso encubierta. Concretamente, nos estamos refiriendo a los pequeños infartos silentes y a las lesiones de la sustancia blanca que pueden visualizarse a través de la resonancia magnética (RM). Esta patología es prevalente con la edad, tal y como revelan los estudios poblacionales de neuroimagen realizados durante los últimos quince años (Black, 2011).

A) Infartos silentes

En RM los infartos silentes se visualizan como hipointensos en T1 e hiperintensos en T2. La frecuencia de infartos silentes depende de la edad. Por ejemplo, según datos del *Framingham heart study* –estudio poblacional iniciado en 1948, con un reclutamiento inicial de 5.209 personas, que ha incluido ya a tres generaciones de participantes–, la prevalencia de infartos silentes en personas de 50 a 70 años era del 10%; en la octava década de vida ascendía al 17%; y hacia los noventa años cerca del 30% de las personas los mostraban. De hecho, los infartos silentes pueden ser diez veces más prevalentes que los ictus clínicamente evidentes, y según resultados del *Cardiovascular health study* –otro gran estudio poblacional longitudinal de 1.250 personas mayores de 65 años–, el 18% de las personas sin infartos silentes en la línea base mostraron infartos a los 5 años de seguimiento.

El hecho de que estas lesiones sean frecuentes, y que tradicionalmente se las denomine "silentes", no significa que sean benignas (Black, 2011). Según el *Rotterdam study* –estudio poblacional de más de 10.000 individuos sin historia de ictus y cognitivamente normales en la línea base–, en el seguimiento longitudinal de 1.000 personas entre 60 y 90 años estudiadas durante cuatro años, los participantes con infartos silentes tuvieron mayor declive cognitivo, doblaron el riesgo de demencia y multiplicaron por cinco el riesgo de ictus.

B) Lesiones de sustancia blanca

También debemos destacar las lesiones de la sustancia blanca, otro tipo de lesiones consideradas subclínicas, que son incluso más frecuentes que las anteriores. Estas lesiones pueden aparecer desde los 30 años de edad, aunque su prevalencia se incrementa con la edad y se ha llegado a observar en el 96% de las personas mayores de 65 años, según datos del *Cardiovascular health study*. Dichas lesiones de la sustancia blanca, también denominadas hiperintensidades de la sustancia blanca o leucoaraiosis, son hiperintensas en RM PD/T2 o en *Fluid attenuation inversion recovery* (FLAIR), y relativamente hipointensas en T1. Según su localización se pueden diferenciar las lesiones periventriculares de las localizadas en la sustancia blanca profunda. La contribución relativa al declive cognitivo de las lesiones periventriculares de la sustancia blanca y de las de sustancia blanca profunda aún no está claramente establecida.

Esta patología de pequeño vaso está también emergiendo como un marcador de mal pronóstico. Un metaanálisis reciente sobre el valor pronóstico de las lesiones de la sustancia blanca en la RM concluía que estas lesiones estaban asociadas a un mayor riesgo de ictus, demencia y muerte, y a un declive cognitivo más rápido (Debette y Markus, 2010).

3.1.3. Criterios diagnósticos

A lo largo de los años se ha modificado sustancialmente el concepto de demencia. En efecto, hasta la década de los 60, la mayoría de los pacientes con demencia recibían el diagnóstico de hipoperfusión cerebral debida a aterosclerosis. Durante la siguiente década, varios estudios mostraron que ictus grandes y pequeños (y no la hipoperfusión crónica) eran la causa de deterioro cognitivo en pacientes con enfermedad cerebrovascular. Estos resultados condujeron al concepto de demencia multiinfarto. Al mismo tiempo, como consecuencia de avances científicos, sociales y políticos, a finales de los 60 y durante los años 70, la EA fue progresivamente diagnosticándose cada

vez más hasta llegar a considerarse la causa más frecuente de demencia. La demencia multiinfarto y la EA se conceptualizaron como dos entidades distintas. En este contexto, Hachinski y colaboradores desarrollaron la Escala isquémica para diferenciar clínicamente la demencia multiinfarto de la degenerativa. En la siguiente década, varios estudios hallaron que otras lesiones cerebrovasculares, además de los infartos múltiples, podían producir deterioro cognitivo y demencia, por lo que se acuñó el término más general de DV. Desde los años 80, varios grupos han propuesto distintos criterios diagnósticos para la DV (Merino y Hachinski, 2009).

Los criterios diagnósticos más utilizados hasta la actualidad en investigación han sido los de *Neuroepidemiology Branch of the National Institute of Neurological Disorders y Stroke-Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences* (NINDS-AIREN) (Roman *et al*., 1993) y los de *State of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers* (Chui *et al*., 1992). Más recientemente también se han propuesto criterios de investigación para DV de tipo subcortical (Erkinjuntti *et al*., 2000) (ver cuadro 3.1).

El *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (DSM-IV-TR) y el *International classification of diseases* (ICD) también proporcionan criterios de DV, pero se han empleado sobre todo con propósitos administrativos y de seguimiento. En ciertos casos, estos criterios resultan poco precisos (Gorekick *et al*., 2011).

Cuadro 3.1. Criterios diagnósticos de demencia vascular más empleados

Diagnóstico	*Entidad o grupo*
Demencia vascular	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)
Demencia vascular	International Classification of Diseases (ICD)
Demencia vascular (criterio de investigación)	NINDS-AIREN (Roman *et al*., 1993)
Demencia vascular isquémica (criterio de investigación)	State of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers (Chui *et al*., 1992)
Demencia vascular subcortical (criterio de investigación)	Erkinjuntti *et al*. (2000)

Abreviaciones: NINDS-AIREN, *National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences.*

Los criterios diagnósticos utilizados tienen varias limitaciones. En primer lugar, identifican a los pacientes en estadios avanzados de la enfermedad, en fase de demencia, y paradójicamente, aunque excluyen a los pacientes con demencias neurodegenerativas, están basados en el paradigma de la EA, en el que la pérdida de memoria se considera la característica clínica principal. Algunos incluyen criterios de neuroimagen, pero a causa de la relación temporal requerida con el ictus identifican predominantemente pacientes con demencia postictus (Merino y Hachinski, 2009). Además, la presencia de diferencias respecto a la definición de alteración cognitiva, de las distintas causas vasculares, y de los cambios cerebrales asociados con el declive cognitivo ha producido criterios diagnósticos no intercambiables, que identifican a pacientes distintos. Por ejemplo, algunos autores consideran que un infarto estratégicamente situado puede producir demencia, otros requieren la evidencia de dos o más ictus isquémicos acompañados de alteración funcional, mientras que el requisito de alteración de memoria se considera imprescindible según otros criterios. Consecuentemente, los estudios de prevalencia, de características clínicas y de curso evolutivo y de neuroimagen han sido inconsistentes, lo cual ha limitado el avance en este campo (O'Brien *et al*., 2003).

Es difícil, por tanto, proporcionar conclusiones acerca de la frecuencia y distribución de la DV. El *Canadian study of health and aging* sugirió que para las personas mayores de 65 años, la DV causaba el 19% de los casos de demencia. Otros estudios epidemiológicos sugieren que la DV es la segunda causa de demencia después de la EA. De forma similar a la EA, la DV se incrementa con la edad, lo cual la convierte en un problema de salud relevante.

En los últimos años se ha enfatizado la detección de individuos en los primeros estadios de la DV, cuando aún pueden prevenirse nuevas lesiones o evitarse un mayor declive cognitivo. Hachinski y colaboradores propusieron el concepto de deterioro cognitivo vascular que, como se ha indicado previamente, engloba un grupo heterogéneo de condiciones e incluye alteración cognitiva de cualquier gravedad, con o sin demencia, así como patología mixta vascular y neurodegenerativa (Merino y Hachinski, 2009). El término deterioro cognitivo vascular ha sido muy bien acogido y está siendo ampliamente utilizado en la actualidad.

Recientemente, la *American Heart Association,* conjuntamente con la *American Stroke Association* (Gorelick *et al*., 2011), han proporcionado una aproximación práctica a la clasificación del deterioro cognitivo vascular (ver cuadro 3.2). Los autores además han recomendado que cualquier criterio diagnóstico asociado con la patología vascular debería basarse en dos factores: a) la demostración de la presencia de un trastorno cognitivo a través de la exploración neuropsicológica y b) la historia de un ictus clínico o presencia de enfermedad vascular demostrada por neuroimagen que vincule el trastorno cognitivo y la enfermedad vascular.

Cuadro 3.2. Deterioro cognitivo vascular

- El término deterioro cognitivo vascular caracteriza cualquier déficit cognitivo, desde alteración cognitiva leve a demencia de causa vascular.
- Deben excluirse pacientes con diagnóstico activo de abuso o dependencia de drogas o alcohol.
- Tampoco puede usarse en pacientes con síndrome confusional.
- Demencia
  - El diagnóstico debe basarse en una pérdida de la función cognitiva en más de un dominio cognitivo que afecte las actividades de la vida diaria.
  - El diagnóstico debe basarse en test cognitivos y deben valorarse un mínimo de cuatro dominios: ejecutivo/atención, memoria, lenguaje y funciones visoespaciales
- Deterioro cognitivo leve
  - Incluye los cuatro subtipos de deterioro cognitivo leve propuestos: amnésico, amnésico de dominio múltiple, no amnésico de dominio único, no amnésico de dominio múltiple
  - La clasificación debe basarse en la evaluación cognitiva de un mínimo de cuatro dominios: ejecutivo/atención, memoria, lenguaje y funciones visoespaciales. Debe haber declive cognitivo y alteración en al menos un dominio
  - Las actividades de la vida diaria deben ser normales o levemente alteradas
- Probable demencia vascular / Probable deterioro cognitivo vascular leve
  - Alteración cognitiva y evidencia en neuroimagen de enfermedad cerebrovascular
    - Relación temporal clara entre el suceso vascular y el inicio de los déficits cognitivos
    - Relación clara entre la gravedad y patrón de alteración cognitiva y la presencia de patología cerebrovascular difusa, subcortical
  - No hay historia de déficits gradualmente progresivos antes o después del ictus que sugieran la presencia de un trastorno neurodegenerativo no cerebrovascular.

- Posible demencia vascular / Posible deterioro cognitivo vascular leve
  - Hay alteración cognitiva y evidencia de neuroimagen pero:
    - No hay una relación clara entre la enfermedad vascular y la alteración cognitiva.
    - La información para el diagnóstico de demencia vascular es insuficiente.
    - La gravedad de la afasia impide una evaluación cognitiva adecuada. No obstante, en casos en los que haya evidencia de normalidad cognitiva antes del ictus que causó la afasia podría considerarse de probable demencia vascular
    - Hay evidencia de otras enfermedades degenerativas que también pueden afectar la cognición
- Deterioro cognitivo vascular leve inestable
  - Sujetos con el diagnóstico de posible deterioro cognitivo vascular leve cuyos síntomas revierten.

3.2. Neuropatología y neuroimagen

Como se ha indicado, el deterioro cognitivo vascular es un trastorno multifactorial relacionado con una amplia variedad de lesiones y causas, por lo que no es esperable que exista un perfil patológico único, sino heterogéneo. La definición de los sustratos patológicos del deterioro cognitivo vascular se complica aún más por la coexistencia de otras patologías como la EA.

La mayoría de los estudios patológicos de cerebros de personas mayores hallan cambios vasculares significativos, de forma aislada o en asociación a otros procesos neurodegenerativos como la EA o la demencia por cuerpos de Lewy (Deramecourt *et al*., 2012). También se ha hallado, como es esperable, una mayor prevalencia de patología vascular cerebral en personas con ictus, diabetes mellitus, angina (con demencia comórbida) e hipertensión.

A pesar de los considerables esfuerzos dedicados, aún no se ha definido un criterio neuropatológico consensuado para el deterioro cognitivo vascular. El diagnóstico post mórtem de deterioro cognitivo vascular recae mayoritariamente en la identificación de lesiones cerebrovasculares significativas en ausencia de otros

cambios que puedan explicar el deterioro cognitivo. En los casos de demencias mixtas, los neuropatólogos deben además identificar el umbral a partir del cual se consideran significativas las lesiones cerebrovasculares. Debemos destacar la alta frecuencia y heterogeneidad de lesiones vasculares cerebrales halladas en pacientes con demencia.

En los siguientes apartados se describen los principales trastornos de los vasos sanguíneos y su relación con las lesiones vasculares más frecuentemente asociadas a DV. El conocimiento de las distintas patologías y lesiones vasculares implicadas nos permitirá entender los mecanismos que subyacen a las alteraciones cognitivas en la patología vascular y su clasificación.

3.2.1. Patología de vasos sanguíneos

Los trastornos de los vasos más frecuentemente asociados a DV son la aterosclerosis de las arterias cerebrales, la enfermedad de pequeño vaso y la angiopatía cerebral amiloidea. Estos trastornos de los vasos ocurren frecuentemente en los cerebros de personas mayores y se vuelven más prevalentes y graves a medida que se incrementa la edad (Thal *et al*., 2012) (ver cuadro 3.3).

Cuadro 3.3. Trastornos de los vasos y lesiones vasculares más frecuentemente asociadas a demencia vascular

- Aterosclerosis
- Enfermedad de pequeño vaso
  - Arteriosclerosis/aterosclerosis
  - Lipohialinosis
  - Arteriolosclerosis
- Angiopatía cerebral amiloidea

A) Aterosclerosis

La aterosclerosis es un trastorno de las arterias de medio y gran tamaño que causa un endurecimiento progresivo de la pared del vaso. La lesión patológica básica la constituye la placa ateromatosa. Se caracteriza por la proliferación y el depósito de lípidos y proteínas en la pared del vaso. Este proceso ocasiona la calcificación de las placas ateroscleróticas y la degeneración progresiva y fibrosis de la pared del vaso. La ruptura de la placa frecuentemente induce una trombosis local (formación de un coágulo de sangre que permanece fijo en la pared del vaso) que puede bloquear el flujo sanguíneo y causar grandes infartos. Además, el trombo puede desprenderse ocasionando un émbolo (coágulo que puede trasladarse a través de los vasos sanguíneos y quedar atrapado en el vaso). El embolismo del trombo aterogénico puede conducir a una amplia variedad de infartos o zonas de necrosis.

B) Enfermedad de pequeño vaso

La patología de pequeño vaso comprende arteriosclerosis/aterosclerosis, lipohialinosis y arteriolosclerosis. a) La arteriosclerosis/aterosclerosis en pequeñas arterias (de diámetro entre 200 y 800 µm) es similar a la aterosclerosis de gran vaso pero con la diferencia de que no se observan calcificaciones. b) La lipohialinosis se produce en arterias de entre 40 y 300 µm de diámetro. Se caracteriza por la presencia de áreas asimétricas de fibrosis, hialinosis (acumulación en los espacios intersticiales, entre célula y célula, de un material hialino, es decir, de una sustancia homogénea, carente de estructura y de aspecto vítreo) y por la acumulación de lípidos y proteínas. c) La arteriolosclerosis consiste en un engrosamiento concéntrico hialino de la pared del vaso con estenosis en arteriolas de un calibre de 40 a 150 µm (Thal *et al*., 2012).

La patología de pequeño vaso puede producir infartos lacunares, microinfartos (más pequeños que los infartos lacunares), hemorragias y microhemorragias. La patología de pequeño vaso afecta inicialmente las arterias de los ganglios basales y después se extiende a la sustancia blanca periférica y arterias leptomeníngeas, así como a los vasos talámicos y de la sustancia blanca cerebelar. Finalmente, las arterias del tronco también exhiben patología de pequeño vaso. Por el contrario, los vasos corticales no suelen verse implicados.

La hipertensión y la diabetes mellitus son los principales factores relacionados con la patología de pequeño vaso. Otras causas menos frecuentes incluyen vasculitis del sistema nervioso central, el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos y enfermedades congénitas como la arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (comúnmente conocida por sus siglas en inglés CADASIL) y el síndrome de Sneddon.

C) Angiopatía cerebral amiloidea

La angiopatía cerebral amiloidea se caracteriza por la acumulación de proteína β amiloide en la pared de los vasos. Se trata de una vasculopatía relacionada con la edad, fuertemente asociada con la EA, puesto que la mayoría de los pacientes con EA tiene algún grado de angiopatía amiloidea.

La angiopatía cerebral amiloidea puede aumentar la susceptibilidad a la rotura del vaso y hemorragia, microhemorragias, oclusión capilar y alteración de flujo sanguíneo, así como microinfartos. En una primera fase implica con frecuencia las arterias leptomeníngeas y las neocorticales, en vasos y/o capilares. En la segunda fase se afectan vasos de regiones alocorticales (hipocampo, córtex entorrinal, giro cingulado y amígdala), el hipotálamo y el cerebelo. En la tercera y última fase podría afectar vasos de los ganglios basales, tálamo, tronco cerebral inferior y sustancia blanca (Thal *et al*., 2012). Por ello, la localización lobar de los microsangrados cerebrales se relaciona usualmente con la angiopatía amiloidea en la EA (asumiendo que se han descartado malformaciones vasculares), mientras que los microsangrados en los núcleos profundos o el tronco se considera más típica de la etiología hipertensiva.

3.2.2. Tipos de lesiones vasculares

Los tres tipos de trastornos de vasos principales señalados anteriormente pueden causar distintos tipos de lesiones vasculares. Las lesiones vasculares más frecuentes en los cerebros de personas mayores son los infartos cerebrales, las lesiones de sustancia blanca y las hemorragias (Thal *et al*., 2012) (ver cuadro 3.4).

Cuadro 3.4. Lesiones vasculares más frecuentemente asociadas a demencia vascular

- Infartos cerebrales
  - Infartos según tamaño: grandes, lacunares y microinfartos
  - Infartos isquémicos y hemorrágicos
- Lesiones de sustancia blanca
- Hemorragias

A) Infartos cerebrales

Los infartos cerebrales son áreas de necrosis del parénquima cerebral causadas por un flujo cerebral insuficiente. La prevalencia aumenta con la edad hasta los 90 años. Aunque no hay un consenso firme establecido, los infartos se clasifican según su tamaño en grandes (>0,5-1,5 cm^3 de volumen o 1 cm de diámetro), infartos lacunares (0,5-1,5 cm^3 de volumen o 0,5-1cm de diámetro) y microinfartos (<0,5 cm de diámetro) (Thal *et al*., 2012). Los grandes infartos pueden ser causados por oclusión trombótica o embólica. Los infartos lacunares son causados tanto por oclusión en el contexto de patología de pequeño vaso (arteriosclerosis/aterosclerosis, lipohialinosis y arteriolosclerosis) como por sucesos embólicos. Los infartos lacunares están localizados frecuentemente en el núcleo caudado, globo pálido, tálamo, cápsula interna, corona radiata y sustancia blanca frontal. Los microinfartos de sustancia blanca suelen relacionarse con enfermedad de pequeño vaso y los microinfartos corticales se han asociado con la angiopatía cerebral amiloidea, aunque también pueden ser causados por embolismos de origen trombótico. Se ha señalado que la hipoperfusión es otra posible causa para los microinfartos en territorios frontera; es decir, entre dos territorios arteriales. Por otro lado, no se ha demostrado que la trombosis vaya asociada a lesiones ateroscleróticas cause infartos lacunares ni microinfartos.

Los infartos cerebrales también pueden clasificarse en isquémicos y hemorrágicos. Los infartos isquémicos son los causados por oclusión de vaso en ausencia de flujo colateral, restante o reperfusión. En cambio, los infartos hemorrágicos ocurren después de una reperfusión en una área infartada isquémica en el estado de necrosis, o cuando el flujo restante o colateral causa hemorragia en el área dañada (Thal *et al*., 2012).

B) Lesiones de sustancia blanca

Las lesiones de la sustancia blanca representan cambios no necróticos en la sustancia blanca que se caracterizan por desmielinización, pérdida axonal, astrogliosis y activación de la microglía. Estos cambios ocurren en la sustancia blanca profunda y fibras U. Las lesiones de la sustancia blanca se asocian a patología de pequeño vaso. Las lesiones de la sustancia blanca típicas incluyen lesiones extensas periventriculares y profundas que afectan especialmente el brazo anterior de la cápsula interna, la corona radiata anterior y el centro semioval anterior (Thal *et al*., 2012).

La presencia de lesiones de la sustancia blanca en la RM suele ocurrir en el contexto de factores de riesgo reconocidos, aunque también se han asociado con otros factores de riesgo, como el estrés oxidativo. No obstante, también se ha indicado que las lesiones de la sustancia blanca pueden tener orígenes tanto vasculares como no vasculares (O'Brien *et al*., 2003).

Se han propuesto varias etiologías para explicar la progresiva desmielinización que ocurre en el deterioro cognitivo vascular. Entre los posibles mecanismos implicados está la hipoperfusión y la inflamación. También se ha postulado la alteración de la barrera hematoencefálica con filtración de componentes de serum en la sustancia blanca, pero los sustratos de la sangre que conducirían al daño aún no se han identificado (Rosenberg, 2009).

C) Hemorragia cerebral

La hemorragia cerebral se caracteriza por la extravasación de sangre en el parénquima a causa de la rotura de la pared del vaso. Las hemorragias grandes pueden desplazar el tejido cerebral y ser fatales cuando se destruyen áreas vitales o cuando la hemorragia se acompaña de edema, que subsecuentemente conduce a incremento de la presión arterial y a herniación transtentorial (ver figura 3.1). La causa más frecuente de hemorragia en la enfermedad de pequeño vaso es la hipertensión arterial. Las hemorragias debidas a angiopatía cerebral amiloidea representan la segunda causa más frecuente de hemorragia cerebral en personas de la tercera edad y muestran un patrón lobar. Los aneurismas y malformaciones vasculares son menos frecuentes en el cerebro de personas mayores. Las microhemorragias son extravasaciones de sangre en el espacio perivascular o de Virchow-Robin, que no dañan otro tejido y usualmente miden menos de 10 mm de diámetro (Thal *et al*., 2012).

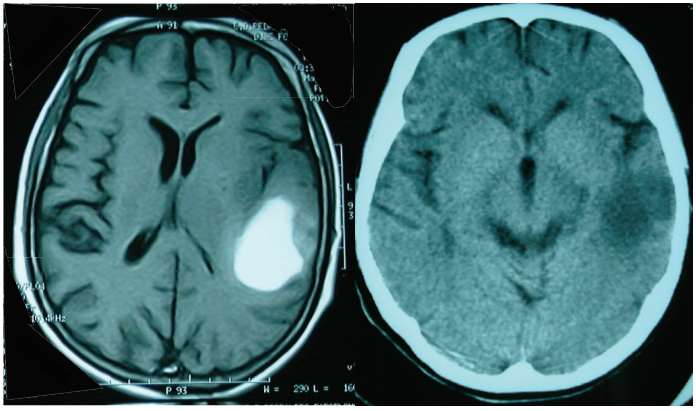

Figura 3.1. Paciente de 51 años de edad con hemorragia cerebral en fase aguda (resonancia magnética T1) y crónica (tomografía computarizada).

3.2.3. Tipos de deterioro cognitivo vascular según la patología vascular subyacente

La relación entre la patofisiología y la alteración cognitiva es compleja. Los factores de riesgo vascular contribuyen a los cambios en los vasos sanguíneos, los cuales causan la patología estructural pero también pueden producir alteración hemodinámica. Aunque la patología estructural es importante para el desarrollo del deterioro cognitivo vascular, hay evidencia de que la alteración hemodinámica cerebral, como la hipoperfusión o la reactividad vasomotora alterada, puede también causar alteración cognitiva. La enfermedad oclusiva carotidea, incluso en ausencia de infarto, o la patología cardíaca pueden comprometer la hemodinámica global, causar hipoperfusión cerebral global y afectar al funcionamiento cognitivo. Los factores de riesgo vascular, como la hipertensión y la diabetes, pueden también alterar el funcionamiento hemodinámico de la microvasculatura cerebral.

En función de la patología vascular subyacente, O'Brien *et al*. (2003) describieron varios subtipos clínicamente identificables de deterioro cognitivo vascular (ver cuadro 3.5). Según dicha clasificación, el deterioro cognitivo vascular leve incluye la enfermedad vascular subcortical isquémica sin demencia. Por otro lado, los autores también identifican distintos subtipos de DV cuya base neuropatológica comprende infartos múltiples (demencia multiinfarto o cortical), lesiones isquémicas subcorticales de pequeño vaso que incluyen infartos lacunares y lesiones isquémicas de sustancia blanca (demencia vascular subcortical isquémica), infartos estratégicos aislados (demencia por infarto estratégico), hipoperfusión (demencia por hipoperfusión), hemorragia (demencia por hemorragia) y arteriopatías específicas (demencia causada por arteriopatías específicas) como CADASIL. También diferencian la demencia postictus que se desarrolla en un tercio de los pacientes en el período de un año después de un ictus. La demencia postictus, de patología heterogénea, según los autores, puede ser consecuencia de distintas causas vasculares y cambios cerebrales, así como de patología degenerativa. Finalmente, también describen la demencia mixta EA y vascular, que comparten mecanismos patogénicos comunes, aunque la naturaleza de estas interrelaciones y la relativa contribución de la patología vascular y degenerativa en tales casos mixtos requieren mayor estudio.

Cuadro 3.5. Clasificación de deterioro cognitivo vascular

- Demencia vascular
- Demencia multiinfarto (demencia cortical vascular)
  - Demencia vascular subcortical isquémica
  - Demencia por infarto estratégico
  - Demencia por hipoperfusión
  - Demencia hemorrágica
  - Demencia causada por arteriopatías específicas
- Demencia postictus
- Demencia mixta enfermedad de Alzheimer y vascular

Se considera que el tamaño de los vasos sanguíneos y el origen de la oclusión vascular son factores críticos en la definición de los subtipos de DV. La demencia multiinfarto está causada por patología de gran vaso, mientras que la DV subcortical isquémica, la más frecuente, se produciría por cambios de pequeño vaso. Otros factores que pueden definir el subtipo y grado de alteración patológica y, por tanto, los efectos de la patología vascular en la alteración cognitiva incluyen el número, el tamaño, la localización anatómica y la lateralidad de la lesión, así como la edad del paciente (Kalaria *et al*., 2004) (ver cuadro 3.6).

Cuadro 3.6. Variables clave para definir la patología de la demencia vascular

- Infarto isquémico o hemorrágico
- Presencia de lagunas e infartos lacunares: *état lacunaire* (sustancia gris) y *état crible* (sustancia blanca)
- Localización de los infartos: corteza, sustancia blanca, ganglios basales, tronco cerebral (protuberancia), cerebelo
- Circulación implicada: territorios arteriales: anterior, medio o posterior
- Lateralidad: derecha o izquierda anterior y posterior
- Tamaño y número de infartos. Dimensiones: 0-4 (infartos pequeños o microinfartos), 5-15, 16-30, 31-50 y más de 50 mm

- Presencia y localización de patología de pequeño vaso: lipohialinosis, necrosis fibroide, angiopatía cerebral amiloidea
- Lesiones de sustancia blanca: rarefacción o infarto incompleto
- Grado de gliosis: leve, moderado y grave
- Presencia de patología de enfermedad de Alzheimer (incluyendo ovillos neurofibrilares y placas neuríticas)
- Presencia de esclerosis hipocámpica

3.2.4. Coexistencia de factores vasculares y neurodegenerativos en la patogénesis de demencia. Demencia mixta EA y vascular

En las personas mayores coexiste con frecuencia la patología vascular y la EA. Los casos de patología mixta pueden representar hasta la mitad de todos los casos de demencia. Se han hallado infartos y lesiones de la sustancia blanca en el 60 y 90% respectivamente de los cerebros de pacientes con EA, así como placas amiloides y ovillos neurofibrilares en más de un tercio de pacientes diagnosticados de DV. Ambas patologías comparten factores de riesgo vascular comunes como edad, diabetes mellitus, hipertensión, hipercolesterolemia, ictus previos, inflamación, enfermedad aterosclerótica y fibrilación atrial. Estudios clínico-patológicos sugieren que las lesiones vasculares agravan los efectos perjudiciales de la patología de la EA reduciendo el umbral para la demencia y acelerando el declive cognitivo. En el *Nun Study* –estudio en el que realizaron un seguimiento longitudinal de 102 monjas de entre 76 y 100 años de edad– encontraron que se necesitaba menos patología de EA para la expresión clínica de la demencia si los infartos también estaban presentes en la autopsia. De las 61 hermanas que presentaban los criterios patológicos de EA, solo el 44% cumplían criterios de demencia en vida. No obstante, si también tenían infartos subcorticales, el 88% había presentado demencia. Así pues, la presencia de ictus de pequeño vaso incrementaba 20 veces el riesgo de demencia. Por tanto, el factor que diferenciaba la presencia de demencia era la ocurrencia de pequeños infartos lacunares que habían sido clínicamente silentes.

Estos resultados se han replicado en otros estudios patológicos, como el *British population autopsy study,* que ha mostrado que la patología mixta de EA y DV podría ser el sustrato más común en la demencia. Las neuropatologías mixtas incluyen degeneración vascular, daño de pequeño vaso, hemorragia e infartos embólicos, que al ser muy prevalentes en el envejecimiento, hacen la EA "pura" bastante infrecuente en personas entre los 80 y 90 años. Algunos investigadores

incluso sugieren que la EA esporádica de inicio tardío podría conceptualizarse mejor como una vasculopatía.

La patología y los factores de riesgo vasculares tienen un rol no únicamente en la expresión clínica sino también en el desarrollo de la patología de Alzheimer. Por ejemplo, los factores de riesgo vascular y la EA alteran la estructura y función de los vasos cerebrales y células asociadas (colectivamente denominadas unidad neurovascular) a través del estrés oxidativo y la inflamación. El daño en la unidad cerebrovascular altera la regulación del flujo cerebral, agota las reservas vasculares, interrumpe la barrera hematoencefálica y reduce el potencial de recuperación cerebral, efectos que amplifican la disfunción cerebral y el daño producido por la isquemia y la neurodegeneración coexistente. La isquemia promueve además la acumulación de β amiloide (βA) reduciendo la eliminación vascular de este péptido e incrementando su producción. Este incremento de βA en el cerebro favorece la formación de placas amiloideas y angiopatía cerebral amiloidea (Iadecola, 2010). Por otro lado, la disfunción cerebrovascular inducida por la βA podría amenazar la perfusión cerebral, incrementando la propensión al daño isquémico. Además, la EA a su vez, a través del depósito de βA en los capilares y arteriolas, puede ser la causa no sólo de patología vascular oclusiva sino también de micro y macrohemorragias y, como parte de este círculo vicioso, el daño isquémico y hemorrágico puede exacerbar el desarrollo y expresión clínica de la EA.

Por tanto, se considera que la insuficiencia vascular promueve los cambios neurodegenerativos y viceversa. Las lesiones vasculares afectan el funcionamiento cognitivo bien directamente, por la lesión de las vías neuronales implicadas en las funciones cognitivas, o bien empeorando el impacto de la patología de EA. Considerando que los factores de riesgo vascular modificables pueden controlarse, las aproximaciones para tratar la demencia deberían basarse también en estrategias para preservar la salud cerebrovascular. Incluso determinadas modificaciones del estilo de vida y el control de los factores de riesgo pueden ser pasos valiosos iniciales para mitigar los primeros estadios del declive cognitivo asociado a ambas patologías, la EA y el deterioro cognitivo vascular (Iadecola, 2010).

Por otra parte, es importante considerar que la demencia mixta no debería conceptualizarse como una entidad que deba cumplir a la vez criterios de EA y de DV. Es concebible que cambios propios de la EA, incluso sin ser suficientes para cumplir los criterios histológicos de EA, puedan sumarse a los cambios vasculares para producir alteración cognitiva clínicamente significativa, y viceversa, un ictus es más probable que cause demencia en personas con cambios subclínicos de EA.

3.2.5. Factores de riesgo vascular

Los factores de riesgo vascular son aquellos que se asocian a una mayor probabilidad de sufrir una enfermedad cardiovascular. El envejecimiento comporta un incremento de dichos factores. Asimismo, los genes y los estilos de vida pueden favorecer su aparición. Los factores de riesgo vascular incrementan la formación de placa ateromatosa en la capa íntima de las arterias, lo cual puede conducir a una isquemia crónica o aguda por el estrechamiento o estenosis de la luz del vaso. La excepción es la fibrilación atrial, un factor de riesgo vascular que causa isquemia a través de émbolos cardíacos. Los factores de riesgo vascular pueden categorizarse como no modificables y modificables. Los factores de riesgo no modificables incluyen edad, sexo y etnia; mientras que los factores de riesgo modificables son la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, los trastornos del metabolismo de lípidos, el hábito tabáquico y la fibrilación atrial (Sahathevan *et al*., 2012) (ver cuadro 3.7).

Cuadro 3.7. Factores de riesgo vascular

No modificables	*Modificables*
• Edad	• Hipertensión arterial
• Sexo	• Diabetes mellitus
• Etnia	• Trastornos del metabolismo de lípidos
	• Hábito tabáquico
	• Fibrilación atrial

Las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo se consideran predictoras de ictus y de DV, y más recientemente también se ha reconocido su relación con la EA. Debido a que muchos de los factores de riesgo vascular pueden modificarse, en las últimas décadas ha aumentado de forma muy considerable el interés en su estudio y su relación con el declive cognitivo, la demencia y la neuroimagen. Distintos estudios poblacionales realizados durante los últimos años han documentado la relación entre los factores de riesgo vascular y el deterioro cognitivo previo a un ictus o demencia. Los factores de riesgo vascular impactan negativamente en el cerebro y en el funcionamiento cognitivo antes de que la patología vascular se manifieste clínicamente. Recientes estudios

de neuroimagen concluyen que la magnitud de la alteración cognitiva en pacientes con factores de riesgo vascular está asociada con cambios neuropatológicos en relación al daño vascular. Por ejemplo, resultados recientes del *Framingham heart study,* en una muestra de 1.352 participantes sin demencia, hallaron que la hipertensión, la diabetes, el tabaco y la obesidad estaban relacionados con un incremento en la progresión del daño vascular cerebral, atrofia global e hipocampal y declive en funciones ejecutivas una década después. Colectivamente, dichos resultados sugieren que los factores de riesgo vascular pueden asociarse con cambios cognitivos y neuropatológicos en ausencia de ictus o demencia.

A) Hipertensión arterial

La hipertensión arterial es el factor de riesgo vascular modificable más frecuente. Se considera además un factor de riesgo para el desarrollo de demencia. Hay estudios transversales y longitudinales excelentes que han explorado la relación entre demencia, EA y deterioro cognitivo vascular e hipertensión arterial, como el *Honolulu-Asia aging study*, el *Rotterdam study*, o el *Gothenburg study*. Estos estudios hallan que la hipertensión no tratada está asociada con demencia. No obstante, en personas mayores de 85 años se ha hallado una relación inversa entre la presión arterial y la incidencia de demencia. De hecho, la presión arterial baja parece estar asociada a demencia a estas edades (Sahathevan *et al*., 2012). La cuestión de si la hipotensión es la causa de la demencia o si la demencia causa la hipoperfusión aún está por determinar.

Por otro lado, también hay evidencias que asocian la hipertensión con anomalías de neuroimagen y cambios histopatológicos asociados con demencia.

La reducción de la incidencia de demencia debida al tratamiento de la presión arterial también se ha analizado en estudios poblacionales e incluso en ensayos clínicos aleatorizados, pero es controvertida. Aunque algunos estudios hallaron que la incidencia de demencia se reducía en los pacientes tratados, otros ensayos obtuvieron resultados negativos, y en un reciente metaanálisis, la reducción de la hipertensión arterial no mostró ningún beneficio en la disminución del riesgo de demencia (Sahathevan *et al*., 2012).

B) Diabetes mellitus

La diabetes mellitus es el trastorno metabólico más común. El riesgo de desarrollar demencia mellitus está ligado a predisposición genética, obesidad y factores ambientales y se incrementa con la edad.

La diabetes puede afectar la función cognitiva independientemente de su rol como factor de riesgo vascular. Como causas potenciales, se han sugerido el estrés metabólico causado por los estados de hiperglicemia e hipoglicemia y el efecto de la hiperinsulinemia (Sahathevan *et al*., 2012).

Datos del *Rotterdam study* y del *Honolulu-Asia aging study* sugieren que la diabetes mellitus incrementa el riesgo de EA, de deterioro cognitivo vascular y de demencia mixta. No obstante, otros estudios no han encontrado relación entre EA y diabetes mellitus y tampoco parecer haber evidencia de que el control glicémico tenga un papel relevante en la prevención de la demencia (Sahathevan *et al*., 2012).

Existe también evidencia histopatológica que asocia la diabetes mellitus con la demencia. Según resultados del *Honolulu-Asia aging study*, los pacientes diabéticos tienen más angiopatía cerebral amiloidea, placas neuríticas y ovillos neurofibrilares, así como una mayor atrofia hipocámpica. En la cohorte de más de 1.812 sujetos pertenecientes al *Atherosclerosis risk in communities Study* hallaron que la diabetes mellitus estaba relacionada con el aumento del tamaño ventricular.

C) Trastorno del metabolismo de lípidos

Los trastornos del metabolismo de lípidos son diversos y pueden categorizarse de acuerdo con el fenotipo clínico, el tipo de lípido o lipoproteína elevado y los patrones de heredabilidad. El papel de los lípidos en el incremento de demencia es controvertido. Los niveles elevados de colesterol son un factor de riesgo conocido para la formación de la placa aterosclerótica; no obstante, no está claro el mecanismo por el cual estos niveles elevados de colesterol pueden conducir a la demencia (Sahathevan *et al*., 2012).

Según algunos estudios longitudinales a largo plazo, los niveles de colesterol excesivos en personas de mediana edad se asocian a un mayor riesgo de EA y de deterioro cognitivo vascular. El decremento de los niveles de colesterol en la EA es un dato conocido pero no está claro si forma parte del proceso de la enfermedad o refleja un peor estado nutricional de los pacientes. Otros estudios no han hallado asociación entre colesterol elevado y riesgo de desarrollar EA (Sahathevan *et al*., 2012).

D) Hábito tabáquico

En la década de los 90 se sugirió una relación inversa entre tabaquismo y EA. Posteriormente, se argumentó que la influencia negativa como factor de

riesgo vascular y su impacto en el ictus y en el deterioro cognitivo vascular era superior al putativo factor protector para la EA. Desde entonces se han realizado diversos estudios que han mostrado que fumar incrementa el riesgo tanto de EA como de deterioro cognitivo vascular. No hay ningún estudio a largo plazo acerca de los efectos del cese de fumar en la cognición (Sahathevan *et al*., 2012).

E) Fibrilación atrial

La fibrilación atrial es una arritmia común asociada con degeneración isquémica o senil de la conducción cardíaca y con hipertensión. La fibrilación atrial crónica se ha asociado a una mayor incidencia de ictus, fallo cardíaco e incremento de la mortalidad y morbilidad independientemente de estas condiciones (Sahathevan *et al*., 2012).

En el *Rotterdam study*, la fibrilación atrial no sólo fue más frecuente en pacientes con alteración cognitiva sino que también se comportó como un factor de riesgo independiente para desarrollar EA y deterioro cognitivo vascular. También hay evidencia de una mayor atrofia hipocámpica en pacientes con fibrilación atrial sin ictus, congruente con su peor ejecución en memoria.

El mecanismo por el cual la fibrilación atrial incrementa el riesgo de alteración cognitiva no está claro. Se han propuesto mecanismos de hipoperfusión, infartos clínicamente silentes o ictus debido a microémbolos. En la actualidad tampoco hay evidencia clara de que el tratamiento de la fibrilación atrial reduzca el riesgo de alteración cognitiva (Sahathevan *et al*., 2012).

3.2.6. Neuroimagen en el deterioro cognitivo vascular

Las manifestaciones cerebrovasculares observables en neuroimagen son numerosas, en consonancia con la heterogeneidad de la neuropatología que subyace al deterioro cognitivo vascular. Las características típicas de RM incluyen infartos de grandes vasos (infartos territoriales y de zonas frontera) y expresiones de enfermedad de pequeño vaso como las lesiones de la sustancia blanca, las lacunas o los microinfartos.

En cuanto al diagnóstico, la neuroimagen, especialmente la RM, desempeña un papel importante puesto que es necesario demostrar la presencia de enfermedad cerebrovascular. La ausencia de lesiones vasculares en la RM o en la tomografía computarizada (TC) representa una evidencia importante en contra del diagnóstico de DV. Criterios diagnósticos como los del NINDS-AIREN (Roman

et al., 1993) definen, además de los criterios clínicos, los criterios radiológicos. No obstante, como sugieren Hachinski *et al*. (2006), en el consenso internacional esponsorizado por la *National Institutes of Neurological Disorders and Stroke* y la *Canadian Stroke Network*, la función de la neuroimagen en el deterioro cognitivo vascular recae más en la descripción del cerebro que en el diagnóstico. Este foco en la descripción resulta sobre todo del hecho que las patologías vascular y degenerativa frecuentemente coexisten y no hay características radiológicas patognomónicas de deterioro cognitivo vascular. Todo ello, sin olvidar la compleja interacción entre las patologías vascular y la EA en la evolución de la demencia. En este sentido, aunque la degeneración de la sustancia blanca y las microhemorragias en la RM con frecuencia se consideran específicas de patología vascular también pueden indicar patología neurodegenerativa, mientras que la pérdida volumétrica hipocámpica, con frecuencia considerada un biomarcador específico de EA, puede reflejar patología vascular.

La contribución de la neuroimagen al deterioro cognitivo vascular es particularmente crucial en relación a la patología de pequeño vaso. Esta patología puede pasar inadvertida en pacientes asintomáticos y ser identificada *in vivo* únicamente de forma indirecta por TC o sobre todo por RM. La patología de pequeño vaso se ha convertido en un concepto de neuroimagen. Por otra parte, la correlación entre la neuroimagen y las manifestaciones clínicas de la enfermedad permite profundizar en su conocimiento y monitorizar nuevas estrategias terapéuticas en la prevención o el retraso del deterioro cognitivo.

Los estudios de neuroimagen han demostrado que el daño cerebral asociado con la enfermedad cerebrovascular es frecuente y que probablemente se inicia en las edades medianas de la vida. Los síntomas del daño cerebral vascular son con frecuencia sutiles, pero pueden contribuir al deterioro cognitivo que tradicionalmente se ha asociado al envejecimiento. Además, el daño vascular cerebral es un factor de riesgo importante para el declive cognitivo, la demencia y la mortalidad.

Estudios recientes han reforzado la idea de que las manifestaciones en neuroimagen de la enfermedad de pequeño vaso forman parte de un proceso que también existe a nivel microscópico. Los estudios de RM de imagen del tensor de difusión *(Diffusion tensor imaging* [DTI]), en sustancia blanca aparentemente normal, han mostrado alteración microestructural fuera de las lesiones de la sustancia blanca que estaba más relacionada con el declive cognitivo que la propia carga lesional o la atrofia cerebral. Se ha sugerido que las lesiones tradicionales de la sustancia blanca son la expresión extrema de un daño más generalizado de la sustancia blanca cerebral. Estos nuevos resultados pueden ser relevantes para la monitorización del tejido cerebral en riesgo que puede responder a medidas de prevención de los factores de riesgo vascular.

3.3. Neuropsicología

3.3.1. Alteración cognitiva en el deterioro cognitivo vascular

Los estudios neuropsicológicos en individuos con patología vascular han identificado déficits atencionales/ejecutivos y enlentecimiento motor, con relativa preservación del lenguaje y de la memoria de reconocimiento. No obstante, no todos los estudios coinciden en la importancia de cada dominio cognitivo, ni en si un determinado déficit aislado o patrón de déficits señala de forma precisa una causa vascular. Esto es previsible debido a la multiplicidad de etiologías vasculares y al hecho de que el patrón y la extensión de los déficits cognitivos reflejaría no únicamente el tipo de enfermedad, sino también su gravedad. Por ejemplo, la alteración cognitiva como consecuencia de un ictus probablemente depende no únicamente del tiempo de evolución y la localización anatómica del ictus, sino también de la lateralidad, la gravedad y la extensión de la lesión. Además, el deterioro cognitivo vascular puede o no incluir déficits focales que afectarían funciones especializadas como el lenguaje (afasia), los movimientos intencionales (apraxia) o el reconocimiento (agnosia) entre otros, que pueden producirse como consecuencia de un ictus (Stephan *et al*., 2009).

Existe un debate considerable respecto a la especificidad del perfil cognitivo asociado al deterioro vascular. Algunos autores afirman que hay una superposición significativa entre los perfiles de enfermedad vascular y los de demencias corticales como la EA. Otros sugieren que el perfil cognitivo en la patología vascular puede diferenciarse de la EA principalmente por una menor afectación de la memoria y una alteración más pronunciada de las funciones ejecutivas. Los estudios que han incluido pacientes con deterioro cognitivo vascular que cumplían criterios de demencia han hallado alteración en la mayoría de dominios cognitivos, con más semejanzas que diferencias respecto a la EA. Estos estudios probablemente han incluido una gran cantidad de pacientes con etiología mixta. En pacientes con deterioro cognitivo menos grave se ha detectado un perfil caracterizado por alteración de la velocidad de procesamiento de la información y déficits en funciones ejecutivas y atención. Se ha sugerido que éste es el síndrome cognitivo asociado a la enfermedad de pequeño vaso y que puede ser útil en el ámbito clínico. Si un paciente presenta factores de riesgo vascular, resultados de neuroimagen y clínica concordante con enfermedad vascular subcortical; y además tiene un perfil cognitivo con lenguaje y memoria de reconocimiento relativamente preservadas pero con alteración significativa en velocidad psicomotora y funciones ejecutivas, probablemente su diagnóstico será de deterioro cognitivo vascular más que de EA (Selnes y Vinters, 2006).

Mientras que el proceso de la EA se inicia muchos años, incluso décadas, antes de que se manifiesten los síntomas clínicos, el curso temporal del deterioro cognitivo vascular ha sido menos estudiado. Como se ha señalado previamente, se sabe que los factores de riesgo vascular pueden afectar el cerebro, incluso en ausencia de síntomas clínicos. El impacto de los factores de riesgo vascular puede tener un curso prolongado y derivar en importantes implicaciones de salud pública. Se ha sugerido que la modificación de los factores de riesgo vascular podría ayudar en la prevención del declive cognitivo y la demencia. Por ello se recomienda un seguimiento regular de los individuos de alto riesgo para detectar la demencia de forma precoz y posibilitar la intervención preventiva más apropiada. Los tratamientos conductuales incluyen promover e incrementar las actividades cognitivas y sociales, el ejercicio físico, la dieta saludable, incluyendo la reducción del consumo de alcohol y el cese del hábito tabáquico.

Como se ha señalado antes, el deterioro cognitivo vascular puede ser causado por una gran heterogeneidad de patologías vasculares, clínicamente evidentes o silenciosas, agudas o insidiosas, que pueden implicar vasos grandes o pequeños, lesiones estructurales visibles y/o microscópicas y que pueden presentarse de forma relativamente aislada o conjunta. La heterogeneidad de la enfermedad cerebral vascular dificulta la comprensión de los sustratos y mecanismos del deterioro cognitivo vascular. La disfunción cognitiva puede ir desde déficits focales, consecuencia directa de la lesión, a un deterioro generalizado, probablemente más relacionado con una enfermedad cerebrovascular subclínica. La demencia causada por múltiples ictus corticales conlleva un curso progresivo escalonado. En cambio, el síndrome de demencia por infarto estratégico presentará un patrón muy distinto. Hoy en día, se reconoce que la DV también puede ser causada por anomalías de pequeños vasos, que dan lugar a infartos lacunares y a lesiones de la sustancia blanca en áreas subcorticales. Este tipo de DV presentará un cuadro clínico parecido a una demencia subcortical. El perfil neuropsicológico de la DV es por lo tanto heterogéneo. Por ello, a continuación se exponen las características neuropsicológicas según los principales tipos de demencias vasculares descritos.

A) Demencia vascular postictus y multiinfarto

El pronóstico de recuperación de los déficits cognitivos, como la afasia, después de un primer ictus, es en general favorable. No obstante, algunos pacientes no muestran la recuperación esperada y desarrollan un declive cognitivo persistente y progresivo. Un tercio de los mismos cumplen criterios

diagnósticos para EA y presentan deterioro cognitivo incluso desde antes del ictus (Selnes y Vinters, 2006). No obstante, al contrario que la EA, la patología cerebrovascular no tiene necesariamente que ser progresiva en todos los casos, sino que puede producir una alteración más estática y limitada. Un ejemplo obvio es el efecto de un infarto cortical, que consiste en unas alteraciones funcionales circunscritas correspondientes a la localización del infarto (ver figura 3.2).

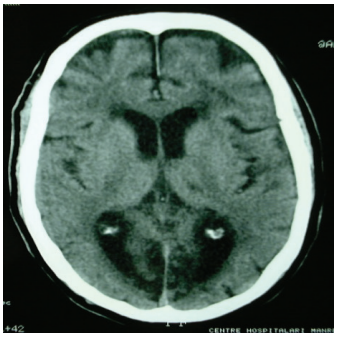

Figura 3.2. Tomografía computarizada de un paciente de 77 años con infarto bioccipital y agnosia visual, afasia óptica leve y déficits de memoria verbal.

En el cuadro 3.8 se describen las principales alteraciones neuropsicológicas asociadas con lesiones de los distintos territorios vasculares.

Distintos estudios han evaluado el efecto de los ictus en la demencia. En un metaanálisis reciente, los autores señalaron que las diferencias respecto a las consecuencias cognitivas de los ictus se debían principalmente a la heterogeneidad de los diseños de los trabajos revisados. Los estudios hospitalarios hallaban mayores porcentajes de demencia que los estudios comunitarios, probablemente debido a la inclusión de pacientes con ictus previos o alteración cognitiva previa. Los resultados del metaanálisis indicaron que uno de cada diez pacientes tenía demencia después de un ictus. También encontraron que, tras un ictus recurrente, uno de cada tres pacientes sufre demencia. La fuerte asociación entre la demencia postictus y la presencia de ictus múltiples, así como el valor pronóstico de las características del ictus, enfatizan el papel del ictus por sí mismo como causa central de la demencia. Los factores de riesgo vasculares subyacentes analizados contribuían más al riesgo de ictus y

de recurrencia que al desarrollo de la demencia. Los autores también señalan un efecto probable en la reducción de la demencia del cuidado médico óptimo en fase aguda y de la prevención secundaria (Pendlebury y Rothwell, 2009). En otra revisión reciente se halló que el riesgo de demencia se doblaba después de un ictus en los mayores de 65 años y que el estado de la función cognitiva previa al ictus era un factor determinante en el desarrollo de demencia (Savva *et al*., 2010). Los autores de ambas revisiones coinciden en la importancia del ictus actual en el desarrollo de la DV. También están de acuerdo en que la alteración cognitiva suele ocurrir de forma rápida tras el ictus (Sahathevan *et al*., 2012).

Cuadro 3.8. Alteraciones neuropsicológicas según territorio vascular afectado

Arteria cerebral anterior		
Izquierda	*Bilateral o indistintamente*	*Derecha*
Afasia motora transcortical	Síndromes de desconexión callosa Cambios de personalidad y conducta	Aprosodia
Arteria cerebral media		
Izquierda	*Bilateral o indistintamente*	*Derecha*
Afasia de Broca Afasia de Wernicke Afasia de conducción Afasia global Apraxia Alexia pura y acalculia	Alteración de funciones ejecutivas Síndrome de Balint (bilateral) Agnosia auditiva (bilateral)	Heminegligencia Trastornos de la atención Trastornos visoespaciales Trastornos visoperceptivos Trastornos visoconstructivos Amusia
Arteria cerebral posterior		
Izquierda	*Bilateral o indistintamente*	*Derecha*
Alteración de memoria verbal Alexia sin agrafia Agnosia cromática	Agnosia visual para objetos Prosopagnosia (bilateral)	Alteración de memoria visual

El predictor demográfico más importante para sufrir demencia tras un ictus es la edad, mientras que la asociación con los factores de riesgo vasculares es menos

robusta. La cantidad de lesiones de la sustancia blanca previas, el volumen de infarto, la localización de la lesión y la atrofia global y temporal medial se han identificado como algunos de los determinantes de imagen relevantes de la demencia postictus. La hipoperfusión cortical y la gravedad de la alteración cognitiva después del ictus también pueden tener un papel pronóstico relevante (Selnes y Vinters, 2006).

La localización de las lesiones vasculares es probablemente más importante que el volumen de tejido destruido. Diversas áreas cerebrales se han implicado en el deterioro cognitivo vascular, entre ellas, circunvolución angular dominante, territorios bilaterales o izquierdos de la arteria cerebral anterior y de la arteria cerebral posterior, núcleo caudado dominante, cápsula interna anterior que interrumpe las vías córtico-talámicas y tálamo-corticales, hipocampo, amígdala, giro cingulado anterior y cerebro basal anterior.

Actualmente se considera que la DV multiinfarto es poco frecuente, como lo muestran estudios patológicos de pacientes con demencia (O'Brien *et al*., 2003). Cuando se produce, los déficits dependen del número, tamaño y localización de los infartos. Se caracteriza principalmente por un deterioro escalonado y alteración de funciones ejecutivas.

Investigadores del *Sydney stroke study,* con el objetivo de determinar el perfil cognitivo de la DV después de un ictus isquémico, estudiaron un grupo de 170 pacientes entre 3 y 6 meses tras el episodio. El principal resultado fue la alteración frontal-ejecutiva y el enlentecimiento psicomotor, tanto en los pacientes con DV como en los pacientes con deterioro cognitivo vascular leve. La naturaleza de los déficits en ambos grupos era la misma, difiriendo únicamente en cuanto a la gravedad. La disfunción frontal-ejecutiva implicaba memoria de trabajo, abstracción, razonamiento, flexibilidad mental y fluencia. También estaban afectadas funciones parietales, mientras que la memoria verbal fue la función menos afectada. Los déficits hallados correlacionaban con la extensión de la patología de sustancia blanca, concretamente con las lesiones de la sustancia blanca profunda, pero no con el volumen ni con el número de infartos. Dichos resultados sugieren que las principales disfunciones cognitivas de los pacientes tras un ictus están relacionadas con la desconexión entre el córtex del lóbulo frontal y otras regiones como el estriado, el tálamo y posiblemente las regiones temporales mediales. Aunque los infartos corticales grandes producen ciertamente un efecto cognitivo, parece que este efecto se superpone a una patología subcortical de base. Los infartos de más volumen conducirían a una descompensación funcional de un cerebro ya vulnerable. Se considera, por tanto, que la DV es más que la simple agregación de regiones cerebrales infartadas, y que es necesaria la implicación de regiones cerebrales específicas para que se manifieste el síndrome de demencia. Es proba-

ble que haya regiones cerebrales concretas que sean centrales a la demencia causada por los factores vasculares, y otras áreas cerebrales que cuando se afectan pueden superponerse a esta disfunción central. Como áreas centrales se han propuesto las áreas límbicas y paralímbicas, el diencéfalo, el cerebro basal anterior, el estriado, los lóbulos frontales y la sustancia blanca circundante que proporciona conexiones eferentes y aferentes a estas áreas.

B) Demencia vascular subcortical

El mecanismo vascular primario en la enfermedad vascular subcortical isquémica es la patología de pequeño vaso, que puede estar relacionada con infartos lacunares y con lesiones de la sustancia blanca. La importancia de la lesiones cerebrovasculares pequeñas en la DV se ha confirmado en estudios neuropatológicos que han hallado que las lacunas y los infartos múltiples diseminados son las características más comunes, mientras que los grandes infartos múltiples son menos habituales. Las lesiones isquémicas en la enfermedad vascular subcortical isquémica afectan particularmente los circuitos prefrontales subcorticales, lo que explica las importantes características cognitivas, conductuales y clínicas neurológicas de esta entidad (O'Brien *et al*., 2003).

Muchos estudios han mostrado una asociación entre lesiones de la sustancia blanca y alteración cognitiva. Un metaanálisis reciente halla un mayor declive en la alteración cognitiva global, la función ejecutiva y la velocidad de procesamiento de la información. La memoria puede estar intacta o mínimamente afectada en los primeros estadios y el lenguaje está generalmente preservado, lo cual es importante para diferenciar los pacientes con patología de pequeño vaso de aquellos con EA (Rosenverg *et al*., 2009). También se afectan aspectos no cognitivos y pueden aparecer depresión y déficits motores mínimos (marcha, equilibrio, frecuencia urinaria) que pueden perjudicar la calidad de vida (O'Brien *et al*., 2003). Varios mecanismos pueden explicar cómo los cambios de sustancia blanca afectan la cognición. Obviamente, si la afectación de sustancia blanca es extensa, la desconexión de áreas corticales producirá alteración cognitiva. También se ha sugerido que la interrupción de proyecciones eferentes del núcleo basal de Meynert ocasionaría denervación cortical. Finalmente, también se ha implicado la interrupción de los circuitos frontosubcorticales. Por supuesto, los tres mecanismos tendrán un fenotipo neuropsicológico distinto. Por ejemplo, se asume que la desconexión frontosubcortical causa disfunción ejecutiva, que incluye déficit atencional.

La demencia causada primariamente por patología de pequeño vaso se ha denominado demencia vascular subcortical (Erkinjuntii *et al*., 2000). En uno de los estudios realizados, a partir del *Helsinki stroke aging memory study,* para caracte-

rizar el perfil cognitivo de pacientes con demencia vascular subcortical, se estudiaron 323 personas a los 3 meses de un ictus isquémico. Ochenta y cinco de ellas se diagnosticaron de demencia vascular subcortical (lesiones de la sustancia blanca e infartos lacunares) y 238 de otros ictus (que incluían infartos no lacunares territoriales corticosubcorticales y hemorragias, entre otros). La ejecución de los pacientes con demencia vascular subcortical en los distintos dominios cognitivos fue claramente inferior comparada con un grupo control. Asimismo, las puntuaciones en funciones ejecutivas y memoria a largo plazo también fueron significativamente inferiores en los pacientes con demencia vascular subcortical respecto al grupo de otros ictus que presentaban mayor volumen de infarto. Las disfunciones ejecutivas fueron las características cognitivas predominantes en los pacientes con demencia vascular subcortical. Covariar los resultados por la atrofia temporal medial no afectaba las diferencias de los grupos en el funcionamiento ejecutivo, pero sí en el recuerdo a largo plazo, lo cual sugiere que la alteración de memoria podría implicar EA concomitante en algunos de estos pacientes.

En algunos individuos, la demencia vascular subcortical puede desarrollarse de forma parecida a la EA, pero las quejas de memoria son menos prominentes y, aunque los pacientes pueden mostrar alteración en el recuerdo espontáneo, su codificación está relativamente intacta. Hay menos olvido, más beneficio por las ayudas y la memoria de reconocimiento está relativamente intacta. Las dificultades más prominentes se centran en las funciones ejecutivas que reflejan disrupción de los circuitos que conectan las regiones cerebrales posteriores y subcorticales con los lóbulos frontales. Esto se manifiesta como una alteración de la formulación de objetivos, iniciación, planificación, organización, secuenciación, abstracción y conceptualización, atención focal y mantenida, así como dificultades para llevar a cabo conductas dirigidas a un fin y en la habilidad de cambiar de una tarea a otra.

Otras características clínicas tempranas son el trastorno de la marcha y las dificultades de equilibrio, y algunas veces incontinencia y aumento de la frecuencia urinaria. Algunos pacientes pueden presentar problemas de disartria y disfagia y mostrar signos extrapiramidales con bradicinesia y rigidez leve. El daño del tracto piramidal producido por infartos lacunares en las cápsulas internas de ambos hemisferios puede causar parálisis pseudobulbar. Ésta se caracteriza, además de por la disartria, la disfagia y la espasticidad facial, por la incontinencia emocional. En estos casos, el paciente puede gritar o reír fácilmente ante una situación social, pero de forma excesiva en relación al sentimiento experimentado por la persona.

La demencia vascular subcortical también puede asociarse con problemas conductuales, como apatía y depresión marcadas, testarudez e irritabilidad. Los pacientes pueden ejecutar relativamente bien en el test del *Minimental state examination*

(MMSE), que tiene gran representación de lenguaje y memoria, funciones que pueden estar relativamente preservadas en la demencia vascular subcortical.

Recientemente se ha sugerido que los microinfartos corticales y subcorticales pueden estar muy relacionados con la alteración cognitiva. Prueba de ello es el *Honolulu asia study,* en el que encontraron relación entre el número de microinfartos y la presencia de alteración cognitiva. Estas lesiones pasan inadvertidas en estudios de correlaciones clínico-radiológicas que se basan en RM estructurales convencionales, aunque los microinfartos agudos de mayor tamaño pueden detectarse con la RM de difusión. En vista de su alta frecuencia y su amplia distribución, los microinfartos pueden interrumpir directamente redes cognitivas importantes y explicar algunas de las disfunciones neurológicas asociadas a las lesiones visibles en RM convencional como los infartos lacunares o las lesiones de la sustancia blanca (Smith *et al*., 2012).

C) Demencia por infarto estratégico

Infartos pequeños en regiones particulares, como ciertos núcleos subcorticales de sustancia gris, pueden tener un papel en el desarrollo de la demencia. Los infartos lacunares de tálamo, cápsula interna y ganglios basales se asocian a veces con efectos cognitivos extensos, que incluyen confusión, alteración de memoria y fluctuación del nivel de conciencia.

Los infartos que afectan los núcleos talámicos dorsomediales y anterior pueden producir síntomas ejecutivos significativos y una amnesia profunda, que puede persistir en algunos casos. Estos pacientes presentan un cuadro amnésico similar al de los pacientes con lesiones temporales mediales, con alteración de la memoria anterógrada declarativa a largo plazo, un déficit menos consistente en memoria retrógrada declarativa a largo plazo y relativa preservación de la memoria a corto plazo e implícita. A diferencia de los pacientes con lesiones temporales mediales, las amnesias talámicas con frecuencia presentan déficits disejecutivos y conductuales similares a los observados en pacientes con lesión frontal. Otras alteraciones clínicamente visibles incluyen apatía, falta de espontaneidad, perseveración y afasia leve. Se ha sugerido que un volumen de infarto talámico superior a $55mm^3$ representa el umbral para un declive cognitivo abrupto, y que los infartos izquierdos causan demencia con mayor probabilidad, mientras que las lesiones derechas causan deterioro cognitivo vascular sin demencia.

Estudios prospectivos han mostrado que, aunque inicialmente graves, los síntomas cognitivos asociados con infartos estratégicos a menudo son reversibles a los 12 meses, y por tanto no se consideran una causa frecuente de demencia persistente (Selnes y Vinters, 2006).

D) Demencia causada por arteriopatías específicas

La CADASIL es una arteriopatía hereditaria autosómica dominante no amiloidea, con infartos subcorticales y leucoencefalopatía, que afecta el pequeño vaso y frecuentemente está asociada a alteración cognitiva o demencia. Se produce por un cambio en una región del gen NOTCH3 que está localizado en el cromosoma 19p13. Las arterias cerebrales profundas más afectadas muestran destrucción de la capa celular lisa, acompañada por un progresivo engrosamiento de la pared, y un estrechamiento del lumen como consecuencia de dicho engrosamiento y fibrosis. Clínicamente, esta enfermedad se caracteriza por infartos subcorticales recurrentes en pacientes de entre 40 y 60 años. Las manifestaciones clínicas incluyen alteración cognitiva y síntomas neuropsiquiátricos, así como un curso clínico variable. Algunos pacientes pueden manifestar inicialmente sólo dolores de cabeza sin sintomatología cognitiva. El diagnóstico se realiza a partir de la combinación de características de RM y del estudio genético (Selnes y Vinters, 2006).

3.3.2. Exploración neuropsicológica

Dada la prevalencia y la importancia del deterioro cognitivo vascular, las nuevas guías de buena práctica clínica para el ictus sugieren que se debería realizar una valoración cognitiva de cribado en cualquier individuo que presente riesgo de alteraciones cognitivas relacionadas con la enfermedad vascular. Esto debería incluir personas con hipertensión arterial, hiperlipidemia, diabetes, edad superior a 65 años, historia de ictus clínico o evidencias de neuroimagen que sugieran enfermedad lacunar o de sustancia blanca, daño en otros órganos diana, como riñones y ojos, y pacientes vasculares que presenten quejas cognitivas o funcionales.

Cabe señalar, asimismo, que dado que los pacientes con deterioro cognitivo vascular pueden tener déficits cognitivos específicos, como afasia o heminegligencia, así como una disfunción cognitiva más global, la exploración neuropsicológica debería ser extensa e incluir la evaluación de los distintos dominios cognitivos.

En 2005, hubo un consenso internacional esponsorizado por la *National institutes of neurological disorders and stroke* y la *Canadian stroke network* para armonizar y estandarizar la evaluación clínica, cognitiva y conductual. El grupo de trabajo de neuropsicología recomendó protocolos de 60, 30 y 5 minutos. Se dio relevancia a las funciones ejecutivas y a procesos de memoria estratégicos, aunque también se incluyeron test de memoria breves, memoria de la figura compleja y cuestionarios estandarizados de estado de humor y con-

ducta. El grupo también incluyó el *Montreal cognitive assessment* (MoCA), un test de 10-15 minutos de duración que evalúa las funciones ejecutivas mejor que el tradicional MMSE. Describimos estos protocolos en el cuadro 3.9 (Hachinski *et al., 2006*).

En un estudio de metaanálisis reciente (Mathias y Burke, 2009) se analizaron las habilidades cognitivas y el test que mejor distinguían entre la DV y la EA. Entre los test que se habían utilizado en más de un estudio hallaron uno de percepción (reconocimiento emocional) y otro de memoria verbal *(Delayed story recall)* que mostraban diferencias significativas entre ambos grupos. Los grupos con DV ejecutaban peor el test perceptivo, en el que tenían que identificar expresiones faciales y emparejar expresiones emocionales con situaciones, y rendían mejor en el test de memoria, posiblemente reflejando la menor afectación del lóbulo temporal (y sistema límbico). Otros 12 test adicionales, que habían sido utilizados en un único estudio, también se consideraron útiles para discriminar la EA de la DV (ver cuadro 3.10). No obstante, los autores indicaron que todos los test cognitivos tenían limitaciones en cuanto a su capacidad para discriminar entre la EA y DV, y sugerían el uso cuidadoso en el diagnóstico de los pacientes y siempre junto con otra información, como historia médica, neuroimagen, observaciones conductuales o información de los familiares. Es importante remarcar el hecho de que algunos de los test que se usan comúnmente en la práctica clínica no discriminan entre la EA y la DV, aunque sí pueden ayudar en el diagnóstico de la demencia.

Cuadro 3.9. Protocolos recomendados

Protocolo de 60 minutos	• Función ejecutiva/activación – Fluencia semántica (animales) – Fluencia fonética – Clave de números WAIS-III – Trail Making Test – Suplementarias: Memoria estratégica (subtest del Hopkins verbal learning test-revised), Tiempo de reacción simple y de elección • Lenguaje – Test de denominación de Boston, versión abreviada

	• Visoespacial – Figura compleja de Rey, copia y memoria • Memoria – Hopkins verbal learning test-revised o California verbal learning test – Suplementarias: Reconocimiento (del Test de denominación de Boston), Aprendizaje incidental (del test de Clave de números de la WAIS-III) • Síntomas neuropsiquiatricos/depresivos – Neuropsychiatric inventory – Center for epidemiologic studies-depression scale • Status premórbido – Test del informador – MMSE
Protocolo de 30 minutos	• Fluencia semántica (animales) • Fluencia fonética • Clave de números de la WAIS-III • Hopkins verbal learning test-revised • Neuropsychiatric inventory • Center for epidemiologic studies-depression scale (CES-D) • Suplementarias: MMSE, Trail making test
Protocolo de 5 minutos	• Tarea de Memoria de 5 palabras • Orientación (5 ítems) • Fluencia fonética (1 letra)

Abreviaciones: WAIS-III, *Wechsler adult intelligence scale*-III; MMSE, *Minimental state examination*.

Cuadro 3.10. Test que mejor discriminan entre enfermedad de Alzheimer y demencia vascular

- Funciones ejecutivas
  - *Visual pattern completion*
  - *Pursuit motor learning*
  - *Graphical sequences*
  - Laberintos
  - *Tinker toy*
- Memoria
  - Recuerdo demorado (Memoria lógica de la WMS)
  - *Índice* de memoria de trabajo
  - *Visual association memory*
- Percepción
  - *Emotional recognition task*
  - *Silhoutte naming*
- Atención
  - *Supraspan spatial sequence learning*
- Habilidad verbal
  - Escritura
- Razonamiento
  - *Picture absurdities*
- Funcionamiento general
  - Test de información, memoria y concentración de Blessed

Abreviaciones: WMS, *Wechsler memory scale*.

El uso de pruebas neuropsicológicas permite obtener el perfil cognitivo del paciente. Se ha sugerido que sería más característico de deterioro cognitivo vascular un perfil de afectación cognitivo con déficit predominante en funciones ejecutivas y atencionales, alteración de la memoria episódica debida a afectación de los aspectos estratégicos implicados en la recuperación de la información y alteración de la evocación libre que mejora con pistas o tareas de reconocimiento. En cambio, una alteración predominante de la memoria episódica, debida a afectación de la consolidación y alteración de la evocación libre y con pistas correspondería al perfil prototípico de la EA.

4

Degeneración lobar frontotemporal

La degeneración lobar frontotemporal (DLFT), previamente también denominada enfermedad de Pick, demencia frontotemporal, degeneración del lóbulo frontal de tipo no-Alzheimer o demencia sin características histopatológicas distintivas, está asociada a una heterogeneidad de patologías. Engloba distintas enfermedades degenerativas que se caracterizan por una afectación predominante de los lóbulos frontales y temporales. Después de la enfermedad de Alzheimer (EA) y de la demencia con cuerpos de Lewy, la DLFT es la tercera causa neurodegenerativa más común de demencia en los países industrializados. Se ha estimado una prevalencia de 15-22/100.000 personas y una incidencia de 3,5-4,1/100.000 (Seelaar *et al*., 2011). El grupo más numeroso de pacientes con DLFT presentará la variante conductual de la demencia frontotemporal (vcDFT), caracterizada por un cambio en la conducta personal y social, comúnmente asociado a desinhibición y cambios graduales y progresivos en el lenguaje. Otros pacientes también diagnosticados de DLFT presentarán cambios tempranos y progresivos en el lenguaje (afasia progresiva primaria [APP]). Según las características de la alteración lingüística, se distinguirán varios subtipos, como son la demencia semántica (DS) y la afasia progresiva primaria nofluente (APNF). En los últimos estadios de estos síndromes estarán presentes ambas disfunciones, la conductual y la del lenguaje (Cairns *et al*., 2007). Unos pacientes presentarán o desarrollarán parkinsonismo como parte de su enfermedad. En una proporción de pacientes con DLFT también puede desarrollarse esclerosis lateral amiotrófica (enfermedad de la motoneurona más frecuente). No obstante, la vcDFT, la DS y la APNF constituyen los tres síndromes principales ligados al grupo de las DLFT. De forma típica, al menos al principio de la enfermedad, los pacientes con DLFT no tienen un síndrome amnésico, lo que los distingue de la EA.

Aunque no se ha identificado ningún biomarcador presintomático, al menos en los casos esporádicos, la evaluación clínica, neuropsicológica y de neuroimagen pueden ayudar a distinguir la vcDFT, la DS y la APNF de otros trastornos degenerativos causantes de demencia. El alelo ε4 del gen de la apolipoproteína E (APOE), factor de riesgo importante para la EA, no se ha asociado a la DLFT, ni tampoco ninguno de los genes asociados a casos familiares de EA como los genes de la proteína precursora amiloide, la presenilina 1 y la 2 (Cairns *et al*., 2007). La mayoría de los casos de DLFT son esporádicos y están probablemente causados por la interacción entre factores genéticos y ambientales. No obstante, algunos casos presentan herencia autosómica dominante (13,4%) y el 40% de los pacientes tiene historia familiar de DLFT. Recientemente se han identificado múltiples defectos genéticos y *loci* cromosómicos (Cerami *et al*., 2012).

4.1. Aspectos clínicos y diagnósticos

La DLFT, con frecuencia infradiagnosticada, es una causa de demencia común en sujetos menores de 65 años, con una edad típica de inicio entre los 45 y 65 años (con una media de edad de 50 años) y de igual prevalencia entre hombres y mujeres (Cerami *et al*., 2012). La demencia se inicia antes de los 45 años en aproximadamente un 10% de los casos y, después de los 70 años, en otro 10%. Además de los tres síndromes cognitivos diferenciados, el conductual y las variantes afásicas, la DLFT se superpone clínica, patológica y genéticamente con síndromes como la esclerosis lateral amiotrófica, así como con síndromes parkinsonianos, como la parálisis supranuclear progresiva o el síndrome corticobasal. Estos distintos fenotipos reflejan la heterogeneidad clínica y patológica de la DLFT. Mientras que al inicio de la enfermedad cada uno de estos síndromes clínicos tiene un patrón distinto de déficits funcionales y de neurodegeneración subyacente, la mayoría progresan a un punto final común con una amplia afectación de los lóbulos frontales y temporales y de los sistemas piramidales y extrapiramidales (Kril y Halliday, 2011).

La vcDFT, la DS y la APNF comparten un inicio insidioso y progresivo. Cada síndrome clínico está asociado con una implicación anatómica cerebral distinta. La vcDFT es la más común de estos subtipos y representa cerca de la mitad de los casos. No parece haber diferencias claras entre la vcDFT esporádica o la familiar, ni entre la de inicio temprano o tardío. Aunque todos los subtipos clínicos pueden ocurrir conjuntamente con la enfermedad de la motoneurona, con mayor frecuencia ésta se asocia a la vcDFT, ocasionalmente con la APNF y sólo raramente con la DS (Seelaar *et al*., 2011).

El tiempo de supervivencia en la DLFT se estima entre 7 y 13 años desde el inicio, y puede ser algo inferior en pacientes con la vcDFT que en la APNF o DS. Estas estimaciones del tiempo de supervivencia son comparables a las que normalmente se refieren en la EA (Onyike, 2011). Los pacientes con DLFT y enfermedad de la motoneurona asociada son los que tienen la menor supervivencia, con una media de 3 años (Seelaar *et al*., 2011). No obstante, en cada caso es difícil determinar la duración de la enfermedad. Se han diferenciado cuatro estadios generales de la demencia en la DLFT (Chow *et al*., 2012):

1. Cambios iniciales, inconsistentes y leves. Esta etapa equivale a la del deterioro cognitivo leve de la EA. En ésta, el paciente puede experimentar algún episodio de conducta inesperada, anomia o dificultades del habla.
2. Alteración consistentemente progresiva. En esta etapa suele iniciarse el tratamiento sintomático con psicotrópicos. No es infrecuente el internamiento.
3. Fase de retirada. Esta etapa conduce a un comportamiento sin objetivos, a una menor necesidad de comunicación, progresión de la afasia al mutismo e inicio de la disfagia. Los síntomas conductuales y psiquiátricos generalmente empiezan a disminuir, aunque algunas conductas sin propósito, como el bruxismo, pueden persistir a lo largo de esta etapa. La apatía predomina.
4. Fase grave, avanzada, en la que el paciente está encamado. Hay poca o ninguna comunicación interpersonal; los pacientes requieren asistencia integral para las transferencias (por ejemplo, de la cama a la silla) y ayuda moderada para la alimentación; la somnolencia e incontinencia son muy prevalentes.

En la vcDFT, las alteraciones conductuales parecen incrementarse para después disminuir con el tiempo. Se ha sugerido que el punto de inflexión entre los estadios 2 y 3, que marcaría la transición entre el empeoramiento de las alteraciones conductuales y el declive hacia la apatía, ocurre entre 4 y 7 años tras el inicio de la enfermedad (Chow *et al*., 2012). No obstante, se han descrito casos progresivos, que evolucionan en pocos años, y otros pacientes que apenas cambian en diez años (Hornberger *et al*., 2009).

En la década de los años 80, investigadores de Lund (Suecia) y Manchester (Reino Unido) empezaron a publicar largas series de casos con degeneración progresiva frontal y temporal. Su experiencia culminó en 1994 con el primer criterio diagnóstico de una entidad denominada demencia frontotemporal. El criterio de investigación Lund-Manchester especificó las características diagnósticas, de apoyo y de exclusión de la demencia frontotemporal. En 1998, Neary y colaboradores refinaron el criterio y renombraron la entidad como DLFT. Los autores proporcionaron descripciones clínicas y criterios diagnósticos

de las tres presentaciones de la DLFT más comunes: la vcDFT, la APNF y la DS. Debido a que estos criterios estaban primariamente diseñados para investigación, McKhann y colaboradores, en 2001, hicieron una tercera propuesta en la que volvían a reivindicar la denominación demencia frontotemporal y dicotomizaban las presentaciones en una de tipo conductual y otra afásica. No obstante, esta última propuesta no tiene suficiente especificidad para ser aplicable en investigación, sobre todo por la mezcla de los síndromes afásicos (Rascovsky *et al*., 2007).

4.1.1. Variante conductual de la demencia frontotemporal

A pesar de los recientes avances en la caracterización de la vcDFT, el diagnóstico de este síndrome continúa siendo un reto (Rascovsky *et al*., 2011). Tanto la vcDFT como la EA producen un cuadro demencial progresivo que puede incluir disfunción ejecutiva y cambios de comportamiento, aunque estos síntomas son más característicos de la vcDFT temprana que de la EA (Rascovsky *et al*., 2007). En el momento de realizar el diagnóstico, mientras que algunos pacientes son considerados normales, otros pueden ser diagnosticados erróneamente de patología psiquiátrica o EA. El diagnóstico diferencial temprano y certero de la vcDFT es muy importante, puesto que tiene implicaciones en cuanto a heredabilidad, pronóstico, terapéutica y manejo de los pacientes (Racovsky *et al*., 2011).

Los pacientes con la vcDFT suelen ser llevados a consulta médica por sus familiares debido a los cambios en la conducta social y personal. Aunque sutiles al inicio, estos cambios pueden manifestarse como una menor iniciativa en el trabajo o una mayor indiferencia ante cualquier conflicto o problema. Con el tiempo, el síndrome progresa afectando todas las esferas sociales, profesionales y familiares debido a la despreocupación de los pacientes por los demás, la transgresión de las reglas sociales (a pesar de conocerlas) y una gran apatía respecto a los objetivos y prioridades previas. Es como si, en la metáfora de un coche, se hubieran roto tanto el pedal de aceleración (motivación) como los frenos (inhibición conductual) (Seeley *et al*., 2012).

Se ha sugerido que la vcDFT puede subdividirse en la variante apática y la desinhibida dependiendo de la presentación inicial, pero estos síntomas con frecuencia coexisten y la utilidad de esta distinción es cuestionable. También se ha reconocido un síndrome estereotipado-compulsivo como tercera variante (Seelaar *et al*., 2011). Por otro lado, también se ha descrito un subgrupo de pacientes con una vcDFT no progresiva, lenta o benigna que no muestra progreso con el tiempo, o éste es muy lento, y que no presentan atrofia estructural o hipometabolismo hasta muchos años después del inicio de los síntomas. Los síntomas conductuales parecen ir progresando pero sin cambios cognitivos medibles. Dado que estos pacientes tienen una esperanza

de vida normal, raramente llega a realizarse la autopsia, por lo que se desconoce aún la patología subyacente. Es posible que algunos de estos casos no sean un síndrome neurodegenerativo sino un trastorno del neurodesarrollo o neuropsiquiátrico. Como diagnósticos posibles se han sugerido un síndrome de Asperger descompensado, un trastorno de personalidad, un síndrome bipolar leve o un síndrome neuropsiquiátrico, con disrupción funcional de la misma red orbitofronto-amígdala-polar (Seeelar *et al*., 2011). Debemos tener en cuenta que trastornos psiquiátricos como la depresión y la esquizofrenia comparten muchos de los síntomas con la vcDFT.

En ausencia de biomarcadores definitivos, el diagnóstico de vcDFT depende del criterio diagnóstico clínico, es decir, de la identificación de síntomas centrales o necesarios. La publicación de los criterios de consenso de Neary y colegas en 1998 fue un avance importante en el ámbito. Este acuerdo, adoptado como criterio estándar en la mayoría de centros, se ha usado tanto en el ámbito de la investigación como en la práctica clínica. No obstante, algunas limitaciones se han hecho evidentes, como la ambigüedad de los descriptores conductuales, la inflexibilidad en la aplicación de los criterios (por ejemplo, el requisito de manifestar las cinco características centrales) o la relativa insensibilidad en las fases iniciales, en las cuales los tratamientos pueden ser más efectivos. Por todo ello, el *International Behavioural Variant FTD Criteria Consortium* ha desarrollado recientemente unas guías revisadas para el diagnóstico de la vcDFT (Rascovsky *et al*., 2011) (ver cuadro 4.1).

Estos criterios diagnósticos propuestos para la vcDFT parecen poseer una mayor sensibilidad a la previamente establecida por Neary y colaboradores. Presenta, además, una estructura más flexible que permite tener en cuenta la alta heterogeneidad clínica en la presentación inicial, como, por ejemplo, algunos casos que se presentan clínicamente con alteración de memoria. Se espera que dichos criterios mejoren la identificación del síndrome, particularmente en los primeros estadios cuando los tratamientos pueden, probablemente, ser más efectivos (Rascovsky *et al*., 2011).

Cuadro 4.1. Consenso internacional para el diagnóstico de la variante conductual de la demencia frontotemporal (vcDFT)

Enfermedad neurodegenerativa
El siguiente síntoma debe estar presente para cumplir el criterio de vcDFT: • Muestra un deterioro progresivo de conducta y/o cognición por observación o historia (según un informador)

Posible vcDFT
Tres de los siguientes síntomas deben estar presentes para cumplir el criterio. Se requiere que los síntomas se presenten de forma persistente o recurrente, más que de forma aislada o raramente • Desinhibición conductual temprana* (uno de los síntomas debe estar presente): – Conducta socialmente inapropiada – Pérdida de las maneras o decoro – Acciones impulsivas, en arrebatos y descuidadas • Apatía temprana o inercia (uno de los síntomas debe estar presente): – Apatía – Inercia • Pérdida temprana de simpatía o empatía (uno de los síntomas debe estar presente): – Respuesta disminuida a las necesidades y sentimientos de otras personas – Menor interés social, de interrelación o calor humano • Conducta temprana perseverativa, estereotipada o compulsiva/ritualista (uno de los síntomas debe estar presente): – Movimientos simples repetitivos – Conductas complejas, compulsivas o rituales – Estereotipias de expresión • Hiperoralidad y cambios en dieta (uno de los síntomas debe estar presente): – Preferencia de comida alterada – Atracones de comida, aumento del consumo de alcohol o cigarrillos – Exploración oral o consumo de objetos no comestibles – • Perfil neuropsicológico: déficits ejecutivos con relativa preservación de la memoria y de las funciones visoespaciales (todos los síntomas deben estar presentes): – Déficits en tareas ejecutivas – Relativa preservación de la memoria episódica – Relativa preservación de las funciones visoespaciales

Probable vcFTD

Todos los siguientes síntomas deberían estar presentes:

- Cumple el criterio para posible vcFTD
- Exhibe un declive funcional significativo (según el cuidador o como evidencia a partir de la Clinical dementia rating scale o Functional activities questionnaire scores)
- Neuroimagen consistente con la vcDFT (uno de los siguientes ha de estar presente):
  - Atrofia frontal y/o temporal anterior en RM o TC
  - Hipoperfusión frontal y/o temporal anterior o hipometabolismo en TEP o SPECT

vcDFT con patología de DLFT

El primer criterio y cualquier de los dos criterios restantes deben estar presentes para diagnosticar vcDFT.

- Cumple el criterio para vcFTD posible o probable
- Evidencia histopatológica de DLFT en biopsia o post mórtem
- Presencia de una mutación patogénica conocida

Criterios de exclusión para la vcFTD

Los dos primeros criterios deben ser negativos para cualquier diagnóstico de vcFTD. El último criterio puede ser positivo para posible vcFTD pero debe ser negativo para probable vcFTD.

- El patrón de déficits se explica mejor por otra enfermedad del sistema nervioso no-degenerativo o médico
- Las alteraciones conductuales se explican mejor por un diagnóstico psiquiátrico
- Los biomarcadores son fuertemente indicativos de enfermedad de Alzheimer u otros procesos neurodegenerativos

Abreviaciones: DLFT, degeneración lobar frontotemporal; RM, resonancia magnética; SPECT, *Single photon emission computed tomography*; TC, tomografía computarizada; TEP, tomografía por emisión de positrones; vcDFT, variante conductual de la demencia frontotemporal.

* Como guía general, consideran “temprana” la presentación de síntomas en los tres primeros años.

4.1.2. Demencia semántica y afasia progresiva no fluente

El conocimiento de afasias relativamente aisladas en el contexto neurodegenerativo se remonta a más de un siglo, pero el interés por las mismas se reavivó en 1982 tras una publicación de Mesulam en la que acuñó el nombre de APP para describir a pacientes con alteración progresiva del lenguaje sin demencia generalizada. El término de APP comprende un grupo heterogéneo de enfermedades con distintos perfiles clínicos y sustratos patológicos subyacentes (Leyton *et al*., 2011). Se caracteriza por una pérdida gradual y progresiva de las funciones lingüísticas, con relativa preservación de otros dominios cognitivos, así como de las actividades de la vida diaria durante aproximadamente los dos primeros años de deterioro (Harciarek y Kertesz, 2011). Más recientemente se diferenciaron dos patrones clínicos, el fluente y el no fluente, que se asociaron con la DLFT.

Los casos con afasia fluente, más conocidos como DS, presentan un síndrome caracterizado por grave anomia y alteración de la comprensión de palabras aisladas, con desintegración gradual de conocimiento acerca de palabras, personas y objetos, pero con preservación de los aspectos fonológicos y sintácticos del lenguaje. Los casos con la variante no fluente, también denominada variante nofluente/agramática o APNF, en contraste, tienen alteración de la producción del lenguaje con características variables que incluyen la simplificación de la producción del lenguaje y errores sintácticos, habla con esfuerzo, vacilante, con articulación distorsionada y cambios en la prosodia (Leyton *et al*., 2011).

De forma posterior se ha identificado una tercera variante clínica de APP que se conoce como la variante logopénica o fonológica. Sin embargo, esta variante podría considerarse una presentación atípica de la EA, puesto que en la mayoría de los casos la patología subyacente es de EA. Esta variante se caracteriza por problemas para encontrar palabras, con titubeos frecuentes y marcada anomia y dificultad para repetir frases o series de palabras. La comprensión de palabras sueltas es buena y, a diferencia de la variante no fluente, con preservación de la sintaxis oral y de aspectos motores del habla. Cada variante se asocia con un patrón de atrofia cerebral característico que refleja el sistema cognitivo afectado. El patrón para la variante logopénica es el menos conocido, aunque se ha asociado con atrofia parietal inferior y temporal superior del hemisferio izquierdo (Leyton *et al*., 2011).

Cuadro 4.2. Criterios de inclusión y exclusión para el diagnóstico de afasia progresiva primaria

Criterios de inclusión (deben ser positivos)
• La característica clínica más prominente es la dificultad con el lenguaje • Este déficit es la causa principal de alteración de las actividades de la vida diaria • La afasia debería ser el déficit más prominente en el inicio de los síntomas y durante las fases iniciales de la enfermedad
Criterios de exclusión (deben ser negativos)
• El patrón de déficits se explica mejor por otras enfermedades no degenerativas del sistema nervioso o médicas • La alteración cognitiva se explica mejor por un diagnóstico psiquiátrico • Presencia de trastornos iniciales prominentes de memoria episódica, memoria visual y funciones visoperceptivas • Presencia de alteración conductual inicial prominente

Recientemente se han publicado los criterios diagnósticos de la APP y sus tres variantes, la nofluente/agramática, la semántica y la logopénica (Gorno-Tempini *et al.*, 2011). Los pacientes son inicialmente diagnosticados de APP y posteriormente divididos en las variantes clínicas según las características específicas del habla y del lenguaje de cada subtipo. La clasificación puede además especificar el diagnóstico como "apoyado por imagen" si se confirma el patrón de atrofia y "con patología definida" si se dispone de datos patológicos o genéticos (ver cuadros 4.2 y 4.3).

Cuadro 4.3. Criterios diagnósticos para las variantes no fluente/agramática, semántica y logopénica

Diagnóstico clínico		
No fluente/agramática	*Semántica*	*Logopénica*
Al menos una característica debe estar presente: – Agramatismo en la producción del lenguaje – Apraxia del habla	Ambas características deben estar presentes: – Alteración de la denominación por confrontación – Alteración de la comprensión de palabras aisladas	Ambas características deben estar presentes: – Alteración de evocación de palabras aisladas en habla espontánea o denominación – Alteración de la repetición de frases

Al menos 2 o 3 de las siguientes otras características deben estar presentes: – Alteración de la comprensión de frases sintácticamente complejas – Comprensión de palabras aisladas preservada – Conocimiento de objetos preservado	Al menos 3 de las siguientes otras características deben estar presentes: – Alteración del conocimiento de objetos, particularmente los de menor frecuencia o menos familiares – Dislexia superficial o disgrafía – Repetición preservada – Producción del habla preservada (gramática o aspectos motores)	Al menos 3 de las siguientes otras características deben estar presentes: – Errores fonológicos en el habla espontánea y denominación – Preservación de la comprensión de palabras aisladas y conocimiento de objetos – Habla motora preservada – Ausencia de agramatismo franco

Diagnóstico apoyado por imagen		
No fluente/agramática	*Semántica*	*Logopénica*
Ambos criterios deben estar presentes: – Diagnóstico clínico de APP variante no fluente/agramática – La imagen debe mostrar uno o más de los siguientes: ▪ Atrofia predominantemente frontoinsular posterior izquierda ▪ Hipoperfusión o hipometabolismo en SPECT o TEP predominantemente fronto-insular posterior izquierdo	Ambos criterios deben estar presentes: – Diagnóstico clínico de APP variante semántica – La imagen debe mostrar uno o más de los siguientes ▪ Atrofia predominantemente temporal anterior ▪ Hipoperfusión o hipometabolismo en SPECT o TEP predominantemente temporal anterior	Ambos criterios deben estar presentes: – Diagnóstico clínico de APP variante logopénica – La imagen debe mostrar al menos uno de los siguientes: ▪ Atrofia predominantemente perisilviana o parietal posterior izquierda ▪ Hipoperfusión o hipometabolismo en SPECT o TEP predominantemente perisilviano o parietal posterior izquierdo

Diagnóstico con patología definida		
No fluente/agramática	*Semántica*	*Logopénica*
Los tres criterios deben estar presentes:	Los tres criterios deben estar presentes:	Los tres criterios deben estar presentes:

– Diagnóstico clínico de APP variante no fluente/agramática – Evidencia histopatológica de patología neurodegenerativa específica – Presencia de una mutación patogénica conocida	– Diagnóstico clínico de APP variante semántica – Evidencia histopatológica de patología neurodegenerativa específica – Presencia de una mutación patogénica conocida	– Diagnóstico clínico de APP variante logopénica – Evidencia histopatológica de patología neurodegenerativa específica – Presencia de una mutación patogénica conocida

Abreviaciones: APP, afasia progresiva primaria; SPECT, *Single photon emission computed tomography*; TEP, tomografía por emisión de positrones.

4.2. Neuropatología y neuroimagen

En los últimos años se han realizado numerosos avances en la etiología, patogénesis, genética, patología y fenotipo clínico, emergiendo nueva terminología y clasificaciones. No obstante, el examen neuropatológico continúa siendo clave para el diagnóstico definitivo en la mayoría de casos de DLFT. En este sentido, los criterios neuropatológicos actuales de DLFT (Cairns *et al*., 2007) tienen en cuenta las descripciones más recientes de entidades novedosas (como la tautopatía con demencia esporádica multisistema), el descubrimiento de defectos causales genéticos o la recientemente conocida proteinopatía (TDP-43). La neuroimagen desempeña también un papel importante en el diagnóstico ya que puede ayudar a diferenciar los distintos subtipos de DLFT de otras demencias.

4.2.1. Neuropatología

Con la excepción de los casos en los que se identifica un defecto genético, el examen del cerebro y la neuropatología es esencial para determinar la enfermedad subyacente a la DLFT. Incluso en aquellos casos caracterizados genéticamente, no es infrecuente que coexistan enfermedades neurodegenerativas y otras patologías, que pueden haber contribuido al cuadro clínico en mayor o menor grado. La neuropatología del cerebro, bien en autopsia, o más raramente en biopsia, continúa siendo el método de referencia o *gold standard* para la determinación del diagnóstico. Aunque la mayoría de los casos estudiados por el neuropatólogo suelen ser casos en estados avanzados de la enfermedad, hay una creciente concienciación de que la patología molecular de todas las enfermeda-

des neurodegenerativas está presente varios años antes del inicio de los síntomas (Cairns *et al*., 2007).

De forma parecida a otras demencias degenerativas, en la DLFT se ha identificado acumulación de algunas proteínas en el cerebro de estos pacientes post mórtem. En concreto se han hallado agregados de proteína tau (τ), de *TAR DNA-binding protein of 43* (TDP-43) y de *fused in sarcoma* (FUS). Por ello, neuropatológicamente la DLFT se puede dividir en tres grandes clases moleculares basadas en estas proteínas subyacentes patológicas: DLFT- τ, DLFT-TDP y DLFT-FUS. Estos cambios patológicos representan los primeros sucesos de una cascada que se inicia a nivel sináptico y neuronal y que conduce al síndrome clínico (Pievani *et al*., 2011).

La patología subyacente a la vcDFT incluye tanto las patologías FUS, τ como la TDP-43 (ver figura 4.1) (Seelaar *et al*., 2011). No existe una correlación clara entre el fenotipo clínico y neuroanatómico observable en vida y la neuropatogenia subyacente, debido a que el patrón de pérdida neuronal y atrofia ocurre en la misma localización anatómica y progresa de forma similar con el tiempo. Incluso se han descrito casos con clínica de la vcDFT sin patología de DLFT, que incluían patología de EA o de demencia por cuerpos de Lewy post mórtem. En un estudio hallaron que un 7% de los casos analizados tenían patología de EA (Rohrer, 2011). Por otro lado, la DS se ha asociado comúnmente con patología TDP-43 y más raramente con patología τ o de EA. La variante APNF está asociada más frecuentemente con τ, aunque también se ha descrito con patología de EA o, en menor grado, con patología TDP-43 (Seelaar *et al*., 2011).

Las inclusiones positivas de TDP-43 también son una característica de la esclerosis lateral amiotrófica, y la patología τ de la parálisis supranuclear progresiva y de la degeneración corticobasal, corroborando la observación de características clínicas solapadas entre las distintas entidades.

Distintos estudios han analizado las características clínicas y neuropsicológicas que pudieran ser marcadores importantes de la patología subyacente. La diferenciación de los pacientes en los tres subtipos patológicos conocidos (τ, TDP y FUS) en vida sólo es posible mediante la identificación de una mutación patogénica en uno de los genes de la DLFT. Aunque hay algunas características clínicas y neuropsicológicas que sugieren un determinado subtipo patológico, como un inicio muy temprano en la vcDFT-FUS, la presencia de un síndrome de parálisis supranuclear progresiva en la vcDFT- τ y la presencia de la esclerosis lateral amiotrófica en la vcDFT-TDP, estos marcadores de patología subyacente son aún muy limitados (Rohrer, 2011). Por otro lado, de la misma forma que una constelación de síntomas clínicos asociados a la vcDFT, DS o APNF no predice de forma inequívoca la causa neurodegenerativa subyacente, la presencia de la neuropa-

tología de DLFT tampoco predice con seguridad uno u otro de los fenotipos asociados (Cairns *et al*., 2007).

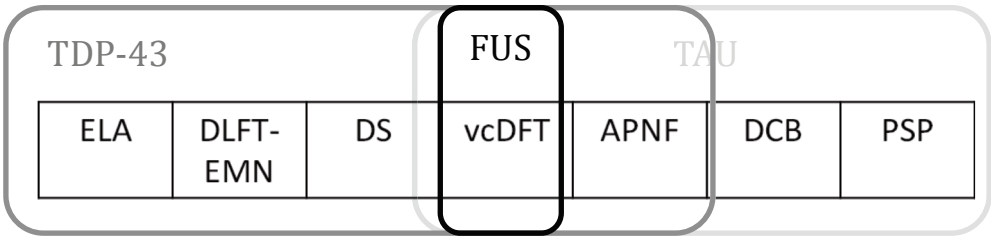

Figura 4.1. Espectro clínico y patológico de la degeneración lobar frontotemporal. APNF, afasia progresiva primaria nofluente; DCB, degeneración corticobasal; DLFT-EMN, degeneración lobar frontotemporal-enfermedad de la motoneurona; DS, demencia semántica; ELA, esclerosis lateral amiotrófica; FUS, *fused in sarcoma*; PSP, parálisis supranuclear progresiva; TDP-43, *TAR DNA-binding protein of 43*; vcDFT, variante conductual de la demencia frontotemporal.

4.2.2. Neuroimagen

Los estudios de neuroimagen en pacientes con DLFT muestran típicamente atrofia e hipometabolismo focal de los lóbulos frontales o temporales. La vcDFT está asociada a atrofia de los lóbulos frontales, aunque se han descrito distintos subtipos con distintos patrones anatómicos de implicación frontal, temporal y parietal: frontal dominante, temporal dominante, frontotemporal y temporofrontoparietal (Rohrer, 2011). En un estudio reciente de 80 pacientes con la vcDFT hallaron que en la mayoría de los casos la atrofia era simétrica (65%), un 20% presentaba asimetría de predominio izquierdo y un 15% de predominio derecho. Los tres grupos no diferían entre sí clínicamente aunque sí se relacionaron con mutaciones genéticas específicas (Whitwell *et al*., 2013). La degeneración focal inicial emerge en el córtex cingulado anterior pregenual y frontoinsular, así como en el córtex dorsomedial prefrontal, polo frontal, núcleo estriado y tálamo (Seeley *et al*., 2012). Con el tiempo la enfermedad se extiende a regiones adyacentes orbitales y dorsolaterales y finalmente al lóbulo parietal (Seeley *et al*., 2012) (ver figura 4.2).

Figura 4.2. Atrofia frontal bilateral en imagen por tomografía computarizada de un paciente de 75 años con vcDFT (variante conductual de la demencia frontotemporal) que presentaba desinhibición, hiperoralidad, apatía y afectación cognitiva frontal y temporal.

Los distintos tipos de afasia están también asociados con un patrón de atrofia cerebral distintivo, que según el criterio diagnóstico recientemente propuesto representan una característica útil para apoyar el diagnóstico (Cerami *et al*., 2012). Los pacientes con DS muestran un patrón de atrofia cerebral bastante consistente.

Se caracteriza por atrofia bilateral de las porciones ventrales y laterales del lóbulo temporal anterior, aunque típicamente con mayor afectación izquierda (Gorno-Tempini *et al*., 2011) (ver figura 4.3). Por otro lado, los pacientes con la variante no fluente exhiben un patrón con atrofia de la región frontoinsular (área perisilviana izquierda), que implica el giro frontal inferior, la ínsula, el área premotora y el área motora suplementaria (Leyton *et al*., 2011).

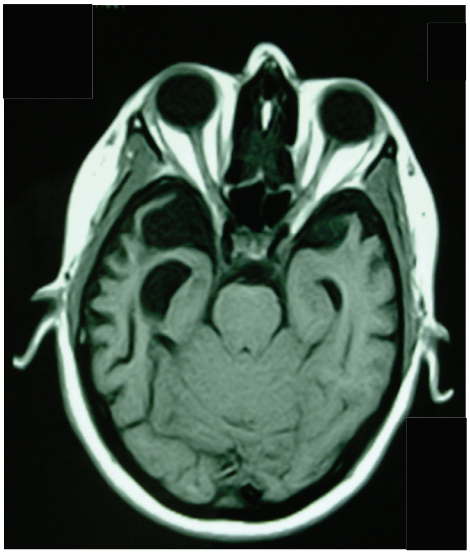

Figura 4.3. Atrofia temporal bilateral asimétrica en imagen por resonancia magnética de un paciente de 51 años con demencia semántica. Presentaba anomia y alteración de la comprensión con preservación de praxis y funciones visoespaciales y visoconstructivas.

En un estudio realizado con la técnica de análisis de *voxel-based morphometry*, cuando se analizaron los tres tipos de APP conjuntamente, la región perisilviana izquierda y los lóbulos temporales anteriores se mostraron atrofiados. No obstante, cuando cada una de las entidades se analizó por separado emergieron patrones distintivos: la APNF se asoció con atrofia frontal inferior e insular izquierda. La DS se caracterizó por atrofia del córtex temporal anterior y la afasia logopénica mostró atrofia en el córtex temporal posterior izquierdo y lóbulo parietal inferior (Gorno-Tempini *et al*., 2004).

Estudios recientes de RM funcional que abordan la disrupción de redes, mediante el análisis de la actividad cerebral en reposo, han mostrado que la vcDFT presenta reducción de la red *salience*. Esta red, que conecta el cingulado dorsal anterior y el córtex frontoinsular con estructuras subcorticales y límbicas, se ha implicado en el procesamiento de estímulos emocionalmente significativos. Por otro lado, parece haber un incremento de conectividad en la red por defecto *(default-mode network),* red localizada más posteriormente, que se ha hallado típicamente afectada en la EA. Aparece, por tanto, un patrón divergente en pacientes con la vcDFT y EA, con reducción de la red de *salience* y conectividad incremen-

tada de la red por defecto en los pacientes con la vcDFT y el patrón opuesto en pacientes con EA. Estudios de conectividad estructural en la vcDFT, realizados mediante imágenes de tensor de difusión *(Diffusion tensor imaging*, DTI), señalan la disrupción de tractos específicos frontotemporales, como el uncinado y el cíngulo anterior. En las APP también se ha hallado afectación específica en distintos tractos de sustancia blanca (Pievani *et al*., 2011).

La diferenciación entre la DLFT y la EA es importante clínicamente. Se ha sugerido que la atrofia o adelgazamiento cortical de precuña, circunvolución cingulada posterior y de otras regiones temporales y parietales posteriores son características de la patología de EA independientemente del diagnóstico clínico y que, por tanto, puede ser de ayuda para diferenciar los pacientes con presentaciones atípicas de EA (que pueden incluir clínica de vcDFT o de afasia progresiva) de aquellos con patología de DLFT (Seelaar *et al*., 2011).

4.3. Neuropsicología

El perfil neuropsicológico de la DLFT se caracteriza por la disfunción ejecutiva, que incluye déficits en planificación, organización, juicio, resolución de problemas y flexibilidad mental, mientras que la memoria, la percepción visual y las capacidades espaciales suelen estar preservadas. No obstante, en el inicio de la enfermedad, la disfunción ejecutiva puede estar ausente o eclipsada por cambios conductuales prominentes. Además, la disfunción ejecutiva también se puede hallar en la EA. La fluidez verbal (fonética y semántica) normalmente está alterada en la vcDFT y en la APNF, pero también lo está aunque en menor grado en la EA. En la DS, la fluidez semántica está más alterada que la fonética (Seelaar *et al*., 2011).

Aunque en las evaluaciones iniciales, la orientación en tiempo y espacio, el recuerdo libre a largo plazo y el reconocimiento están más frecuentemente afectados en la EA que en la DLFT, la diferenciación entre ambas patologías puede ser difícil con test neuropsicológicos estándar en etapas iniciales. Por ello, en los últimos años distintos autores están analizando la utilidad de tareas de procesamiento emocional y de reconocimiento social en el diagnóstico clínico (Seelaar *et al*., 2011).

4.3.1. Variante conductual de la demencia frontotemporal

La vcDFT se caracteriza por una fase larga de cambios subclínicos conductuales y deterioro progresivo de la personalidad. Los cambios en la conducta social, la pérdida de empatía y la alteración de la percepción social son signos tempranos y consistentes de la vcDFT (Cerami *et al*., 2012). Estos cambios insidiosos en personalidad y

conducta interpersonal indican una desintegración progresiva de los circuitos neurales implicados en cognición social, regulación de las emociones, motivaciones y toma de decisiones (Piguet *et al*., 2011). En el curso de la enfermedad los pacientes muestran un gran espectro de síntomas, que incluye apatía, desinhibición, hiperoralidad e impulsividad y alteración de funciones cognitivas, destacando la disfunción ejecutiva, con relativa preservación de la memoria. Este perfil neuropsicológico corresponde principalmente a la degeneración del córtex prefrontal.

Al inicio de la enfermedad los pacientes con la vcDFT pueden presentar una buena ejecución en test neuropsicológicos formales a pesar de mostrar cambios de personalidad y conductuales significativos. Este hecho, junto con la relativa preservación de la actividad funcional, puede conducir a un diagnóstico erróneo de enfermedades psicológicas o psiquiátricas (Cerami *et al*., 2012). La presencia de déficits graves de memoria episódica suele emplearse como criterio de exclusión, aunque entre el 10-15% de los pacientes con la vcDFT tienen amnesia grave. A medida que la enfermedad progresa, la atrofia suele afectar regiones temporales anteriores y el patrón se vuelve menos distinto de otros subtipos de DLFT, sobre todo respecto de la DS (Piguet *et al*., 2011).

A pesar de los recientes avances en la caracterización clínica de la vcDFT, su diferenciación de la EA puede ser problemática en vida. Ambas patologías comparten síntomas y en sus etapas finales pueden ser indistinguibles. Por otro lado, la neuropatología de EA puede implicar los lóbulos frontales o sus proyecciones produciendo cuadros clínicos mixtos. Por ello, pacientes con patología de EA pueden ser diagnosticados erróneamente en vida de la vcDFT, especialmente si tienen un inicio temprano y características prominentes neuropsiquiátricas, a pesar de tener mayores alteraciones de memoria y una personalidad y funciones ejecutivas más intactas que los pacientes con la vcDFT (Mendez *et al*., 2013).

4.3.2. Demencia semántica

El subtipo de DS se caracteriza por un habla fluida con comprensión alterada sin pérdida de la memoria episódica, sintaxis ni fonología. Sin embargo, el habla resulta vacía, excesiva, con perseveraciones temáticas, parafasias semánticas y fluencia semántica pobre (Kertesz *et al*., 2010). Destaca la pérdida del conocimiento acerca de palabras y objetos, la anomia y los déficits en la comprensión de palabras aisladas (Cerami *et al*., 2012). Durante el curso de la DS con frecuencia aparecen trastornos conductuales, que se superponen a los propios de los pacientes con la vcDFT, debido sobre todo al daño cortical pre-

frontal y del sistema límbico. Por el contrario, los pacientes con el subtipo de afasia no fluente (APNF) usualmente no muestran trastornos de conducta (Cerami *et al*., 2012).

La característica principal de la DS la constituye la pérdida progresiva y multimodal del conocimiento semántico, marcada sobre todo en el ámbito del lenguaje y, particularmente, en la denominación y comprensión. Estos pacientes pierden progresivamente el significado de las palabras, pero son fluentes y repiten bien. En este sentido, se parecería a una afasia transcortical sensorial con articulación, repetición, fonología y sintaxis preservadas pero con importante anomia y comprensión alterada. Inicialmente los pacientes producen circunloquios o rodeos para expresar lo que precisan cuando no logran nombrarlo, y van reduciendo la variedad léxica, pero el ritmo de su discurso es normal. En las primeras etapas, la pérdida de palabras de baja frecuencia puede ser el único signo de la enfermedad. Posteriormente esta dificultad será también evidente en palabras más comunes. A medida que la enfermedad progresa, el discurso puede aún considerarse fluido, pero se caracteriza por parafasias semánticas. Es destacable la grave anomia progresiva y la alteración de la comprensión de palabras aisladas. Estos pacientes preguntan frecuentemente por el significado de palabras, normalmente nombres, hecho que se considera una importante clave diagnóstica. También es característica la dificultad para la definición de palabras, con definiciones generales o imprecisas. Debido a la preservación de los aspectos fonológicos, los pacientes pueden repetir correctamente palabras. Como resultado de su alteración léxico-semántica, su discurso se va reduciendo, llegando finalmente al mutismo (Harciarek y Kertesz, 2011).

Otra característica destacable, con frecuencia presente desde fases iniciales, es la alteración pragmática. Los pacientes presentan una producción desinhibida caracterizada por perseveraciones temáticas y por no escuchar a los demás. De hecho, la afectación pragmática junto con el frecuente cuestionamiento del significado de las palabras contribuyen significativamente a su deterioro social y comunicativo (Harciarek y Kertesz, 2011).

El déficit en memoria semántica también conduce a la alteración en el reconocimiento de objetos (agnosia) cuando se presentan a partir de otras modalidades sensoriales como la visión, el tacto, el olfato y el gusto. La habilidad para identificar correctamente los objetos depende de factores como el tipo de material (objeto real o representado), así como de la familiaridad. Algunos pacientes presentan también dificultades en el reconocimiento de caras, trastorno conocido como prosopagnosia, que puede incluso llegar a afectar a las caras de miembros familiares. Como la fonología está preservada, pueden leer; pero no entienden el significado de lo que leen (Harciarek y Kertesz, 2011).

En contraste con los importantes déficits semánticos, la memoria episódica, particularmente los sucesos autobiográficos, aparece preservada. No obstante, a medida que progresa la enfermedad, la memoria episódica también puede llegar a afectarse. Cuando estos déficits emergen, los pacientes parecen tener más dificultad con la memoria remota que con la más reciente del día a día (Harciarek y Kertesz, 2011).

La DS está fuertemente asociada a la vcDFT presentando, en la mayoría de los casos, cambios conductuales y de personalidad incluso desde su inicio. Es frecuente la desinhibición, la irritabilidad, y mayor atracción por el contacto social y los alimentos dulces. También se ha observado un mayor interés por aspectos religiosos y una tendencia a vestirse de forma excéntrica, así como falta de empatía, conductas de utilización, inflexibilidad mental y compulsiones (como mirar el reloj y un interés desmesurado por los puzles).

4.3.3. Afasia progresiva no fluente

Los primeros síntomas de la APNF pueden ser heterogéneos, pero la mayoría de los individuos presentan anomia progresiva. En este sentido, la diferenciación con los pacientes con EA consistiría básicamente en la relativa preservación de la memoria y de las funciones no verbales. En los primeros estadios, la fluidez verbal puede estar aún relativamente preservada, aunque algunos pacientes empiezan a tener problemas con la articulación y, por tanto, su habla requiere esfuerzo y presenta pausas. A medida que la enfermedad progresa, el lenguaje va afectándose y la fluidez disminuye, aparecen problemas en la construcción y sintaxis de frases. El lenguaje se vuelve agramático y difícil de entender, se utilizan menos verbos, se omiten determinantes y falla la concordancia entre sujeto y verbo. El agramatismo suele ser menos grave que en los casos de afasia por un ictus. Debido a que algunos casos presentan una importante alteración de la repetición, tanto de frases como de palabras cortas, algunos pacientes podrían clasificarse de afasia de conducción caracterizada por una repetición alterada, comprensión intacta y un lenguaje fluente pero parafásico. De forma adicional, los pacientes con APNF pueden también presentar alteración en la planificación y secuenciación de los movimientos requeridos para el habla, lo que se denomina apraxia del habla. Ésta puede ser también una de las características iniciales de los pacientes con APNF, por lo que a estos sujetos difícilmente se les confunde con la EA. La gran mayoría de pacientes, especialmente los que tienen apraxia del habla, pueden tener problemas con las primeras consonantes de una palabra, hacer pausas en mitad de las palabras, cometer errores fonológicos, así como mostrar una prosodia lenta, simplificada y defectuosa. A medida

que la afasia progresa, muchos individuos tienen problemas en la lectura, aunque suelen ser leves y relacionados con aspectos fonémicos. En cambio, la escritura suele estar marcadamente alterada, con numerosos errores gramaticales. Por otro lado, los déficits semánticos no son característicos de la APNF. Incluso en estadios finales, caracterizados por mutismo, los pacientes tienen la comprensión relativamente preservada, a diferencia de la afasia global. No obstante, debido al agramatismo, la compresión de fases sintácticamente complejas, como las pasivas negativas, puede estar afectada (Harciarek y Kertesz, 2011).

Muchos casos de APNF tienen características extrapiramidales de degeneración corticobasal y parálisis progresiva supranuclear que aparecen antes de los dos últimos años de vida. Algunos casos pueden presentar de forma inicial y prominente una apraxia de extremidades progresiva. Algunos pacientes muestran características conductuales tempranas típicas de la vcDFT. Además, también pueden desarrollar problemas ejecutivos y de memoria de trabajo, aunque éstos no suelen afectar el funcionamiento diario (Harciarek y Kertesz, 2011).

4.3.4. La exploración neuropsicológica

La exploración neuropsicológica ofrece en la actualidad el método más sensible y específico para discriminar la DLFT de otras demencias.

Se ha sugerido una combinación de test específicos que puede ayudar a diferenciar los casos. Los pacientes con la vcDFT obtienen resultados típicamente anormales en: Dígitos inversos *(Weschler adult intelligence scale, WAIS)*, *Hayling test of response inhibition*, y la versión corta de la *Executive and social cognition battery* (Piguet *et al*., 2011). El Examen cognoscitivo minimental (*Mini–mental state examination*, MMSE) no suele ser sensible, mientras que el *Adenbrook's cognitive examination* parece detectar al menos el 90% de los casos iniciales. Se ha sugerido también que el *Montreal cognitive assessment* (MoCA), un test breve desarrollado para la valoración de formas leves de demencia, es mejor opción que el MMSE en la valoración de la vcDFT (Freitas *et al*., 2012).

En un estudio de metaanálisis, realizado por Hutchinson y Mathias (2007), se comparó la ejecución cognitiva de muestras con EA y DLFT para identificar aquellos test que mejor discriminaban ambas condiciones. De 115 pruebas, solo 19 se consideraron útiles para el diagnóstico diferencial. No obstante, el solapamiento entre ellas era notable, hecho que dificulta su utilidad en el contexto del diagnóstico diferencial. Se considera pues que incluso estos test cognitivos deben usarse con precaución y conjuntamente con otra información diagnóstica, como la historia médica, las observaciones conductuales, los datos de neuroimagen y la información de familiares.

Dado que con frecuencia los pacientes carecen de autoconciencia de su enfermedad, se han desarrollado distintos cuestionarios que se basan en la información de los cuidadores para documentar los síntomas, como el *Neuropsychiatric inventory*, la *Cambridge behavioral inventory* y el *Frontal behavioural inventory* (Piguet *et al*., 2011). Recientemente se ha introducido la *FTD rating scale* (FRS) para la monitorización de la progresión de la enfermedad (Seelaar *et al*., 2011).

La dificultad en identificar perfiles de déficits cognitivos específicos de la vcDFT ha llevado al creciente interés por los aspectos de cognición social (teoría de la mente), reconocimiento emocional y solución de problemas complejos y el uso de tareas con validez ecológica. El córtex orbitomedial frontal es crucial para la ejecución en estos dominios. La identificación y evaluación de las funciones del córtex orbitofrontal y ventromedial constituye aún un reto para los neuropsicológos. Personas con disfunción en estas regiones pueden mostrar una ejecución normal en baterías neuropsicológicas estándar, a pesar de que los déficits asociados a estas estructuras pueden tener consecuencias interpersonales, ocupacionales y legales importantes (Zald y Andreotti, 2010). Dado que las pruebas neuropsicológicas tradicionales son insensibles al daño orbitomedial, en los últimos años se han desarrollado tareas que han demostrado ser bastante sensibles a este daño. Entre éstas destacan las que implican aprendizaje y adaptación a cambios en el refuerzo (tareas de alternancias, aprendizaje de inversión, inhibición de respuestas, Test de clasificación de tarjetas de Wisconsin), tareas de toma de decisiones (juegos de apuesta), tareas olfativas, algunos tipos de memoria, y entrevistas y cuestionarios (Zald y Andreotti, 2010). Dada la naturaleza heterogénea de los procesos relacionados con regiones frontales orbitomediales, se recomienda una caracterización amplia del funcionamiento que implique distintas tareas y procesos (Zald y Andreotti, 2010).

Por otro lado, la clasificación de las variantes de la APP se basa en la valoración de la presencia o ausencia de unas determinadas características del habla y del lenguaje que implican distintos dominios: producción (gramática, habla motora, errores de sonido, pausas en la búsqueda de palabras), repetición, comprensión de palabras aisladas o de la sintaxis, denominación por confrontación, conocimiento semántico (de objetos y personas) y lectura/deletreo. Aunque una exploración breve de unos 20 minutos puede ser suficiente para clasificar los distintos subtipos, se considera más fiable una evaluación más detallada realizada por un especialista (Gorno-Tempini *et al*., 2011).

5
Enfermedad de Parkinson y demencia con cuerpos de Lewy

La enfermedad de Parkinson (EP) y la demencia con cuerpos de Lewy (D-CL) son las enfermedades neurodegenerativas más frecuentes después de la enfermedad de Alzheimer (EA).

En 1817 James Parkinson describió los síntomas de la "parálisis agitante" que años más tarde se empezaría a conocer como la EP. Casi un siglo después, en 1912, Heinrich Fritz Lewy identificaba unos agregados proteicos que en pocos años se descubrirían acumulados en la sustancia negra y se les conocería como cuerpos de Lewy. Estos cuerpos de Lewy se convirtieron en la señal de identidad de la EP y la D-CL. En la década de 1990, se identifica la proteína α-sinucleína como el principal componente de los cuerpos de Lewy. Con el paso de los años, la EP y la D-CL han sido conocidas como sinucleinopatías y consideradas como distintas manifestaciones del mismo espectro: el de las enfermedades con cuerpos de Lewy.

Los clásicos cuerpos de Lewy ubicados en el tronco cerebral son inclusiones en el citoplasma de las neuronas, formadas por agregados de distintas proteínas filamentosas anormales (predominantemente α-sinucleína), de forma esférica, de 8-30 µm de diámetro, con un centro eosinófilo e hialino, bandas laminares concéntricas y un halo estrecho y claro. Los cuerpos de Lewy corticales también son redondeados, aunque sin halo y más pequeños. Además de en el sistema nervioso central, se ha descrito la presencia de cuerpos de Lewy en el sistema nervioso periférico y autónomo. Asimismo, se han hallado cuerpos de Lewy en personas con un envejecimiento aparentemente normal y en otras enfermedades neurodegenerativas como la EA. En el siglo XXI, los investigadores se plantean si, en realidad, los cuerpos de Lewy no son más que una medida indirecta de los mecanismos degenerativos que subyacen a la EP y a la D-CL.

5.1. Enfermedad de Parkinson

La EP afecta a una de cada cien personas mayores de 60 años en los países industrializados y se considera más frecuente en hombres que en mujeres.

Las primeras descripciones de la EP, realizadas por el mismo James Parkinson, destacaban como síntoma principal de la enfermedad el temblor en reposo: "…Se caracteriza por una movilidad voluntaria temblorosa, con disminución de la fuerza muscular, en partes del cuerpo que están en reposo. Hay tendencia a inclinar el tronco adelante y a que el paseo se convierta de pronto en carrera…". Unos años después de estas primeras descripciones, Jean-Martin Charcot señalaba que no todos los pacientes temblaban y destacaba la presencia de rigidez. Con el tiempo se han añadido otros síntomas motores y no motores, como la presencia de deterioro cognitivo o incluso la aparición de demencia, presente en aproximadamente el 30% de los casos.

Con los años también se ha consolidado la asociación de la EP con la disfunción motora producida por degeneración extrapiramidal del sistema nigroestriado o, lo que es lo mismo, de las proyecciones dopaminérgicas de la sustancia negra (núcleo situado en el mesencéfalo) al neoestriado (parte de los ganglios basales formada por el núcleo caudado y el putamen). Hoy en día se reconoce la implicación de otras estructuras y redes neurales.

5.1.1. Aspectos clínicos y diagnósticos

La EP es principalmente una enfermedad de etiología multifactorial. Sólo en una minoría de casos existen genes específicos cuyas mutaciones causan EP. La mayoría de los casos corresponden a lo que se denomina EP esporádica, es decir, sin antecedentes familiares. Estudios recientes evidencian que el gen de la glucocerebrosidasa (GBA) es uno de los factores de riesgo genéticos más comunes y potentes de la EP esporádica (Morley y Hurtig, 2010). En otros estudios multicéntricos también se ha apuntado, entre otros, a las variantes de los genes de la α-sinucleína (SNCA) y de la proteína microtubular asociada a tau *(microtubule-associated protein tau*, MAPT) como factores de riesgo genéticos de EP (Leverenz *et al.*, 2009). Además de los factores de riesgo genéticos, se han descrito otros como la exposición ambiental a neurotoxinas y a pesticidas (Morley y Hurtig, 2010). En la actualidad, podemos afirmar que existe un creciente interés por los factores de riesgo ambientales.

El trastorno motor de la EP se caracteriza por cuatro signos: bradicinesia, temblor en reposo, rigidez, e inestabilidad postural. Además presenta un inicio

asimétrico y buena respuesta a la levodopa (precursor de la dopamina que se administra como fármaco dado que la dopamina no puede atravesar la barrera hematoencefálica). Actualmente, el diagnóstico de posible o probable EP se basa únicamente en el criterio clínico. El examen neuropatológico que demuestre la atrofia o disminución importante de células en la sustancia negra es necesario para el diagnóstico definitivo de EP en pacientes con el diagnóstico clínico de EP posible o probable (Leverenz *et al.*, 2009).

El diagnóstico diferencial incluye los temblores esenciales o distónicos y el parkinsonismo asociado a agentes exógenos como los fármacos que bloquean los receptores dopaminérgicos. El parkinsonismo de causa vascular también puede simular EP, aunque en este caso suele responder peor a la levodopa y asociarse con afectación de extremidades inferiores y apraxia de la marcha. Además, existen enfermedades con parkinsonismo atípico por deficiencia dopaminérgica en el estriado, pero sin evidencia de patología por cuerpos de Lewy, tales como la atrofia multisistémica, la parálisis supranuclear progresiva y la degeneración córtico-basal, de las que se hablará en el próximo capítulo (Brooks, 2010).

La inmensa mayoría de los pacientes con EP padecen también síntomas no motores, sensoriales, autonómicos, cognitivoconductuales y relacionados con el sueño, que pueden estar ya presentes en el momento del diagnóstico y que repercuten en el grado de discapacidad. En un estudio multicéntrico, sin considerar el deterioro cognitivo, se halló que los síntomas no motores más comunes en la EP son los psiquiátricos (68%), seguidos de la fatiga (58%), el dolor de piernas (38%), el insomnio (37%), la afectación urinaria (35%), el babeo (31%) y la dificultad para concentrarse (31%). El dolor, la fatiga y los síntomas psiquiátricos son significativamente más comunes en mujeres que en hombres. El alto impacto de estos síntomas comórbidos ha llevado a la *American Academy of Neurology's Quality Standards Subcommittee* a emitir en 2010 una serie de directrices para el tratamiento de los síntomas no motores en la EP (Morley y Hurtig, 2010).

Con la reciente revisión de la *Unified Parkinson's disease rating scale* (UPDRS) desarrollada por la *Movement Disorder Society* (MDS-UPDRS) se puede cuantificar la gravedad de los síntomas motores y no motores en la EP. Otro de los instrumentos más comúnmente utilizados es la escala de Hoehn y Yahr, con la que se cuantifica el estadio de la enfermedad, desde la ausencia de síntomas hasta la necesidad de silla de ruedas y la situación de total dependencia. Otro instrumento para valorar la capacidad funcional es la escala de Schwab y England.

Hay pruebas convincentes de que el proceso de la EP neurodegenerativa comienza muchos años antes de la aparición de las manifestaciones motoras. Las estimaciones iniciales basadas en los hallazgos neuropatológicos y de neuroima-

gen de afectación de la sustancia negra y de alteración de la dopamina estriatal sugerían un período preclínico de 5 a 6 años. Sin embargo, la evidencia más reciente de presencia de cuerpos de Lewy en otras poblaciones neuronales sugiere que la fase preclínica puede ser mucho más larga. Los estudios epidemiológicos de las manifestaciones no motoras, como el estreñimiento, los trastornos de ansiedad, los trastornos del sueño REM *(rapid eye movement),* la alteración de la conducta y la anemia sugieren que el período preclínico se extiende por lo menos 20 años antes de que las manifestaciones motoras aparezcan. El deterioro olfativo y la depresión también pueden preceder a la aparición de las manifestaciones motoras, aunque en este caso los síntomas motores tardan menos tiempo en surgir. Algunos autores postulan que los mecanismos patógenos pueden empezar incluso en el período prenatal. Así, algunos pacientes con EP podrían nacer con un menor número de neuronas dopaminérgicas (y no dopaminérgicas) como resultado de anomalías genéticas o de otro tipo acaecidas en el período prenatal o perinatal.

La EP no evoluciona de forma lineal sino que parece seguir una progresión exponencial, más marcada para los casos de inicio temprano. Esto significa que en los pacientes jóvenes el deterioro clínico es más largo y se acelera cuando se alcanza la fase avanzada, igualándose con los casos de inicio tardío. En los últimos años de vida los enfermos de Parkinson presentarán el mismo deterioro clínico y patológico, independientemente de la edad en la que se inició su enfermedad (Kehagia *et al.*, 2010).

El tratamiento con medicamentos precursores y agonistas de la dopamina proporciona una importante y relativamente duradera mejoría de los síntomas motores de la EP en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, la presencia de fluctuaciones motoras, discinesia o temblor refractario a la medicación en algunos casos conlleva la introducción de tratamientos alternativos como la estimulación cerebral profunda del globo pálido interno o del núcleo subtalámico. De todos los pacientes con EP sólo el 10-15% aproximadamente son candidatos a someterse a la estimulación. Además, cabe sopesar los beneficios con el riesgo de efectos secundarios como podrían ser el incremento de caídas y la disfunción cognitiva. En la revisión Cochrane de 2012 se concluye que en la EP con demencia (EP-D) existen evidencias a favor del uso de los inhibidores de la colinesterasa dado su impacto positivo en la evaluación global, función cognitiva, conducta y en las escalas de las actividades de la vida diaria. De todas formas, el santo grial de la terapéutica en las enfermedades neurodegenerativas es el desarrollo de medicamentos que retrasen o detengan la progresión de la enfermedad: la neuroprotección. En el caso de la EP se han propuesto agentes como la creatina, la coenzima Q10 o el uso de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos que pueden redu-

cir el riesgo de EP en un 15%, posiblemente por inhibir mecanismos de neuroinflamación. Sin embargo, es necesario que se realicen más estudios para consolidar estos avances (Morley y Hurtig, 2010).

5.1.2. Neuropatología y neuroimagen

A pesar de que en el presente apartado se revisan principalmente las evidencias de la afectación del sistema nervioso central de acuerdo con los hallazgos neuropatológicos y de neuroimagen, cabe tener presente que en las sinucleionopatías como la EP los depósitos de α-sinucleína pueden formase primero en el sistema nervioso entérico (una parte del sistema nervioso autónomo que se encarga de controlar directamente el aparato digestivo). El mecanismo mediante el que la enfermedad se propaga todavía no está claro: podría comenzar en el intestino y propagarse hacia el cerebro a través del nervio vago, pero otras opciones son posibles.

A) Neuropatología

Para que podamos mover de forma fluida y eficaz nuestras extremidades, el núcleo putamen y el pálido interno han de recibir la adecuada cantidad de dopamina desde la sustancia negra. A pesar de que se conoce que existen otros neurotransmisores implicados, la EP todavía se caracteriza por la atrofia de la parte compacta de la sustancia negra debida a la pérdida importante de neuronas dopaminérgicas en etapas relativamente tempranas de la enfermedad, la disminución de la dopamina estriatal y la presencia de las inclusiones intraneuronales conocidas como cuerpos de Lewy (Leverenz *et al.*, 2009).

La acumulación de cuerpos de Lewy en el citoplasma y de α-sinucleína en las neuritas o expansiones del soma (como las dendritas o los axones) llevó a la propuesta de los conocidos estadios de Braak, según los cuales la afectación sigue una secuencia predecible de seis estadios. Se inicia en el bulbo olfativo y/o el núcleo motor dorsal de los nervios glosofaringeo y vago, progresa hacia la amígdala y la sustancia negra, momento en el que, según la propuesta, aparecen los síntomas motores. Seguidamente la afectación implica el córtex temporal para acabar en los últimos estadios con la afectación de otras áreas corticales. Aunque estos estadios han sido confirmados por numerosos estudios, no se ha demostrado que exista correlación con la gravedad clínica y la duración del parkinsonismo, ni siquiera con la disminución dopaminérgica en el estriado.

En el proceso normal de envejecimiento se observa una disminución de la inervación dopaminérgica estriatal. Entre los 25 y los 75 años perdemos aproximadamente

el 33% de esta inervación. En la EP las pérdidas a menudo superan el 50-80%. Se estima que los signos y síntomas específicos de la EP aparecen cuando ya se ha destruido aproximadamente el 50% de las neuronas dopaminérgicas, con una reducción del 80% en el núcleo putamen posterior. Parece ser que esta pérdida se relaciona con la bradicinesia y la rigidez, pero no con el temblor, por lo que quizás éste no sea una consecuencia directa de la degeneración nigroestriatal (Brooks, 2010).

El modelo explicativo clásico de la EP hacía referencia a la falta de equilibrio entre dos vías antagónicas que conectan los ganglios basales con el córtex motor, la vía directa que estimula los movimientos y la vía indirecta que los inhibe. Desde la creación de este modelo estándar se han realizado numerosos descubrimientos que han hecho necesario el planteamiento de explicaciones alternativas como la disminución de la habilidad para seleccionar y ejecutar determinados movimientos. Estas y otras explicaciones sugieren que en la EP existen distintos mecanismos que afectan el flujo normal de información a través de los ganglios basales.

Las manifestaciones de la EP no se limitan a la afectación de las vías dopaminérgicas. Se ha descrito también la afectación de vías noradrenérgicas debido a lesiones en el locus coeruleus y la pérdida de neuronas serotoninérgicas. Numerosos estudios destacan la reducción de la actividad colinérgica en la EP, con la presencia de cuerpos de Lewy e incluso con la presencia de placas seniles y ovillos neurofibrilares (Kehagia *et al.*, 2010; Leverenz *et al.*, 2009).

La implicación de otros neurotransmisores junto con la dopamina se ha relacionado con el deterioro cognitivo que se observa en algunos pacientes con EP, y en el caso de las vías colinérgicas, especialmente con la aparición de demencia. Los déficits de acetilcolina por degeneración del tronco y la aparición de cuerpos de Lewy en el cerebro basal anterior y vías colinérgicas ascendentes pueden ser más destacados en la EP-D que en pacientes con EP sin demencia o con EA. Se ha planteado que el riesgo de demencia en la EP incrementa con la extensión de los cuerpos de Lewy y con la reducción de la actividad colinérgica en el córtex. A pesar de ello se apunta que la aparición del deterioro cognitivo sin demencia o incluso los primeros signos de demencia puedan ser evidentes antes que la degeneración colinérgica se observe en el córtex (Caballol *et al.*, 2007; Kehagia *et al.*, 2010; Leverenz *et al.*, 2009).

B) Neuroimagen

El diagnóstico definitivo de EP idiopática requiere la demostración histológica de la inclusión intraneuronal de cuerpos de Lewy en la parte compacta de la

sustancia negra, y tal demostración es claramente impracticable en vida. La resonancia magnética (RM) convencional potenciada en T1 y T2 no muestra claramente la atrofia en la sustancia negra (ver figura 5.1), por lo que no son útiles en el diagnóstico. La volumetría con RM potenciada en T1 tampoco detecta la reducción de la sustancia negra, posiblemente debido a la dificultad de definir los límites de la parte compacta de este núcleo (Brooks, 2010).

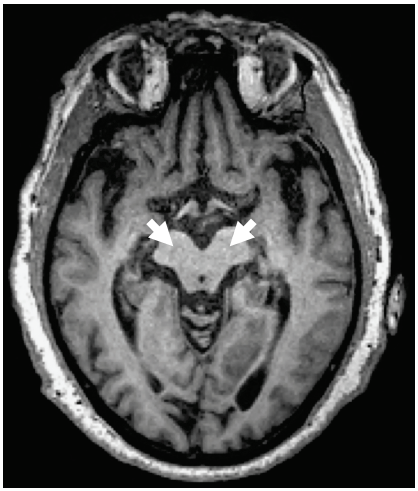

Figura 5.1. Sustancia negra mesencefálica de un enfermo de Parkinson en resonancia magnética potenciada en T1.

El uso de las imágenes por tensor de difusión *(Diffusion tensor imaging,* DTI) para determinar la anisotropía fraccional regional en la sustancia negra puede representar un avance potencial. Como se comentó en el capítulo 2, la anisotropía se refiere a la propiedad de la difusión del agua en el tejido cerebral: el agua difunde isotrópicamente, en todas direcciones, en áreas como la corteza, pero anisotrópicamente en los axones, en los cuales la difusión ocurre en la dimensión longitudinal del axón. Los tractos muy densos muestran un mayor grado de anisotropía o FA (*fractional anisotrophy),* mientras que la sustancia gris tiene menor grado respecto de la sustancia blanca. Mediante el valor de FA en la parte caudal de la sustancia negra algún estudio ha podido distinguir con un 100% de sensibilidad (capacidad para detectar la presencia de enfermedad) y especificidad (capacidad para detectar la ausencia de enfermedad) a los pacientes con EP de las personas sanas

voluntarias (Brooks, 2010). Si se confirma en grandes cohortes de pacientes con EP, la DTI podría ser de utilidad para apoyar el diagnóstico de la enfermedad.

Otra técnica prometedora es la sonografía o ecografía transcraneal, que puede identificar alteraciones en la sustancia negra, como el incremento de hierro, antes de que el parkinsonismo se exprese clínicamente. En este caso su valor no es tanto de diagnóstico como de detección de la susceptibilidad a padecer EP. La idea de disponer de técnicas que detecten a los sujetos en riesgo es especialmente interesante teniendo en cuenta que, en ocasiones, las terapias se aplican demasiado tarde para ralentizar o detener la progresión de la neurodegeneración. En este sentido, se han buscado de forma activa biomarcadores moleculares en sangre, líquido cefalorraquídeo y orina para detectar la EP premotora o subclínica, pero hasta el momento no se han obtenido resultados concluyentes. Otros biomarcadores cerebrales en la EP implican la utilización de técnicas de neuroimagen como la tomografía por emisión de positrones (TEP) y la tomografía por emisión de fotones simples *(Single positron emission tomography,* SPECT).

Con fluorodopa TEP se puede visualizar la síntesis de dopamina en los terminales nerviosos nigroestriatales y con SPECT se puede observar los transportadores dopaminérgicos presinápticos. Estos métodos muestran sensibilidad y especificidad a la patología presintomática de las neuronas de la sustancia negra y sus proyecciones estriatales. Así, un funcionamiento dopaminérgico presináptico normal mediante estudio TEP o SPECT, en una persona en la que se sospecha que puede desarrollar EP (por presentar antecedentes familiares, hiposmia o trastornos del sueño REM), podría indicar buen pronóstico (Morley y Hurtig, 2010).

En efecto, distintas técnicas de neuroimagen son de utilidad en la fase diagnóstica de la EP y en la fase previa asintomática. Además, la neuroimagen también es útil para determinar la progresión de la EP. Mediante estudios de volumetría, en casos de EP-D, se ha descrito atrofia de la circunvolución cingulada anterior, el hipocampo y el tálamo, así como pérdida de volumen en las áreas corticales asociativas, a medida que la demencia progresa. En la EP-D también se ha hallado atrofia cerebral global, en especial en los córtex frontal, temporal y occipital, así como en regiones subcorticales. En este sentido se ha registrado una pérdida anual del 0,31% de volumen cerebral en pacientes con EP (similar a la observada en ancianos sanos), mientras que en la EP-D la pérdida es del 1,12%, aproximándose al 2% registrado en la EA (Brooks, 2010). De hecho, la pérdida difusa de sustancia gris puede ser un predictor de deterioro cognitivo en la EP (Kehagia *et al.*, 2010).

5.1.3. Neuropsicología

Las personas diagnosticadas de EP tienen el doble de probabilidades de desarrollar deterioro cognitivo leve que las personas sanas. Entre el 20 y el 57% de los pacientes presentan deterioro en los primeros 3 a 5 años después de haber sido diagnosticados de EP. Los déficits en flexibilidad cognitiva, planificación, memoria de trabajo y aprendizaje aparecen pronto en el curso de la enfermedad y son muy similares a los observados en pacientes con daño frontal. Estas manifestaciones han caracterizado ampliamente el síndrome frontoestriatal, en el que los sistemas catecolaminérgicos, particularmente el dopaminérgico, son predominantes. Así, el perfil que clásicamente se ha asociado a la EP ha sido un deterioro cognitivo leve de tipo frontoestriatal secundario a la disfunción dopaminérgica. Sin embargo, tal y como revisan Kehagia *et al.* (2010) hoy en día se reconoce una heterogeneidad significativa de déficits cognitivos en pacientes con EP que se puede asociar no sólo a la disfunción dopaminérgica sino que implica también el sistema colinérgico e incluso el sistema noradrenérgico. Recientemente, la *Movement Disorder Society Task Force* ha propuesto los criterios diagnósticos de deterioro cognitivo leve en la EP (Litvan *et al.*, 2012). Según estos criterios se requiere de forma opcional la clasificación del subtipo de deterioro cognitivo leve, aunque cabe considerar que el subtipo de dominio único no amnésico es el más común en la EP. La utilidad de esta clasificación ha sido materia de debate en la literatura.

La prevalencia de demencia en la población general es del 2-3%. En la EP la prevalencia de demencia es del 20-40% (Litvan *et al.*, 2012). Las personas con EP tienen de 2 a 6 veces más probabilidades de desarrollar demencia que las personas sanas (Caballol *et al.*, 2007). Estudios longitudinales muestran una prevalencia de demencia del 52% a los 4 años de seguimiento y del 60% a los 12 años (Leverenz *et al.*, 2009), hasta el punto que la demencia podría ser "inevitable" tras 20 años de enfermedad (Morley y Hurtig, 2010).

Los principales factores de riesgo para desarrollar demencia temprana en la EP son la edad, la gravedad de los síntomas motores (en particular las alteraciones de la postura y de la marcha), el deterioro cognitivo leve y la presencia de alucinaciones visuales (Aarsland y Kurz, 2010).

En los primeros estudios se consideró que la demencia secundaria a EP era de tipo subcortical y se caracterizaba por la presencia de bradifrenia y rigidez cognitiva. Hoy en día, gracias a los expertos en EP y demencia de la *Movement Disorder Society Task Force,* existe un consenso en el que se recoge que el perfil de EP-D afecta a dos o más dominios cognitivos y se describen entre los déficits posibles las fluctuaciones en atención, la disfunción ejecutiva y las alteraciones en

el recuerdo libre y en la función visoespacial. Las funciones básicas del lenguaje se hallan preservadas (Emre *et al.*, 2007). Se considera que es una demencia de inicio insidioso y curso progresivo. A pesar de este consenso, resta esclarecer si la fase de demencia es una exacerbación de los mismos mecanismos que producen deterioro cognitivo en los pacientes sin demencia, o un trastorno clínico distinto, o una interacción entre la EP y la edad. No se conocen exactamente las bases patofisiológicas y neurobiológicas de la demencia asociada a la EP. Se ha propuesto que probablemente se desarrolla por la extensión de los cuerpos de Lewy más allá de la ubicación típica en el tronco, al afectar el sistema límbico y el neocórtex. Sin embargo, no todas las personas con afectación difusa de cuerpos de Lewy presentan demencia. Además, en algunos casos la demencia aparece en un estadio temprano, por lo que también se ha relacionado con la presencia de cambios histológicos asociados a la EA o incluso con la presencia de patología vascular (Caballol *et al.*, 2007).

A) La atención

Cada vez existen más evidencias de que el déficit de atención es un claro síntoma cognitivo en la EP (Bothe *et al.*, 2010). En estadios tempranos de la enfermedad se observan dificultades en la capacidad de cambio entre modalidades o clases de estímulos sobre la base de la retroalimentación recibida (*set-shifting)* (Kehagia *et al.*, 2010). Sin embargo, no se observa alteración en otros tipos de atención más básicos. En la EP están preservadas las tareas de atención verbal simples medidas con el *span* de dígitos, incluso en la mayoría de pacientes que se encuentran en estadios avanzados de la enfermedad.

Los pacientes con EP-D presentan fluctuaciones cognitivas sobre todo atencionales, similares a las descritas en la D-CL. En comparación con la EA, la EP-D presenta un mejor rendimiento en memoria pero se asocia a mayores déficits de atención y en tareas de tiempo de reacción (Bothe *et al.*, 2010; Caballol *et al.*, 2007).

En los pacientes con EP, especialmente si han desarrollado demencia, se observa una pérdida de eficiencia en el procesamiento de la información. En otros capítulos se refiere que para obtener esta eficiencia se requiere la preservación no sólo de la atención, sino también de la velocidad de procesamiento entre otras funciones. Por lo que respecta a la velocidad de procesamiento, el peor rendimiento en tareas de tiempo de reacción y tiempo de toma de decisiones se observa en aquellos pacientes con EP que han desarrollado demencia.

B) Las funciones ejecutivas

En la EP con y sin demencia se ha descrito alteración de distintos componentes de la función ejecutiva como la planificación, la memoria de trabajo, la flexibilidad cognitiva, la abstracción y la fluidez verbal. La afectación en formación de conceptos y el síndrome disejecutivo es más grave cuando la EP se asocia a demencia. Otras alteraciones disejecutivas, como la conducta de imitación o la de utilización, raramente se dan en el contexto de la EP (Bothe *et al.*, 2010).

La disfunción ejecutiva en la primera fase de deterioro cognitivo de la EP es muy común y está ampliamente documentada, pero no es ni universal ni uniforme; los pacientes tienen distintos perfiles de deterioro con un riesgo y velocidad de progresión a demencia variable. La base de esta heterogeneidad no está clara pero podría ser en parte explicada por una pérdida dopaminérgica desigual en los ganglios basales, referida como "hipótesis de la sobredosis dopaminérgica" descrita por Kehagia *et al.* (2010). Estos autores revisan las evidencias de que el tratamiento para incrementar los niveles de dopamina mejora algunas funciones como la flexibilidad cognitiva, la capacidad de cambio, la respuesta de inhibición y la memoria de trabajo, pero empeora otros aspectos cognitivos como la impulsividad, el aprendizaje de inversión *(reversal learning),* o la capacidad de toma de decisiones. La mejora en los aspectos cognitivos que dependen del sistema frontoestriatal dorsal se acompaña de efectos secundarios en las funciones cognitivas que dependen del sistema dopaminérgico ventral, particularmente el núcleo accumbens y los sistemas frontoestriatales asociados, como el córtex orbitofrontal.

Los mismos autores proponen otra posible explicación de la heterogeneidad ejecutiva al considerar que la EP afecta a diversos sistemas de neurotransmisión además del sistema nigroestriado. El desequilibrio noradrenérgico podría contribuir a las diferencias en el funcionamiento ejecutivo, así como el déficit colinérgico frontal podría estar contribuyendo al deterioro cognitivo temprano en el curso de la enfermedad. A la explicación de los sistemas de neurotransmisión cabría añadir la emergencia de cambios neurodegenerativos como la presencia de los cuerpos de Lewy en el córtex.

C) La percepción

En pacientes con EP sin demencia se han descrito tanto déficits visoperceptivos y visoespaciales (en la percepción de caras y líneas) como déficits visoconstructivos (Caballol *et al.*, 2007). Cuando la demencia está presente existe peor

discriminación visual, percepción de objetos y habilidades visoconstructivas (Bothe *et al.*, 2010).

Los déficits visoperceptivos y visoespaciales se observan con más frecuencia en personas con alucinaciones visuales. La presencia de alucinaciones visuales también predice el deterioro cognitivo rápido y el inicio de demencia en la EP (Kehagia *et al.*, 2010). Las alucinaciones visuales están presentes en aproximadamente el 14% de las personas con EP sin demencia y en el 54% de las personas con EP-D. Las alucinaciones, principalmente visuales, son uno de los síntomas psicóticos más frecuentes en la EP-D. Se refieren sobre todo a visiones de personas y animales. En algunos casos de EP-D estas alucinaciones dan lugar a un Síndrome de Capgras en el que los pacientes tienen la creencia que una persona (generalmente cercana) ha sido reemplazada por un impostor (Bothe *et al.*, 2010). Bothe *et al.* (2010) consideran que la presencia del Síndrome de Capgras en la fase diagnóstica de demencia puede ser útil, ya que permite distinguir con una especificidad del 100% a los pacientes con EP sin demencia de aquellos con EP-D. Las alucinaciones visuales están asociadas principalmente a la presencia de cuerpos de Lewy en el córtex (Kehagia *et al.*, 2010).

Además de los déficits en la percepción visual, en la EP es bien conocida la alteración del sentido del olfato. Los exámenes neuropatológicos post mórtem revelan que la anosmia o incapacidad de detectar los olores se asocia con la presencia de cuerpos de Lewy. La densidad de los cuerpos de Lewy corticales y en el giro cingulado es mayor en aquellas personas que presentan anosmia. También se ha relacionado, entre otros, con los niveles de dopamina elevados en el bulbo olfativo de los enfermos de Parkinson (Metzler-Baddeley, 2007).

D) La memoria

Los pacientes con EP presentan déficits en el recuerdo verbal demorado y en la memoria a corto plazo, mientras que el reconocimiento de información previamente presentada, la memoria remota y el efecto de primacía o *priming* suelen estar preservados. Los rasgos amnésicos en la EP parecen ser independientes del sistema dopaminérgico y estar relacionados con los déficits colinérgicos, incluso cuando la demencia no está presente (Kehagia *et al.*, 2010). Los pacientes con EP-D presentan mayor afectación del proceso de codificación que los pacientes con EP sin demencia y peores habilidades de recuerdo demorado, aunque también se benefician del reconocimiento y suelen tener preservadas la memoria remota y el efecto de primacía (Bothe *et al.*, 2010).

A diferencia de lo que ocurre en otras demencias, el deterioro de memoria no es la afectación predominante en la EP-D (Caballol *et al.*, 2007). El análisis del

rendimiento en memoria, además de otros rasgos, puede resultar decisivo para detectar la presencia de EA o de demencia vascular concomitantes con la EP (ver cuadro 5.1) (Bothe *et al.*, 2010).

Cuadro 5.1. Rasgos neuropsicológicos que incrementan la probabilidad de enfermedad de Alzheimer o de demencia vascular concomitantes con enfermedad de Parkinson

Enfermedad de Alzheimer	*Demencia vascular*
• Alteración de la codificación • Déficit de orientación, sin alteración grave de la atención • No mejoría del recuerdo con pistas o por reconocimiento • No efecto de primacía • Alteración de la memoria remota con gradiente • Presencia de síntomas afásicos	• Mayor alteración de la memoria a corto plazo • Predominio de labilidad emocional *(versus* risa o llanto patológicos) • Mayor enlentecimiento • Diferencias en la periodicidad de las fluctuaciones • Presencia de síntomas afásicos

E) El lenguaje

En la EP el lenguaje se encuentra preservado, excepto para la fluidez verbal. Así, la afectación del lenguaje en la EP se da básicamente en el contexto de las funciones ejecutivas. La fluidez verbal semántica está más afectada que la fonética y aparecen más dificultades con los nombres que indican acción (verbos) que con los que nombran objetos. En la EP-D el lenguaje básico se halla preservado, aunque los pacientes pueden presentar anomia y dificultades en la comprensión de frases complejas. El déficit en fluidez verbal es más grave que en los pacientes con EA (Caballol *et al.*, 2007). A pesar de que los signos clínicos de afasia son raros, la afectación del lenguaje se hace más evidente a medida que la enfermedad progresa.

F) Otros aspectos emocionales y conductuales

Las complicaciones neuropsiquiátricas como la depresión, la apatía o incluso la psicosis pueden acompañar a los síntomas motores y cognitivos de los

pacientes con EP. Su prevalencia e intensidad incrementa a medida que avanza la enfermedad de manera que más del 80% de los casos con EP-D presentan al menos uno de estos síntomas. De todas formas, es difícil distinguir a los pacientes con y sin demencia sólo por las alteraciones emocionales o conductuales.

La depresión puede estar presente casi en la mitad de los pacientes con EP o incluso más en los casos de EP-D. Estos síntomas pueden tener un componente reactivo pero se considera que en la mayoría de los casos comparten mecanismos patofisiológicos con el trastorno neurológico y pueden estar presentes incluso antes que se establezcan los síntomas motores. La apatía, que se podría definir como la indiferencia al entorno y a los estados físicos y emocionales, está presente en el 17% de los casos con EP y en el 54% de los pacientes con EP-D. En la EP-D se han descrito respuestas patológicas y desproporcionadas de risa y llanto que se interpretan más como incontinencia emocional que como labilidad emocional, más típica de la demencia vascular subcortical (Bothe *et al.*, 2010).

G) La exploración neuropsicológica

En la evaluación neuropsicológica de la EP se recomienda que en general se utilicen test que minimicen las demandas motoras. En este sentido, la *Scale for outcomes in Parkinson's disease cognition* contiene ítems relacionados con funciones alteradas en la EP y no influidos por la motricidad fina. Cuando los pacientes reciben tratamiento con levodopa y sufren fluctuaciones motoras o el conocido efecto *on-off,* se recomienda tenerlo en cuenta y evaluarlos en su estado motor óptimo o estado *on*. También se debería tener en cuenta que la presencia de rasgos psicóticos o depresión grave pueden afectar al rendimiento y que en estos casos los pacientes deberían ser reevaluados cuando los síntomas mejoren (Litvan *et al.*, 2012).

Cuando no es posible realizar una amplia evaluación neuropsicológica, se utilizan instrumentos como los propuestos para el deterioro cognitivo leve por la *Movement Disorder Society Task Force* y entre los que se encuentra la *Mattis dementia rating scale*, estandarizada en castellano. Esta escala goza de mejor consideración que el clásico Examen cognoscitivo minimental (*Mini-mental state examination*, MMSE) (Caballol *et al.*, 2007; Litvan *et al.*, 2012). En los últimos años han surgido alternativas al MMSE como el *Mini-mental Parkinson* o el recientemente validado *Parkinson's disease dementia short-screen*.

La evaluación neuropsicológica completa propuesta para diagnosticar deterioro cognitivo leve o EP-D coincide en incluir pruebas de atención, memoria de

trabajo, función ejecutiva, habilidades visoespaciales, memoria a largo plazo con reconocimiento y lenguaje. En el cuadro 5.2 se recogen algunas de las pruebas propuestas para evaluar el deterioro cognitivo leve en la EP (Litvan *et al.*, 2012), la mayoría de las cuales pueden ser utilizadas en la población española.

Cuadro 5.2. Ejemplos de test para el diagnóstico de deterioro cognitivo leve en la enfermedad de Parkinson

Dominio cognitivo	*Test*
Atención y memoria de trabajo	• Letras y números (WAIS) • Clave de números (WAIS) o tareas de sustitución similares • Trail Making Test • Span de dígitos • Test de Stroop
Función ejecutiva	• Test de clasificación de tarjetas de Wisconsin (o modificado) • Torre de Londres o Stockings of Cambridge (CANTAB) • Tareas de fluidez verbal: letras, categorías o tareas de fluencia alternadas • Test del dibujo del reloj
Función visoespacial	• Test de orientación de líneas • Hooper visual organization test • Copia del reloj
Memoria	• Tests de aprendizaje de listas de palabras con recuerdo demorado y reconocimiento, tales como el Rey's auditory verbal learning test, California verbal learning test, Hopkins verbal learning test y el Test de memoria selectiva • Test de recuerdo de textos como la Memoria lógica de las escalas Wechsler o el subtest del Test conductual de memoria Rivermead • Brief visuospatial memory test-revised
Lenguaje	• Semejanzas (WAIS) • Test de confrontación visual como el Test de denominación de Boston (o forma abreviada) o el Graded naming test

Abreviaciones: CANTAB, *Cambridge neuropsychological test automated battery*; WAIS, *Wechsler adult intelligence scale*.

Recientemente se ha creado una nueva escala cognitiva específica que pretende cubrir los distintos perfiles neuropsicológicos presentes en la EP. La *Parkinson's disease-cognitive rating scale* se presenta como una prometedora alternativa a aquellas escalas que se centraban únicamente en el clásico deterioro frontosubcortical.

La evaluación neuropsicológica se complementará con el registro de las posibles alteraciones emocionales y conductuales que pueden acompañar al deterioro cognitivo. Para la realización de esta entrevista pueden ser muy útiles instrumentos como el Inventario neuropsiquiátrico, ampliamente usado en el contexto de la investigación. En el ámbito clínico puede ser más fácil utilizar la versión abreviada (Caballol *et al.*, 2007).

En el capítulo 9 trataremos las evidencias actuales sobre la rehabilitación neuropsicológica aplicada, entre otras, a la EP.

5.2. Demencia con cuerpos de Lewy

La D-CL ha sido considerada un trastorno de parkinsonismo atípico. Hasta el 5% de la población general padece D-CL y, de las personas con demencia, hasta el 30% la padecen (Kövari *et al.*, 2009). Principalmente afecta a hombres de 70 a 75 años.

La consideración de la D-CL como una entidad diagnóstica diferente de la EP-D e incluso de la EA es relativamente reciente. Su diagnóstico resulta difícil y en ocasiones enfermos con D-CL han de pasar por distintos diagnósticos y tratamientos hasta que se descubre su enfermedad.

5.2.1. Aspectos clínicos y diagnósticos

Los factores de riesgo genéticos de la D-CL son similares a los descritos para la EP. Como en la EP, en la D-CL se han identificado mutaciones de genes como el gen SNCA y también existe una creciente evidencia de la implicación del gen GBA. La D-CL también comparte genotipo con la EA, dado que algunas variantes de genes relacionados con los depósitos de amiloide, como el gen de la ApoE y de la butirilcolinesterasa *(butyrylcholinesterase,* BuChE), parecen contribuir a la patología y el curso clínico de la enfermedad (Aarsland *et al.*, 2009).

El diagnóstico de D-CL se basa en la propuesta revisada del consenso alcanzado por el *Consortium on Dementia with Lewy Bodies* y resumido en el cuadro 5.3 (McKeith *et al.*, 2005).

Que no sea necesario que se cumplan todos los síntomas cardinales o sugerentes indicados en el cuadro 5.3 significa que, por ejemplo, puede diagnosticarse D-CL sin que exista historia clínica de parkinsonismo, como sucede en al menos el 25% de los casos (McKeith, 2007). Cuando el parkinsonismo está presente en el momento en el que se manifiesta la demencia, se hace muy difícil distinguir la D-CL de la EP-D, dado que el patrón neuropatológico y el perfil clínico es muy similar. Tanto es así, que los criterios diagnósticos incluyen un apartado en relación a la secuencia temporal de los síntomas de parkinsonismo respecto a los de demencia. En este apartado se establece que se tiene que diagnosticar D-CL cuando la demencia ocurre antes o a la vez que el parkinsonismo y se limita el término de EP-D a aquellos casos de demencia que ocurren cuando la EP ya está bien establecida. En el ámbito clínico se considera que ante la duda en la aplicación de esta secuencia temporal, puede ser de utilidad el uso de términos genéricos como el de enfermedad con cuerpos de Lewy.

Cuadro 5.3. Criterios revisados para el diagnóstico clínico de demencia con cuerpos de Lewy

Criterios	*Detalles*
Síntoma central	• Deterioro cognitivo progresivo que interfiere en el funcionamiento social y laboral: demencia
Síntomas cardinales (2 para D-CL probable; 1 para D-CL posible)	• Fluctuación cognitiva • Alucinaciones visuales recurrentes • Parkinsonismo espontáneo
Síntomas sugerentes (1 sugerente + 1 cardinal para D-CL probable; 1 sugerente para D-CL posible)	• Trastorno conductual del sueño REM • Hipersensibilidad a los neurolépticos • Recaptación disminuida del transportador de dopamina en los ganglios basales demostrado por SPECT o TEP

Abreviaciones: D-CL, demencia con cuerpos de Lewy; REM, *rapid eyes movement*; SPECT, *Single positron emission tomography*; TEP, tomografía por emisión de positrones.

Por lo que respecta a la investigación, se continúa recomendando el uso de la *1-year rule* que establece un límite temporal de un año en función del inicio de los síntomas motores respecto a los cognitivos. Según esta regla, en la EP-D el

parkinsonismo precede a los síntomas cognitivos en más de un año, mientras que en la D-CL los signos motores se inician en el mismo año que la demencia. Es decir, que si en los 12 meses siguientes a la aparición de los síntomas motores de parkinsonismo aparece un cuadro de demencia, no se diagnostica EP-D sino D-CL. Ante la necesidad del establecimiento de este criterio de secuencia temporal de los síntomas no es extraño que exista controversia en relación a si la D-CL y la EP-D son la misma entidad con diferente presentación inicial o son en realidad dos entidades distintas.

Además de los criterios citados en el cuadro 5.3, los enfermos con D-CL pueden presentar otros síntomas en los que no se ha demostrado especificidad diagnóstica pero que son habituales, como serían caídas repetidas y síncope, pérdida transitoria e inexplicable de la consciencia, disfunción autonómica grave (por ejemplo: hipotensión ortostática, incontinencia urinaria, estreñimiento e impotencia, así como dificultades para comer y tragar), alucinaciones en otras modalidades, delirios sistematizados o depresión.

El inicio de la D-CL suele ser insidioso, aunque la existencia de períodos con incremento de la confusión o alucinaciones prominentes pueda dar la impresión de un inicio repentino (McKeith, 2007). Las primeras manifestaciones de la D-CL pueden ser los déficits cognitivos o alguno de los rasgos citados en el cuadro 5.3, solos o conjuntamente con la manifestación de la demencia (Kaufer y Tröster, 2008). Así, por ejemplo, en la D-CL, años antes de la aparición del cuadro de demencia y el parkinsonismo, puede darse trastorno conductual del sueño REM. Es decir, que pueden aparecer sueños vívidos que son a menudo aterradores, vocalizados, gesticulados y hasta en ocasiones representados (McKeith, 2007). Cabe añadir que el curso de la enfermedad es progresivo y la supervivencia suele ser parecida a la de la EA.

La importancia de diferenciar la D-CL de otros tipos de demencia reside en la elección del tratamiento que debe ser administrado, dado que los pacientes con D-CL responden bien a los inhibidores de la colinesterasa, son especialmente sensibles a los efectos secundarios de los neurolépticos y muestran contraindicación para algunos antiparkinsonianos (McKeith, 2007).

5.2.2. Neuropatología y neuroimagen

Los hallazgos neuropatológicos y de neuroimagen hasta el momento han aportado puntos en común entre la D-CL y la EP-D e incluso con la EA. Los estudios más recientes no sólo pretenden profundizar en los aspectos que las asemejan sino sobre todo dilucidar las diferencias.

A) Neuropatología

La D-CL junto con la EP son las α-sinucleinopatías más frecuentes (Tröster, 2008). La α-sinucleína es una proteína filamentosa y el principal componente de los cuerpos de Lewy. El diagnóstico neuropatológico de la D-CL y de la EP se basa en la identificación y cuantificación de estos cuerpos de Lewy. En la D-CL, mediante un método semicuantitativo de análisis de la densidad y distribución de los cuerpos de Lewy, se distinguieron tres ubicaciones que correspondían a tres fenotipos o posibles estadios: primero, el tronco cerebral (predominante); después, el sistema límbico (transicional); y, por último, la afectación difusa del córtex.

A pesar de ello, se ha sugerido que los cuerpos de Lewy no están claramente asociados a la pérdida celular ni correlacionan con la gravedad de los síntomas clínicos de la D-CL y de la EP. Recientemente se ha demostrado que en los casos con D-CL aproximadamente el 90% de los agregados de α-sinucleína no están localizados en los cuerpos de Lewy sino en la presinapsis en forma de agregados de α-sinucleína mucho más pequeños que los cuerpos de Lewy. Si estos pequeños agregados son la clave de la D-CL e incluso de la EP, la neurodegeneración en estas enfermedades no estaría causada por la muerte celular sino por la disfunción sináptica que provocan los agregados presinápticos. Si esta hipótesis en alza se confirma, las terapias encaminadas a evitar la muerte celular o incluso el implante de células en el tronco podrían quedar obsoletas y se abriría una nueva posibilidad de tratamiento dirigido a recuperar el funcionamiento sináptico. Descubrimientos como éstos también harían replantear los sistemas de clasificación y establecimiento de las fases neuropatológicas de la D-CL.

En la D-CL, como en la EP, existe un deterioro tanto en el funcionamiento dopaminérgico como colinérgico. En relación a la alteración del sistema dopaminérgico, en la D-CL existe una pérdida menor de neuronas en la sustancia negra y más dorsolateral en comparación con la EP, en la que la pérdida es mayor y más medioventral (Kövari *et al.*, 2009). A pesar de ello, se considera que las concentraciones de dopamina en el estriado se encuentran en un nivel equivalente (McKeith, 2007). Los sistemas dopaminérgicos extraestriatales están afectados tanto en la EP como en la D-CL. Los déficits en la dopamina extraestriatal, junto con los colinérgicos, tienen un papel fundamental en la D-CL y también en la demencia que se desarrolla en el contexto de la EP.

La gravedad de la demencia en la D-CL se ha asociado más con el déficit colinérgico que con el dopaminérgico, en la línea de lo que ocurre en la EP-D. La afectación de los *inputs* colinérgicos enviados por el cerebro basal en los enfer-

mos con D-CL puede producir un déficit colinérgico superior al de la propia EA. Este déficit colinérgico ocurre de forma temprana en el curso de la D-CL, mientras que en la EA no sucede hasta los estadios más avanzados de demencia (Ferman y Boeve, 2007; Kaufer y Tröster, 2008; Kövari *et al.*, 2009). Además de los déficits colinérgicos neocorticales, en la D-CL existe afectación de las proyecciones desde los ganglios basales, el tálamo y los núcleos pedunculopontinos, a diferencia de lo que sucede en la EA (Kövari *et al.*, 2009; McKeith, 2007). También en comparación con la EA, en la D-CL la región CA 2/3 del hipocampo está afectada, mientras que la CA1 y el subículum se hallan normalmente conservados. De la misma manera, la EA se asocia con la pérdida prácticamente total de las neuronas de la vía perforante que conecta la corteza entorrinal con la formación del hipocampo, mientras que en la D-CL el estado de la vía perforante se asemeja al de las personas sanas. Estos datos se asocian posiblemente con las diferencias en el rendimiento de memoria entre ambas enfermedades, que se citará más adelante. En el rendimiento cognitivo de la D-CL también deberemos tener en cuenta que la afectación del lóbulo temporal ventral ocurre mucho antes que el deterioro de otras regiones corticales, incluyendo al lóbulo parietal (Ferman y Boeve, 2007).

En general, las características patológicas de D-CL y la EP-D son similares, con menor pérdida neural y disfunción sináptica que la EA y mayor densidad de cuerpos de Lewy a nivel cortical. En la D-CL y la EP-D también se ha descrito la presencia de placas seniles y ovillos neurofibrilares. La mayoría de los estudios apuntan a una mayor afectación cortical (en la que destaca las CA 2/3 del hipocampo) en la D-CL en comparación con la EP-D, tanto en relación a los cuerpos de Lewy, como a las placas seniles y los ovillos neurofibrilares (Aarsland *et al.*, 2009; Kövari, 2009).

Las principales proteínas implicadas en el desarrollo de la D-CL (α-sinucleína) y de la EA (β-amiloide) parecen interaccionar: los agregados de amiloide pueden aumentar la presencia de agregados de α-sinucleína (Aarsland *et al.*, 2009). Así pues, la presencia de placas seniles en la D-CL (en más del 60% de los casos) acelera el proceso de demencia, aunque no sea la clave de su origen.

En la D-CL es más frecuente la presencia de placas seniles que la de ovillos neurofibrilares (10-25%) (McKeith, 2007). De todas maneras, su presencia siempre se da en una proporción muy inferior a la que se esperaría en la EA (Ferman y Boeve, 2007). Además, los pacientes con D-CL y presencia importante de ovillos neurofibrilares tienen un perfil clínico diferente, con menos fluctuaciones cognitivas y menos síntomas neuropsiquiátricos, que las formas más comunes de D-CL (Aarsland *et al.*, 2009).

B) Neuroimagen

Los síntomas de la D-CL se solapan con la EP-D y en ocasiones son difíciles de distinguir de los presentes en otras demencias como la EA. En este contexto es relevante la búsqueda de biomarcadores que permitan un diagnóstico temprano y fiable. En el consenso alcanzado por el *Consortium on Dementia with Lewy Bodies* se incluyó como criterio sugerente de diagnóstico de D-CL la recaptación disminuida del transportador de dopamina en los ganglios basales demostrado por SPECT o TEP.

La recaptación disminuida de dopamina se ha observado en la D-CL y en la EP aunque no en la EA. Hasta el momento, este criterio es el biomarcador más fiable y válido. Incluso se ha sugerido que ^{123}I-FP-CIT (DaTSCAN) SPECT aporta datos más precisos que el diagnóstico clínico en la diferenciación entre D-CL y otras demencias que no son debidas a la presencia de cuerpos de Lewy (Sinha *et al.*, 2012). En un reciente metaanálisis se concluye que este biomarcador presenta una alta precisión para diagnosticar D-CL, especialmente en términos de especificidad (Papathanasiou *et al.*, 2012). El *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) sugiere que las imágenes obtenidas mediante ^{123}I-FP-CIT SPECT pueden ser particularmente útiles cuando el diagnóstico de D-CL es dudoso. También las directrices de la *European Federation of Neurological Societies* (EFNS) recomiendan el uso de las medidas de dopamina mediante SPECT para diferenciar entre D-CL y EA.

Otros métodos basados en la imagen también parecen tener elevada sensibilidad y especificidad, y han sido considerados en ocasiones como posibles biomarcadores. Estos métodos se incorporaron en los criterios revisados de McKeith *et al.* (2005) como rasgos que apoyaban el diagnóstico por ser habituales, aunque no fuesen lo suficientemente específicos de D-CL como para formar parte de los síntomas centrales, cardinales o sugerentes (ver cuadro 5.4).

Cuadro 5.4. Síntomas que apoyan el diagnóstico clínico de demencia con cuerpos de Lewy

- Preservación relativa de las estructuras del lóbulo temporal medial en TC/RM
- Hipoperfusión generalizada en SPECT/TEP de predominio occipital
- Baja captación en la escintigrafía miocárdica con el marcador MIBG
- Actividad predominante de ondas lentas en el EEG con ondas agudas transitorias en el lóbulo temporal

Abreviaciones: EEG, Electroencefalograma; MIBG, Metayodobencilguanidina; RM, Resonancia magnética; SPECT, *Single positron emission tomography*; TC, Tomografía computarizada; TEP, Tomografía por emisión de positrones.

Un hallazgo consistente en los estudios con pacientes afectados de D-CL y de EP-D mediante el uso de técnicas de RM convencionales es la preservación relativa del lóbulo temporal medial en comparación con la atrofia evidenciada en la EA (Sinha *et al.*, 2012). Así, el hipocampo, que forma parte del lóbulo temporal medial, es menos atrófico en la D-CL que en la EA. Estas diferencias son coherentes con el perfil neuropsicológico que se describirá en el siguiente apartado. Estas similitudes en las técnicas de neuroimagen estructural apoyan la hipótesis de que la D-CL y la EP-D representan distintos puntos dentro del mismo espectro de las enfermedades con cuerpos de Lewy.

En la D-CL, de manera similar a lo hallado para la EP-D, se ha descrito un patrón característico de hipoperfusión occipital y parietal (Aarsland *et al.*, 2009). Mediante SPECT, utilizado para evaluar el flujo sanguíneo cerebral regional, y especialmente mediante TEP, utilizado para analizar el metabolismo cerebral de la glucosa, se han realizado distintos estudios que coinciden especialmente en que las personas con D-CL muestran un patrón predominante de hipoperfusión del lóbulo occipital en comparación con otras demencias. El mejor uso de estas técnicas en el diagnóstico diferencial implica analizar la activación en las distintas regiones cerebrales. Así, en un estudio multicéntrico revisado por Sinha *et al.* (2012) se halló que si se tenía en cuenta el hipometabolismo occipital en la D-CL respecto al hipometabolismo parietotemporal del córtex cingulado posterior y del hipocampo en la EA, se podía diagnosticar ambas enfermedades con una sensibilidad del 92% y una especificidad del 95%. También se ha encontrado la afectación parietooccipital predominante en la D-CL respecto a la EA (que presenta cambios más difusos) mediante el estudio de los tractos de la sustancia blanca en imágenes DTI (Watson *et al.*, 2012).

A nivel subcortical, mediante DTI se ha hallado que los sujetos con D-CL presentan reducción de la FA en la protuberancia y tálamo izquierdo en comparación con los enfermos de Alzheimer (Watson *et al.*, 2012). Mediante el uso de otras técnicas de RM se encuentran diferencias en la atrofia del núcleo putamen pero no del caudado en la D-CL respecto a la EA (Sinha *et al.*, 2012). En general, la atrofia predominante de las estructuras subcorticales es característica de la D-CL y la EP. En ambas se observan cambios similares con las técnicas de neuroimagen convencionales.

Cabe considerar que los biomarcadores basados en la imagen han de complementarse con marcadores bioquímicos o moleculares: los basados en proteínas como la α-sinucleína, los de estrés oxidativo, los de inflamación o las denominadas *"Omics" approaches*. Éstas son aproximaciones novedosas en las que se uti-

lizan nuevas tecnologías y avances bioinformáticos. Se analizan los patrones de variación en genes (genómicos), ARN (transcriptómicos), proteínas (proteómicos) o de pequeñas moléculas (metabolómicos). Este tipo de análisis no se basa en la imagen sino en muestras de saliva, orina, plasma o, preferiblemente, líquido cefalorraquídeo. Lo cierto es que a pesar de los importantes avances en la D-CL y la EP todavía no se dispone de suficientes biomarcadores plenamente validados que permitan avanzar el diagnóstico, mejorar la precisión diagnóstica actual, prever la progresión de la enfermedad o determinar las respuestas a los tratamientos (Henchcliffe *et al.*, 2011).

5.2.3. Neuropsicología

El deterioro cognitivo progresivo que se describe como síntoma central en los criterios diagnósticos de D-CL (ver cuadro 5.3) implica principalmente déficits en atención, función ejecutiva y habilidades visoespaciales. Sin embargo, no es necesario que el déficit de memoria sea destacado o persistente en los estadios iniciales, aunque se suela hacer evidente a medida que la enfermedad progresa (McKeith *et al.*, 2005). No existen datos concluyentes en relación al tipo de deterioro cognitivo leve que precedería al diagnóstico de D-CL (Tröster, 2008).

Como se ha podido apreciar a lo largo del capítulo, la D-CL presenta rasgos clínicos y neuropatológicos solapados con la EA y la EP. Pero cabe destacar que se diferencia de ambas condiciones por las destacadas fluctuaciones en la alteración cognitiva y por la elevada prevalencia de las alucinaciones visuales (Aarsland *et al.*, 2009).

Las fluctuaciones cognitivas en la D-CL son parecidas al *delirium* aunque sin factores precipitantes identificables. Estas fluctuaciones pueden manifestarse de distintas maneras: períodos de confusión-lucidez, disminución marcada del *arousal* o largos períodos de somnolencia diurna. Estas variaciones pueden observarse de minuto a minuto o de semana en semana. A pesar de que las fluctuaciones cognitivas hayan sido consideradas como uno de los criterios básicos para el diagnóstico de D-CL, no todos los pacientes las presentan y pueden observarse en alguna de sus formas en otras demencias, por lo que es importante realizar una entrevista detallada y una adecuada observación durante la evaluación. Ferman y Boeve (2007) identifican cuatro rasgos distintivos de las fluctuaciones en la D-CL: 1. somnolencia durante el día y letargo; 2. siestas durante el día de dos o más horas; 3. mirar al vacío durante largos períodos; y 4. episodios de ideas desorganizadas, poco claras o ilógicas. La presencia de tres o cuatro rasgos tiene un valor predictivo positivo del 83% para el diagnóstico clínico de la D-CL respecto al diagnóstico de EA (Ferman y Boeve, 2007; Kaufer y Tröster, 2008).

En relación a las alucinaciones visuales, cabe considerar que del 60 al 85% de pacientes con D-CL las presentan, el 54% de los casos con EP-D, el 14% de los casos con EP sin demencia y el 11-28% de los casos con EA (Caballol *et al.*, 2007; Ferman y Boeve, 2007). La presencia temprana de estas alucinaciones parece ser un rasgo característico de D-CL respecto a la aparición más tardía propia de la EA (Ferman y Boeve, 2007; Kaufer y Tröster, 2008). La presencia de alucinaciones visuales se ha asociado a un peor rendimiento cognitivo y funcional.

Las alucinaciones visuales en la D-CL suelen ser imágenes en tres dimensiones completamente formadas y detalladas, generalmente referidas a personas (principalmente niños y gente pequeña) y animales, aunque también pueden aparecer objetos inanimados. La presencia de alucinaciones visuales recurrentes es característica de la D-CL. A algunos pacientes les resultan divertidas mientras que otros las viven con miedo, indicando el distinto grado de *insight*. Estas alucinaciones no son atribuibles al déficit perceptivo y su presencia se ha asociado principalmente al déficit colinérgico. También se ha propuesto que en aquellos pacientes con trastorno conductual del sueño REM las imágenes de los sueños puedan aparecer durante la vigilia (Ferman y Boeve, 2007; Kaufer y Tröster, 2008).

A juzgar por la literatura existente, en un primer momento se estudió el perfil neuropsicológico de la D-CL por el interés en la EA. La D-CL y la EA son similares en cuanto a su inicio insidioso y curso progresivo, y antes de la autopsia, muchos pacientes con D-CL pueden ser diagnosticados de enfermos de Alzheimer. Confundir el diagnóstico de D-CL con el de EA puede ser peligroso para estos enfermos teniendo en cuenta, por ejemplo, los efectos secundarios y la exacerbación del parkinsonismo que sucede cuando, pensando que son enfermos de Alzheimer, se les prescriben antipsicóticos para el tratamiento de las alucinaciones (Metzler-Baddeley, 2007). Para que los enfermos con D-CL reciban el tratamiento adecuado, además de las diferencias en los signos extrapiramidales, el trastorno conductual de sueño REM y lo ya citado en relación a las fluctuaciones cognitivas y las alucinaciones visuales, numerosos estudios han intentado hallar otros rasgos cognitivos que puedan diferenciar con mayor precisión la D-CL de la EA.

En el cuadro 5.5 se resume el rendimiento de la D-CL respecto a la EA, especialmente en las fases iniciales, teniendo en cuenta los datos más relevantes aportados en distintos estudios de revisión (Aarsland *et al.*, 2009; Ferman y Boeve, 2007; Kaufer y Tröster, 2008; McKeith, 2007; Metzler-Baddeley, 2007; Tröster, 2008). Además de lo recogido en el cuadro, también se ha apuntado que los enfermos de D-CL respecto a los enfermos de Alzheimer podrían tener un rendimiento similar en aritmética y un rendimiento mejor en capacidades metacognitivas (Kaufer y Tröster, 2008).

Cuadro 5.5. Comparación de la demencia con cuerpos de Lewy con la enfermedad de Alzheimer

	Mejor en la D-CL que en la EA	*Peor en la D-CL que en la EA*
Atención		• Selectiva: especialmente visual • Dividida • Sostenida
Otras funciones ejecutivas		• Iniciación • Perseveración • Flexibilidad cognitiva
Percepción		• Visoperceptivas: discriminación de la forma aislada o con figuras sobrepuestas, discriminación del tamaño y cantidad • Visoespaciales: percepción del movimiento • Visoconstructivas
Lenguaje	• Denominación por confrontación visual • Fluencia semántica[1]	• Fluencia fonética[1]
Memoria	• Episódica: verbal (listas y textos), a corto y largo plazo, por reconocimiento	• Memoria de trabajo[1]

Abreviaciones: D-CL, demencia con cuerpos de Lewy; EA, enfermedad de Alzheimer.

[1] Hallazgos poco consistentes.

En este sentido, se ha encontrado que el perfil de alteración visoconstructiva y atencional, junto con la memoria y denominación preservadas distinguen la D-CL de la EA con una sensibilidad del 83,3% y una especificidad del 91,4% (Ferman y Boeve, 2007). Los autores consideran que los resultados confirman la hipótesis de que existe una doble disociación (funciones alteradas y funciones preservadas) en los primeros estadios de la D-CL y de la EA.

Más recientemente y a medida que se ha descubierto el sustrato neuropatológico compartido con la EP han aparecido estudios que intentan definir la D-CL en relación con la demencia que desarrollan algunos enfermos de Parkinson. Pero lo cierto es que aparte de que las fluctuaciones cognitivas y las alucinaciones visuales puedan ser más marcadas en la D-CL (Aarsland *et al.*, 2009), la D-CL y la EP-D presentan un perfil neuropsicológico muy parecido. No se han encontrado diferen-

cias consistentes en la alteración de la atención, de las funciones ejecutivas como la iniciación y perseveración ya en fases iniciales, o en las alteraciones visoperceptivas, visoespaciales y visoconstructivas (Caballol *et al.*, 2007; Kaufer y Tröster, 2008; Tröster, 2008). En ambas condiciones también se ha descrito como preservada la capacidad metacognitiva (Kaufer y Tröster, 2008), y sólo en algunos estudios se apunta a una mayor alteración cognitiva en la D-CL (por ejemplo, en memoria de trabajo, fluidez verbal y reconocimiento visual) en comparación con la EP-D (Tröster, 2008), especialmente en sus fases iniciales (Aarsland *et al.*, 2009). Es necesario que se realicen más estudios para confirmar y ampliar estos hallazgos.

A) La atención y otras funciones ejecutivas

Los pacientes con D-CL son dados a distraerse durante la exploración neuropsicológica, les cuesta centrarse en las tareas y cambiar de una tarea a otra. En su día a día también presentan dificultades en la multitarea habitual y tardan en completar incluso tareas simples que solían realizar.

Se podría decir que en la D-CL destaca el déficit de atención o incluso de alerta por ser la base del criterio diagnóstico de fluctuación cognitiva. Se ha considerado que las personas con D-CL presentan especialmente alteración en las tareas de atención visual a causa probablemente de los déficits visoperceptivos. Sin embargo, existe una creciente evidencia de que los problemas atencionales en la D-CL no se limitan al dominio visual (Metzler-Baddeley, 2007). El déficit de atención presente en la D-CL se ha descrito tanto para tareas visuales como verbales y para los distintos tipos de atención: selectiva, dividida y sostenida. Entre las tareas en las que se ha evidenciado el déficit, se encuentran pruebas tan conocidas como el test de Stroop, el apartado de control mental de la MMSE, el subtest de Clave de números de las escalas Wechsler o el *Test of everyday attention*, entre otras. En tareas de atención más simple como sería el subtest de Dígitos de las escalas Wechsler, los hallazgos no son consistentes. Los déficits en atención parecen relacionarse con la disfunción de las vías colinérgicas del cerebro basal anterior, a juzgar principalmente por la respuesta a los tratamientos (Tröster, 2008).

En muchas de las tareas de atención se tiene en cuenta la velocidad de ejecución. Los pacientes con D-CL presentan un rendimiento variable en cuanto al tiempo de reacción (Ferman y Boeve, 2007). Parece ser que el rendimiento en tiempo de reacción está mediado por la dopamina, ya que no mejora al recibir tratamiento con inhibidores de la colinesterasa (Mckeith, 2007).

Además del déficit de atención de tipo disejecutivo, los pacientes con D-CL presentan otros rasgos de afectación de la función ejecutiva como: déficit en iniciación, perseveración, confabulaciones o dificultades de planificación e inhibición.

B) La percepción

Las personas con D-CL pueden presentar alteración de los aspectos perceptivos más elementales de rastreo visual o la discriminación de formas y tamaños; e incluso pueden mostrar rasgos agnósicos en el reconocimiento de personajes famosos o en la identificación de figuras sobrepuestas, además de alteración en funciones visoespaciales (Metzler-Baddeley, 2007; Tröster, 2008).

Se observa un peor rendimiento en tareas visoperceptivas y visoespaciales en aquellas personas con D-CL que presentan alucinaciones visuales (Tröster, 2008). Así, por ejemplo, los pacientes con D-CL y predominio de síntomas psicóticos como las alucinaciones cometen más errores en el Test de orientación de líneas de Benton que los pacientes con D-CL y predominio de síntomas motores (parkinsonismo), que cometen más errores de atención (Metzler-Baddeley, 2007).

El deficit visoconstructivo es clave para el diagnóstico diferencial de la D-CL respecto al envejecimiento normal. En este sentido, las alteraciones visoconstructivas y visoperceptivas, junto con el rendimiento en atención y memoria permitieron diagnosticar correctamente al 88,6% de los casos con D-CL (sensibilidad) sin cometer falsos negativos en prácticamente el 100% de los casos (96,1% de especificidad) (Ferman y Boeve, 2007). También se ha considerado un rasgo clave para el diagnóstico diferencial con la EA, en sus fases iniciales. Incluso tareas simples de cribado como la copia del pentágono de la MMSE mostraron una mayor alteración en la D-CL, y en la EP-D, en comparación con la EA (Tröster, 2008). Se ha interpretado que cuando los enfermos de Alzheimer fallan en esta tarea no es tanto por el déficit visoconstructivo sino por la existencia de un déficit cognitivo generalizado. En otras pruebas clásicas como el dibujo de un reloj, los pacientes con D-CL, e incluso aquellos con EP-D, cometen más errores conceptuales y de planificación (Metzler-Baddeley, 2007).

Se ha de tener en cuenta que la alteración en las tareas visoconstructivas puede ser debida a una alteración motora o perceptiva. Para poder discernir cuándo el dibujo se ve afectado por el componente motor y cuándo por aspectos perceptivos y espaciales, son de gran utilidad las tareas de emparejamiento o discriminación visual como las del Test de retención visual de Benton, en el que el rendimiento no depende del componente motor (Ferman y Boeve, 2007).

Las dificultades en el procesamiento visual en las personas con D-CL pueden ser debidas a la disrupción de las áreas de asociación cortical (especialmente la vía ventral occipitotemporal, pero también la vía dorsal occipitoparietal) (Ferman y Boeve, 2007; Metzler-Baddeley, 2007; Tröster, 2008). También es posible que pueda haber disrupción en las vías aferentes (quizás a través de los mecanismos que regulan los movimientos sacádicos) antes de que alcancen el córtex visual

primario (Ferman y Boeve, 2007). Se ha relacionado la alteración en percepción visual con el déficit colinérgico, la presencia de cuerpos de Lewy en el córtex visual e incluso con posibles cambios en la retina relacionados con la disrupción de procesos dopaminérgicos. Pero lo cierto es que todavía no se ha detallado de forma sistemática en qué estadio o estadios del procesamiento visual se halla la alteración descrita en los enfermos con D-CL.

El estudio de la percepción en la D-CL se ha llevado a cabo especialmente para los estímulos visuales pero también cabe mencionar el rendimiento con estímulos olfativos. Como ya se ha explicado, la presencia de cuerpos de Lewy, más que otras alteraciones descritas en demencias como la EA, se relaciona con la alteración de la percepción olfatoria. En los estudios revisados por Metzler-Baddeley (2007) se detalla que los pacientes con D-CL rinden peor que los enfermos de Alzheimer en tareas de identificación de olores e incluso en tareas de memoria remota de estímulos olfativos. Según estos hallazgos, las tareas de identificación y recuerdo de olores podrían ayudar al diagnóstico diferencial de las enfermedades con cuerpos de Lewy respecto a la EA.

C) La memoria

En las fases iniciales, el perfil neuropsicológico de la D-CL no incluiría la alteración de la memoria. Los pacientes con D-CL inicial, aunque puedan presentar dificultades en el aprendizaje o codificación, parecen tener preservada la capacidad de almacenar información verbal, pudiendo ser ésta una característica clave para el diagnóstico diferencial con la EA. Los pacientes con D-CL presentan un mejor rendimiento que los enfermos de Alzheimer en tareas como el subtest de Memoria lógica de la WMS-R *(Wechsler memory scale revised),* el *California verbal learning test*, el *Buschke selective reminding test* y otras pruebas de recuerdo verbal utilizadas en escalas como la MMSE (Metzler-Baddeley, 2007). Esta evidencia es coherente con los hallazgos neuropatológicos y de neuroimagen en los que se muestra que los enfermos con D-CL, a diferencia de los enfermos de Alzheimer, no presentan una atrofia evidente del hipocampo (Ferman y Boeve, 2007). Otros estudios refieren que las estructuras que median la memoria episódica se encuentran alteradas en la D-CL, en menor grado que en la EA pero en mayor grado que en la EP-D. En todo caso, la mayoría de estudios apuntan que en la D-CL el déficit en memoria episódica verbal aparece en fases más tardías.

Sin embargo, en las pruebas que requieren el recuerdo de material visual como el subtest de Reproducción visual de la WMS *(Wechsler memory scale)* o el test de Memoria visual del CAMCOG *(Cambridge cognitive examination),* los enfermos con D-CL presentan una alteración similar a la observada en la EA. La

comparación del rendimiento en memoria verbal y visual sugiere que la afectación de la memoria visual podría estar relacionada con las dificultades visoperceptivas. Sin embargo, esta hipótesis todavía no ha sido sistemáticamente probada (Metzler-Baddeley, 2007; Tröster, 2008).

D) El lenguaje

Una queja común en las personas con D-CL, así como en las personas con EP que desarrollan demencia, es la de no encontrar las palabras que buscan cuando están conversando. A pesar de ello, los problemas de lenguaje, que no del habla, no son un déficit que se observe habitualmente en la exploración neuropsicológica formal.

Aunque no existen datos concluyentes en relación a la fluidez verbal, es probable que los déficits en atención y funciones ejecutivas dificulten la búsqueda de palabras y su evocación (Tröster, 2008).

E) Otros aspectos emocionales y conductuales

Las personas con D-CL presentan más síntomas depresivos (falta de motivación y pérdida de energía) y delirios (paranoicos, de abandono o de identificación de personas) que los enfermos de Alzheimer (Kaufer y Tröster, 2008). Además, los delirios presentes en más de la mitad de los enfermos con D-CL se basan en general en los recuerdos de las alucinaciones y las alteraciones perceptivas, por lo que suelen ser más complejos y extraños que los que padecen los enfermos de Alzheimer, cuyos delirios están más basados en el olvido.

También se han descrito síntomas de ansiedad en aproximadamente un 40% de los casos (Kaufer y Tröster, 2008). Algunos autores consideran que la ansiedad, la agitación y los trastornos de conducta pueden ser secundarios a los períodos de confusión y a las alucinaciones, y mejoran cuando estos síntomas son tratados (McKeith, 2007).

F) La exploración neuropsicológica

A la luz de lo descrito, la evaluación realizada a los enfermos con D-CL, además de incluir test que midan los déficits predominantes de atención, funciones ejecutivas y visoperceptivas, visoespaciales y visoconstructivas, debería incluir aquellos aspectos que pueden facilitar un diagnóstico diferencial con otras demencias.

Los instrumentos de evaluación cognitiva más globales, como la MMSE, no permiten diferenciar el patrón de alteración inicial de la D-CL respecto a otras demencias. En este sentido, por ejemplo, funciones alteradas en la D-CL como serían las funciones ejecutivas no serían identificadas.

Es especialmente necesario en la D-CL que las pruebas que se escojan para la evaluación tengan no sólo valor empírico sino también teórico, ya que la alteración de la atención y las funciones ejecutivas pueden influir en el rendimiento en otras funciones. Así, por ejemplo, no queda claro si la alteración de la memoria episódica descrita en algunos estudios en pacientes con D-CL se debe al tiempo de evolución de la enfermedad o al efecto de la alteración en atención y otras funciones ejecutivas (Metzler-Baddeley, 2007). En la misma línea, en un reciente estudio, Ash *et al.* (2012) concluyen que las dificultades en la comprensión y expresión a las que hacen referencia algunos pacientes del espectro de las enfermedades con cuerpos de Lewy se han de entender en el contexto del déficit ejecutivo que presentan y en relación a medidas de atrofia cortical prefrontal, más que como un déficit semántico o de los aspectos gramaticales.

En la evaluación neuropsicológica de la D-CL se han de tener muy en cuenta las fluctuaciones cognitivas características de esta enfermedad. Dichas fluctuaciones pueden confundir al clínico, siendo difícil hacerse una idea de la gravedad del trastorno a partir de una única sesión. De hecho, una de las razones que explican el infradiagnóstico de D-CL es la dificultad en caracterizar y medir no sólo las alucinaciones visuales sino sobre todo las fluctuaciones cognitivas. Para medir las fluctuaciones se utilizan escalas como la *Clinician assessment of fluctuation*, en la que mediante una entrevista con los cuidadores del paciente se estima la presencia, frecuencia, gravedad y tipo de alteraciones cognitivas durante el mes anterior a la evaluación, o el cuestionario *Fluctuations composite scale* (Metzler-Baddeley, 2007).

Finalmente, en la D-CL como en otras demencias, una buena evaluación también debería incluir una valoración formal del estado funcional del paciente, de la carga del cuidador y de la calidad de vida de ambos. Esta información puede ayudar al diagnóstico y guiar las estrategias de tratamiento.

6
Otros parkinsonismos atípicos

Además de la demencia con cuerpos de Lewy existen otros parkinsonimos atípicos que son menos frecuentes y no presentan evidencia de cuerpos de Lewy. Entre estos trastornos se incluyen sinucleopatías como la atrofía multisistémica (AMS) y tautopatías como la parálisis supranuclear progresiva (PSP) y la degeneración corticobasal (DCB). Los parkinsonimos atípicos se caracterizan por un parkinsonismo progresivo y poco responsivo al tratamiento con levodopa, además de otros rasgos que se explicarán a continuación.

6.1. Atrofia multisistémica

La AMS es una enfermedad neurodegenerativa progresiva caracterizada por la combinación de síntomas autonómicos, parkinsonianos, cerebelosos y piramidales o corticoespinales. Los escasos estudios existentes sugieren una prevalencia inferior a 5 y una incidencia por debajo de 1 de cada 100.000 habitantes (Wenning *et al.*, 2011). Mientras algunos estudios consideran que afecta más a hombres que a mujeres, otros estudios sugieren que no existen diferencias de afectación entre ambos sexos (Halliday *et al.*, 2011). La AMS se inicia de media a la edad de 60 años y una vez empezada presenta un pronóstico fatal, con una supervivencia media de 10 años (Sorbi *et al.*, 2012).

6.1.1. Aspectos clínicos y diagnósticos

La AMS se considera una enfermedad esporádica y las descripciones de AMS familiar son escasas (Halliday *et al.*, 2011). El riesgo incrementado de desarrollar AMS se ha asociado principalmente con el gen de la α-sinucleína

(SNCA) (Wenning *et al.*, 2011; Wenning *et al.*, 2013). Los posibles factores ambientales no se han clarificado.

Los criterios diagnósticos de la AMS diferencian entre la AMS-P (con predominio de parkinsonismo) y la AMS-C (con predominio de ataxia cerebelosa) (Gilman *et al.*, 2008) (ver cuadro 6.1).

Cuadro 6.1. Criterios diagnósticos de atrofia multisistémica

Diagnóstico	*Criterios de inclusión*
AMS probable	Una enfermedad esporádica, progresiva, de inicio adulto (> 30 años) caracterizada por: • Fallo autonómico de incontinencia urinaria (con disfunción eréctil en hombres) o • Disminución de la presión arterial ortostática al permanecer 3 minutos con al menos 30 mm Hg de sistólica o 15 mm Hd de diastólica; y • Parkinsonismo con pobre respuesta a la levodopa (bradicinesia con rigidez, temblor, o inestabilidad postural) o • Un síndrome cerebeloso (ataxia de la marcha con disartria cerebelosa, ataxia de extremidades, o disfunción oculomotora cerebelosa)
AMS posible	Una enfermedad esporádica, progresiva, de inicio adulto (> 30 años) caracterizada por: • Parkinsonismo (bradicinesia con rigidez, temblor, o inestabilidad postural) o • Un síndrome cerebeloso (ataxia de la marcha con disartria cerebelosa, ataxia de extremidades, o disfunción oculomotora cerebelosa); y • Al menos una característica sugestiva de disfunción autonómica (urgencia urinaria sin otra explicación, vaciado vesical frecuente o incompleto, disfunción eréctil en hombres, disminución significativa de la presión arterial ortostática que no llega a los niveles requeridos en la AMS probable); y • Al menos una de las características clínicas o de neuroimagen adicionales de AMS posible

Abreviaciones: AMS, atrofia multisistémica.

Además de las características mencionadas en el cuadro 6.1, para poder diagnosticar AMS-P posible se requiere al menos una de las siguientes características adicionales: parkinsonismo de progresión rápida; respuesta pobre a la levodopa; inestabilidad postural en los tres primeros años desde el inicio de la afectación motora; ataxia de la marcha, disartria cerebelosa, ataxia de las extremidades o disfunción oculomotora cerebelar; atrofia de putamen, pedúnculo cerebeloso medio, protuberancia o cerebelo evidenciada en Resonancia magnética (RM); e hipometabolismo en putamen, tronco cerebral o cerebelo evidenciado en tomografía por emisión de positrones (TEP) con fluorodesoxiglucosa (TEP-FDG). Para la AMS de predominio cerebelar o AMS-C posible se requiere al menos una de las siguientes características adicionales: parkinsonismo (bradicinesia y rigidez); atrofia de putamen, pedúnculo cerebeloso medio o protuberancia evidenciada en RM; hipometabolismo en putamen evidenciado en TEP-FDG; y denervación dopaminérgica presináptica nigroestriatal en tomografía por emisión de fotones simples *(Single positron emission tomography,* SPECT) o TEP.

Resulta interesante que el espectro clínico de la AMS parece mostrar variaciones étnicas. En un estudio con pacientes europeos, el 58% fueron clasificados de AMS-P y el 42% de AMS-C. Los pacientes japoneses con AMS presentan mayoritariamente AMS-C (aproximadamente en un 84% de los casos) (Halliday *et al.*, 2011).

Los dos subtipos clínicos presentan un patrón predominante, aunque solapado, de afectación nigroestriatal en la AMS-P y del sistema olivopontocerebeloso en la AMS-C (Wenning *et al.*, 2009). De hecho, se acepta que a medida que avanza la enfermedad la proporción de características clínicas de alteración motora puede ir variando (Halliday *et al.*, 2011).

Los síntomas motores son claves para el diagnóstico de AMS. Sin embargo, el inicio de la enfermedad en los hombres puede empezar con quejas de disfunción eréctil y continuar con disfunción urinaria. También se ha descrito que meses o incluso años antes de la aparición de los síntomas motores pueden aparecer dificultades respiratorias y trastornos del sueño. Las alteraciones del sueño pueden ocurrir en el 70-100% de los pacientes con AMS, siendo el trastorno conductual del sueño la presentación más común. Este trastorno puede preceder a los síntomas motores en 10-15 años. El insomnio (19%) y la somnolencia diurna (17-25%) son menos frecuentes. Además, el 30% de los pacientes presentan síntomas consistentes con el síndrome de las piernas inquietas.

Además de la importancia del establecimiento de unos criterios diagnósticos, en los últimos 25 años de estudio de la AMS también destaca el desarrollo y validación de la escala *Unified multiple system atrophy rating scale* (UMSARS) por el *European Multiple System Atrophy-Study Group* (una red de trabajo constituida

en enero de 1999 y formada por 23 centros de Europa e Israel). En esta escala se evalúa la gravedad de los síntomas clínicos autonómicos y motores y la afectación de las actividades de la vida diaria.

6.1.2. Neuropatología

El diagnóstico definitivo de AMS implica la demostración neuropatológica en el sistema nervioso central de inclusiones citoplasmáticas gliagles de α-sinucleína con cambios neurodegenerativos en las regiones nigroestriadas u olivopontocerebelosas. Así pues, aunque el mecanismo subyacente es todavía desconocido, parece que la AMS, como ocurría en la enfermedad de Parkinson y la demencia con cuerpos de Lewy, se relaciona con la alteración de la proteína α-sinucleína, por lo que también podemos considerar la AMS como una sinucleinopatía (Gilman *et al.*, 2008). Las tres enfermedades comparten proteína, pero así como en la enfermedad de Parkinson y en la demencia con cuerpos de Lewy predominan los depósitos de α-sinucleína en los cuerpos de Lewy y las neuritas, en la AMS los depósitos de α-sinucleína afectan predominantemente a los oligodendrocitos. La AMS es, por tanto, una oligodendrogliopatía primaria y, de forma secundaria, presenta la degeneración neuronal multisistémica que da nombre a la enfermedad (Halliday *et al.*, 2011; Wenning *et al.*, 2013).

6.1.3. Neuroimagen

Mediante el análisis de la RM convencional en la AMS se pueden identificar algunos signos característicos de afectación del putamen y afectación olivopontocerebelosa. Concretamente, en el plano axial se ha descrito el "signo del *hot cross bun"* (panecillo de Pascua marcado con una cruz) y la hiperintensidad en T2 del pedúnculo cerebeloso medio. Recientemente se ha considerado que ambos signos presentan mayor sensibilidad y especificidad en la detección de AMS que los criterios clínicos, por lo que pueden ser muy útiles tanto para la investigación como para la práctica clínica (Sauvaget y Litvan, 2012).

La neuroimagen aporta uno de los avances manifiestos en las últimas dos décadas de estudio de la AMS. Muestra de ello es la inclusión de los datos de neuroimagen en los criterios diagnósticos adicionales de la AMS-P y la AMS-C ya mencionados.

Además de estos datos destacados cabe considerar que la condición de oligodendropatía acerca la AMS a los trastornos de la mielinización y a su vez a la adecuación del uso de imágenes por tensor de difusión *(Diffusion tensor imaging*,

DTI). El análisis de DTI puede ser prometedor en la diferenciación entre enfermedad de Parkinson y AMS-P, ya que en esta última se ha evidenciado un incremento de la difusividad en el núcleo putamen.

6.1.4. Neuropsicología

La demencia se contempla como un criterio de exclusión o una característica que no apoya el diagnóstico de AMS. Sin embargo, existen evidencias de que una proporción importante de pacientes con AMS presentan alteraciones cognitivas ya en las primeras fases de la enfermedad (Wenning *et al.*, 2013). Los estudios son escasos y los porcentajes de demencia varían de unos a otros, alcanzando en algunos casos el 16% de los pacientes. La variación parece depender del tiempo de evolución y de la escala utilizada. Los porcentajes son mayores en aquellos estudios en los que las escalas utilizadas incluyen pruebas ejecutivas y de memoria.

La alteración cognitiva de la AMS incluye principalmente disfunciones ejecutivas (presentes hasta en el 40% aproximadamente de los pacientes), alteración de la fluidez verbal, disfunción visoespacial y visocontructiva y del aprendizaje y memoria a largo plazo. En menor medida se evidencia alteración del razonamiento abstracto y de la memoria inmediata. Los escasos estudios realizados alcanzan resultados dispares en la diferenciación del perfil neuropsicológico de la AMS-P respecto a la AMS-C. Mientras algunos autores proponen que la afectación cognitiva visoespacial, visoconstructiva y ejecutiva es superior en la AMS-P respecto a la AMS-C, otros hallan diferencias en el tipo de memoria afectado (más de evocación en la AMS-P y de aprendizaje en la AMS-C) y otros no encuentran diferencias significativas entre ambos tipos (Siri *et al.*, 2013).

El sustrato neuropatológico de la alteración cognitiva no ha sido examinado en detalle. La afectación cortical generalizada no es común en la AMS pero en pacientes de larga duración se ha descrito dilatación ventricular con atrofia frontal y temporal. En los pacientes con AMS-P se ha relacionado la alteración neuropsicológica con el decremento de perfusión prefrontal, en la línea del intuido sustrato de afectación del lóbulo frontal como responsable de la disfunción cognitiva de los pacientes con AMS. Lo cierto es que la contribución de los cambios neuropatológicos corticales y subcorticales a la alteración cognitiva de la AMS está todavía por dilucidar (Halliday *et al.*, 2011).

Además de la alteración cognitiva, en la AMS existen síntomas neuropsiquiátricos como la ansiedad o la depresión, que pueden estar presentes en aproximadamente el 40-50% de los pacientes (Wenning *et al.*, 2013). El porcentaje de casos de ansiedad varía entre los estudios, así como la influencia de este factor en el

rendimiento cognitivo de los pacientes. A la luz de los hallazgos neuropsicológicos y neuropsiquiátricos se espera que en un futuro las escalas de evaluación de la AMS incorporen estas características, dada la relevancia que pueden tener para la calidad de vida de las personas afectadas.

6.2. Parálisis supranuclear progresiva

La PSP es una enfermedad neurodegenerativa progresiva caracterizada por parálisis supranuclear de la mirada, signos parkinsonianos, inestabilidad postural y deterioro cognitivo. Desde su descripción en 1963 se han descubierto distintos síndromes clínicos similares desde el punto de vista neuropatológico y que coinciden en el curso rápidamente progresivo que les conduce a la muerte en 6-12 años. Es por ello que en la actualidad se considera que existen diferentes variantes de la PSP, siendo la PSP clásica y más común el denominado Síndrome de Richardson (PSP-SR) (Boeve, 2012; Williams y Lees, 2009).

La PSP se inicia habitualmente en la década de los 60 y se estima que existen unos 6 casos de PSP-SR por cada 100.000 habitantes. Su incidencia se incrementa con la edad, de 1,7 /100.000 casos al año entre 60 y 70 años a los aproximadamente 15/100.000 casos al año en personas de 80 a 99 años (Wenning *et al.*, 2011).

6.2.1. Aspectos clínicos y diagnósticos

La PSP se puede considerar un trastorno esporádico con algunas pocas excepciones de PSP familiar, como la PSP monogénica autosómica dominante causada por las mutaciones del gen MAPT (*microtubule associated protein tau).* La causa de la PSP esporádica es desconocida, pero se sabe que la genética tiene un papel relevante en su patogénesis. El riesgo de padecer PSP esporádica se incrementa según las formas del gen MAPT: el haplotipo MAPT H1 se ha asociado consistentemente con la PSP, mientras que el haplotipo MAPT H2 parece ser protector. La influencia de los factores ambientales todavía no está clara (Wenning *et al.*, 2011).

El diagnóstico de PSP es principalmente clínico. Recientemente se ha sugerido que los criterios diagnósticos del *National Institute for Neurological Disorders and Stroke / Society for Progressive Supranuclear Palsy and Neuroprotection* (NINDS-SPSP) presentados en el cuadro 6.2 deberían ser utilizados para reclutar a los pacientes en los ensayos clínicos, en los que es importante un diagnóstico temprano y específico. Para la rutina clínica, en la que la sensibilidad es crucial, se recomienda una combinación de los criterios NINDS para PSP posible y probable (Respondek *et al.*, 2013).

Cuadro 6.2. Criterios diagnósticos del NINDS-SPSP (National Institute for Neu*rological Disorders and Stroke / Society for Progressive Supranuclear Palsy and Neuroprotection) para la parálisis supranuclear progresiva*

Diagnóstico	*Criterios de inclusión*
PSP probable	Edad de inicio > 40 años y síndrome acinético-rígido: • Parálisis supranuclear vertical; e • Inestabilidad postural con caídas en el primer año de inicio de la enfermedad
PSP posible	Edad de inicio > 40 años y síndrome acinético-rígido: • Parálisis supranuclear vertical o • Enlentecimiento sacádico vertical; e • Inestabilidad postural con caídas en el primer año de inicio de la enfermedad

Abreviaciones: PSP, parálisis supranuclear progresiva.

La PSP se caracteriza por parkinsonimo, inestabilidad postural que conduce a padecer frecuentes caídas ya desde el inicio de la enfermedad, y parálisis supranuclear de la mirada. El hallazgo de alteración más característico es la mirada hacia abajo que fuerza a estos pacientes a echar la cabeza hacia atrás, postura inversa a la observada en los enfermos de Parkinson. Los pacientes con PSP presentan otras alteraciones oculares, por lo que es habitual que se quejen de problemas de visión. Algunos también presentan fotofobia, y suelen llevar gafas de sol incluso en espacios interiores. Por su temprana inestabilidad postural también dicen sentirse mareados o tener poco equilibrio. Las continuas caídas producen todo tipo de magulladuras, huesos rotos y hematomas subdurales durante el curso de la enfermedad. Algunos pacientes mueren a consecuencia de las caídas y el daño que provocan. La mayoría morirá por problemas respiratorios diversos, algunos asociados con la temprana disfagia. La alteración motora también afectará el habla en forma de disartria, por lo que en el curso inexorable de la enfermedad el paciente se volverá ininteligible. A pesar de que la PSP y más específicamente la PSP-SR se considera un trastorno del movimiento y de alteración ocular, existen destacadas manifestaciones cognitivas, neuropsiquiátricas y trastornos del sueño relacionados. Es común la disfunción ejecutiva (alteración en la toma de decisiones, fluencia fonética, flexibilidad cognitiva, rasgos obsesivocompulsivos,

apatía y conducta desinhibida). A pesar de que puede haber insomnio o hipersomnia por diferentes razones, el trastorno conductual del sueño REM no es tan común como en las sinucleinopatías. Afortunadamente, algunos de estos síntomas cognitivos, neuropsiquiátricos y alteraciones del sueño pueden responder a las terapias farmacológicas y no farmacológicas (Boeve, 2012; Wenning *et al.*, 2011; Williams y Lees, 2009).

Para diferenciar el tipo clásico de PSP, la PSP-SR, de la típica enfermedad de Parkinson se puede considerar que en la PSP no son característicos algunos rasgos clínicos como las alucinaciones visuales, las discinesias farmacológicas, la hiposmia o la respuesta prolongada a la levodopa (Wenning *et al.*, 2011; Williams y Lees, 2009).

No existe todavía una guía de diagnóstico clínico de las variantes distintas a la clásica y más común, por lo que habitualmente lo que no es PSP-SR es etiquetado como PSP atípica. Los distintos tipos de PSP atípica implican diferencias en la gravedad del sustrato patológico compartido. De todas ellas la más común es la variante PSP-parkinsonismo (PSP-P), presente en aproximadamente un tercio de los pacientes con PSP. La PSP-P se asocia con menor gravedad de patología tau y con una distribución más restringida que la PSP clásica (Williams y Lees, 2009). La PSP-P se caracteriza por inicio asimétrico y una respuesta inicial moderada a la levodopa (Boeve, 2012). Las caídas y la disfunción cognitiva ocurren más tarde en la PSP-P que en la PSP clásica, hecho que quizás se asocie con una mayor supervivencia (unos 3 años más) de la primera. En unos pocos pacientes, las alteraciones de los movimientos oculares y otras características de la PSP clásica nunca llegan a aparecer (Sorbi *et al.*, 2012; Williams y Lees, 2009).

Otras tres variantes todavía menos comunes y estudiadas son: la PSP con acinesia pura y congelación de la marcha; la PSP con afasia progresiva no fluente; y la PSP con el síndrome corticobasal, que se observa también en otras patologías.

Dada la gravedad y rápida progresión de la PSP, pero también de la AMS, en el contexto del estudio *Natural History and Neuroprotection in Parkinson Plus Syndromes* (NNIPPS) se ha desarrollado la *NNIPPS-Parkinson plus scale,* que entre muchos otros aspectos incluye la evaluación del estado mental.

6.2.2. Neuropatología

En el aspecto neuropatológico, la PSP se diferencia de los trastornos parkinsonianos revisados hasta el momento. La PSP es una tautopatía de cuatro repeticiones, caracterizada por la acumulación de ovillos neurofibrilares y astrocitos en penacho. Principalmente se afectan el núcleo pálido, núcleo subtalámico, núcleo rojo, sustancia

negra, tegmento de la protuberancia, estriado, núcleo oculomotor, médula y núcleo dentado (Boeve, 2012; Williams y Lees, 2009). Según las variantes de PSP existe distinta implicación de neocórtex. En las variantes de PSP que presentan síndromes focales corticales, como la afasia progresiva no fluente y el síndrome corticobasal, existe una mayor implicación cortical que en la PSP clásica. En las variantes de PSP que presentan respuesta a la levodopa en el tratamiento del parkinsonismo, tales como la variante acinética pura con trastorno de la marcha, existe menos patología cortical y una degeneración más grave de núcleos cardinales como el pálido, el núcleo subtalámico y la sustancia negra, que en la PSP típica. En la figura 6.1 se representan los distintos tipos de PSP comentados según la distribución anatómica de la patología tau en el eje corticosubcortical (Williams y Lees, 2009).

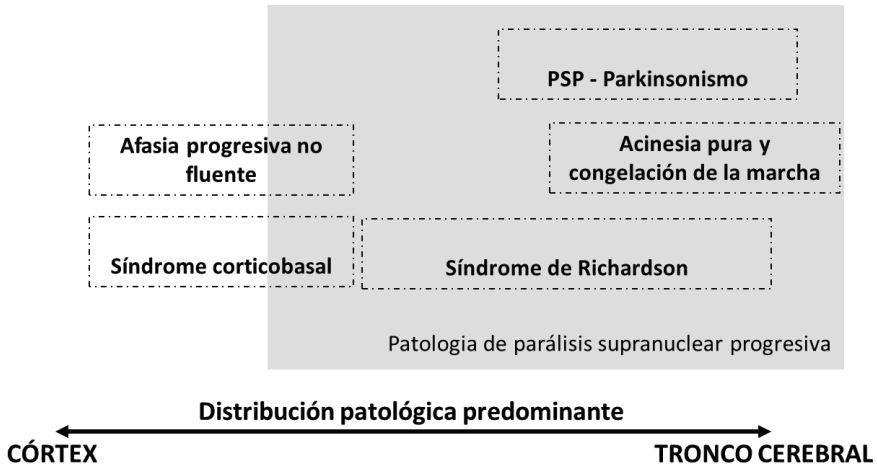

Figura 6.1. Distribución anatómica de la patología tau en los distintos tipos de parálisis supranuclear progresiva.

Como en la enfermedad de Parkinson, la sustancia negra y el área tegmental ventral se encuentran afectadas en la PSP, aunque en ésta de forma más grave. Esta afectación altera las proyecciones dopaminérgicas dirigidas a los córtex motor y límbico, influyendo en la función motora, la función ejecutiva y los rasgos conductuales. A pesar de que la sustancia negra también se encuentra afectada en la PSP-P, los rasgos clínicos que la diferencian de la PSP clásica, incluidos el temblor y la respuesta moderada a la levodopa, pueden ser debidos a una menor

afectación de las vías dopaminérgicas extraestriatales (Williams y Lees, 2009). Estudios neuroquímicos demuestran que en el proceso degenerativo de la PSP no sólo interviene el sistema dopaminérgico nigroestriatal, sino que también se hallan implicadas las proyecciones colinérgicas y gabaérgicas del estriado y núcleos del tronco cerebral (Wenning *et al.*, 2011).

6.2.3. Neuroimagen

A lo largo de los años se ha buscado la identificación de características de neuroimagen que ayuden a incrementar la precisión del diagnóstico de PSP, hasta el momento dependiente de criterios clínicos.

Mediante el análisis de la RM convencional se identificaron algunos signos presentes a menudo en la PSP como el denominado "signo del colibrí". Este signo fue descrito al descubrir la atrofia característica del mesencéfalo rostral en el corte medial del plano sagital. Ciertamente, en el corte medial sagital de muchos de los enfermos de PSP se puede observar lo que parece ser la cabeza y el pico de un colibrí o incluso un pingüino gigante, según algunos autores. Se ha considerado que la forma del pedúndulo cerebeloso superior y la atrofia del mesencéfalo ("signo del colibrí" en el corte medial sagital y "signo de la campanilla" en el plano axial) presentan mayor especificidad para el diagnóstico de PSP que los criterios clínicos. Es por ello que estos signos pueden ser utilizados como criterios de investigación. Sin embargo, su menor sensibilidad que los criterios clínicos no los hace tan útiles para la práctica clínica (Sauvaget y Litvan, 2012).

Estudios recientes intentan proponer métodos semicuantitativos de análisis. En el contexto del estudio NNIPPS para evaluar de forma sistemática y semicuantitativa los signos de gravedad de la afectación en la PSP (y de la AMS) se ha diseñado un protocolo estandarizado de adquisición de RM y se ha propuesto una nueva escala de clasificación mediante neuroimagen. Algunas otras propuestas incluyen datos de DTI, dado que permiten detectar cambios microestructurales y la pérdida de fibras antes de que la atrofia macroscópica sea evidente en la RM estructural.

Otras propuestas interesantes incluyen índices que permiten discriminar entre los pacientes con PSP y los enfermos de Parkinson. Entre estas propuestas destaca el cálculo del *Magnetic Resonance Parkinsonism Index* (MRPI) que ha demostrado una elevada sensibilidad, especificidad y precisión en la discriminación entre PSP y enfermedad de Parkinson probable y posible (Jones, 2011); y una mayor precisión que las características clínicas en predecir la evolución de los parkinsonismos inclasificables a PSP (Morelli *et al.*, 2011). Para calcular el MRPI se utiliza la fórmula: MRPI = (área de la protuberancia/área del mesencéfalo) x (anchura del pedúnculo cerebeloso medio/anchura del pedúnculo cerebeloso superior) (ver figura 6.2).

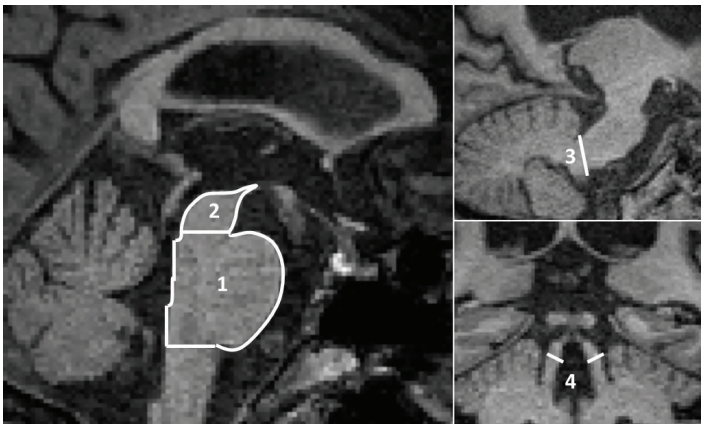

Figura 6.2. Medidas realizadas para calcular el MRPI en un enfermo de Parkinson. 1= área de la protuberancia, 2 = área del mesencéfalo, 3 = anchura del pedúnculo cerebeloso medio, 4 = anchura del pedúnculo cerebeloso superior.

6.2.4. Neuropsicología

Las dificultades cognitivas en la PSP parecen ser una característica clínica más destacada de lo que previamente se pensaba. Más de la mitad de los pacientes con PSP desarrollarán cambios neuropsicológicos y/o neuropsiquiátricos en los primeros dos años de enfermedad, especialmente aquellos con la forma clásica de PSP (Wenning *et al.*, 2011; Williams y Lees, 2009). La gravedad de estos cambios a medida que avanza la enfermedad ha llevado a considerar que hasta el 70% de los enfermos con PSP podría padecer demencia (Sorbi *et al.*, 2012). El rasgo más característico de la alteración cognitiva en la PSP es sin duda la disfunción ejecutiva temprana.

Incluso en pacientes sin signos de demencia, el 74% presentaron un rendimiento alterado en la *Frontal assessment battery* y el 55% en la subescala de Iniciación/Perseveración de la *Dementia rating scale*. El uso de esta subescala en los pacientes con PSP mostró un déficit ejecutivo tan grave o más que el observado en pacientes con enfermedad de Parkinson, demencia con cuerpos de Lewy y enfermedad de Alzheimer. Se ha constatado de forma consistente el déficit en fluidez verbal, siendo peor el rendimiento en fluidez fonética que semántica. A pesar de ello, la fluidez semántica también es deficitaria. Sin embargo, en la mayoría de pacientes que todavía no presentan demencia no se observa alteración en la denominación por confrontación visual medida mediante el Test de denominación de

Boston. Los cambios en el lenguaje y el habla, incluso con apraxia del habla, son especialmente destacados en la forma afásica de la PSP.

Los enfermos presentan enlentecimiento en el procesamiento de la información, de forma independiente al enlentecimiento motor. También se observa apraxia ideomotora incluso en el 40% de los pacientes. En relación a la memoria, se podría decir que los resultados encontrados hasta el momento sugieren más una disfunción frontoestriatal que propiamente hipocámpica, dado que se observa disociación entre el déficit en evocación del recuerdo demorado y su reconocimiento.

En la exploración neuropsicológica de la PSP se ha de tener cuidado en la evaluación de las funciones visoespaciales y visoconstructivas con los clásicos test como la Figura compleja de Rey, el subtest de Cubos de las baterías Wechsler o el Test de orientación de líneas de Benton, ya que si bien estos pacientes pueden mostrar un rendimiento alterado, éste puede ser consecuencia de las alteraciones en los movimientos oculares y, por tanto, no siempre debe interpretarse como una disfunción espacial. Para poder evaluar estas funciones se deberían utilizar test que permitan separar la alteración cognitiva visoespacial y visoconstructiva del problema de movimiento ocular. Una sugerencia podría ser pedir que el paciente haga un dibujo libre en lugar de copiar; así se reducirían parte de los requisitos visuales necesarios en la copia.

También se constatan cambios en la personalidad y la conducta, como la depresión o especialmente la apatía. Recientemente, diversos estudios profundizan en los problemas que los pacientes con PSP presentan en sus interacciones sociales, en parte por las dificultades en el reconocimiento de las emociones básicas (como la felicidad, la tristeza, el enfado…) pero también por la alteración en otros procesos, como la empatía. Se ha propuesto la existencia de un déficit generalizado en la cognición social que impide integrar los estímulos socialmente relevantes e interpretar su significado.

En su conjunto, el perfil de disfunción ejecutiva y los cambios conductuales como la apatía se han asociado con la disfunción frontoestriatal característica de la PSP.

6.3. Degeneración corticobasal

La DCB es la menos común de las enfermedades consideradas parkinsonismos atípicos. Se inicia de media hacia los 64 años (de los 45 a los 77) y su curso es de unos 7 años (con un rango aproximado de 2 a 13 años).

No hemos de confundir la DCB con el síndrome corticobasal. El denominado síndrome corticobasal se consideraba tradicionalmente la manifestación clínica de la DCB. Ahora se sabe que el síndrome corticobasal puede ser debido a

otras patologías. Así pues, el síndrome corticobasal no es específico de la DCB y se considera, por ejemplo, uno de los fenotipos o variantes atípicas de la recién descrita PSP.

En 2013 se han propuesto los nuevos criterios para el diagnóstico de la DCB a partir de la revisión de la literatura y del consenso de especialistas en neurología de la conducta, neuropsicología y trastornos del movimiento (Armstrong *et al.*, 2013). Con la intención de recoger la heterogeneidad clínica debida a la alteración patológica de DCB se presentan dos tipos de criterio. El primero es un criterio más específico de probable DCB, en el que se maximiza la posibilidad de diagnosticar el clásico síndrome corticobasal sin contaminar con otras patologías. El segundo sería un criterio más amplio de posible DCB, que da cabida a otras manifestaciones consistentes con la afectación subyacente de la proteína tau (ver cuadro 6.3).

Cuadro 6.3. Criterios diagnósticos para la degeneración corticobasal (criterios de inclusión)

	Criterios clínicos de investigación para DCB esporádica probable	*Criterios clínicos para DCB posible*
Presentación	Inicio insidioso y progresión gradual	Inicio insidioso y progresión gradual
Duración mínima de los síntomas	1 año	1 año
Edad de inicio	$\geq$ 50 años	No existe mínimo
Historia familiar (2 o más familiares)	Excluida	Permitida
Fenotipos permitidos	• SCB probable o • SFCE o VNA más al menos una característica de SCB	• SCB posible o • SFCE o VNA o • SPSP más al menos una característica de SCB
Mutación genética que afecta a tau (p.e. MAPT)	Excluida	Permitida

Abreviaciones: DCB, degeneración corticobasal; SCB, síndrome corticobasal; SFCE, síndrome frontal conductual espacial; SPSP, síndrome de parálisis supranuclear progresiva; VNA, variante no fluente/agramática de la afasia progresiva primaria.

Entre los criterios de exclusión se encuentran los referidos a la presencia de enfermedad con cuerpos de Lewy, mediante características como el temblor en reposo o respuesta buena y sostenida a la levodopa (propios de la enfermedad de Parkinson idiopática) o las alucinaciones (que son más propias de la enfermedad de Parkinson y la demencia con cuerpos de Lewy que de la DCB). Asimismo también se consideran criterios de exclusión las evidencias de AMS, como la disfunción autonómica o la existencia de signos cerebelosos predominantes.

En estos criterios se mencionan los distintos fenotipos o presentaciones clínicas de la DCB, cuyas características se detallan en el cuadro 6.4.

Cuadro 6.4. Síndromes clínicos o fenotipos de la degeneración corticobasal

Síndrome	*Características*
Síndrome corticobasal (SCB) probable	Presentación asimétrica de 2 de las siguientes: • Acinesia o rigidez en las extremidades • Distonía en las extremidades • Mioclonías de las extremidades más 2 de las siguientes: • Apraxia orobucal o de las extremidades • Déficit sensorial cortical • Síndrome de la mano ajena (más que una simple elevación)
Síndrome corticobasal (SCB) posible	La presentación puede ser simétrica de 1 de las siguientes: • Acinesia o rigidez en las extremidades • Distonía en las extremidades • Mioclonías de las extremidades más 1 de las siguientes: • Apraxia orobucal o de las extremidades • Déficit sensorial cortical • Síndrome de la mano ajena (más que una simple elevación)

Síndrome frontal conductual espacial (SFCE)	Dos de las siguientes: • Disfunción ejecutiva • Cambios de conducta o personalidad • Déficits visoespaciales
Variante no fluente/agramática de la afasia progresiva primaria (VNA)	Habla esforzada, agramática, más al menos 1 de las siguientes: • Alteración de la gramática / comprensión de frases con preservación relativa de la comprensión de palabras aisladas • Habla de producción distorsionada, titubeante (apraxia del habla)
Síndrome de parálisis supranuclear progresiva (SPSP)	Tres de las siguientes: • Acinesia o rigidez axial o simétrica de las extremidades • Inestabilidad postural o caídas • Incontinencia urinaria • Cambios conductuales • Parálisis supranuclear vertical de la mirada o disminución de la velocidad de los movimientos sacádicos verticales

La DCB es, como la PSP, una tautopatía en la que son más frecuentes las formas esporádicas. También como la PSP, la DCB se asocia con el haplotipo H1 del gen tau. La neuropatología de la DCB se caracteriza por los depósitos de cuatro repeticiones tau en las neuronas corticales y estriatales y por la presencia de glía formando placas astrocíticas y lesiones en forma de hilo que afectan a la sustancia blanca y gris (Wenning *et al.*, 2011). En general, la patología tau en la DCB presenta una distribución más cortical que en la PSP, aunque existe un importante solapamiento (Williams y Lees, 2009). En definitiva, es posible que los distintos síndromes clínicos se correspondan con una afectación topográfica distinta (Wenning *et al.*, 2011). Así pues, no se puede generalizar al conjunto de la DCB la degeneración asimétrica frontoparietal y de ganglios basales que ha sido descrita en relación al fenotipo correspondiente al clásico síndrome corticobasal. De momento, los estudios de neuroimagen son escasos y poco concluyentes.

En cuanto a la neuropsicología de la DCB, los criterios diagnósticos previos excluían la aparición temprana de demencia, pero hoy en día se acepta que la demencia es una característica destacada en muchos casos (Armstrong *et al.*,

2013). La demencia es más común en los pacientes con DCB que no presentan el clásico síndrome corticobasal (Sorbi *et al.*, 2012).

En el conjunto de la DCB se han descrito alteraciones neuropsicológicas y neuropsiquiátricas de predominio cortical, con alteración cognitiva y cambios conductuales en general. La alteración cognitiva está presente en la mitad de los pacientes ya desde el inicio de la enfermedad y alcanza hasta el 70% de los casos a medida que la enfermedad avanza. El tipo de alteración cognitiva no está todavía bien definido. Se han descrito alteraciones en: función ejecutiva en general, flexibilidad cognitiva, fluidez fonética, aprendizaje (pero no memoria) episódico, comprensión verbal, organización perceptiva y funciones visoespaciales, aunque éstas no de forma consistente. La apraxia está presente en torno al 57% de los casos, siendo la apraxia ideomotora el subtipo más descrito. La evaluación de la apraxia queda dificultada o incluso impedida por la presencia de distonía, bradicinesia, y rigidez. En el 30% de los casos se describe el síndrome de la mano ajena en el que los pacientes ignoran una mano en sus quehaceres diarios o incluso tienen la sensación de que no es suya y "va por libre". La afasia es una afectación común (52%) incluso al principio de la enfermedad (40%). También se ha descrito la presencia de apraxia del habla. La mitad aproximada de los casos presentan alteraciones neuropsiquiátricas como depresión y alteraciones conductuales como: apatía, conductas bizarras o antisociales, cambios de personalidad, irritabilidad, desinhibición e hipersexualidad.

Con este perfil neuropsicológico no es de extrañar que muchos pacientes con DCB sean considerados enfermos de Alzheimer. Queda por ver si una vez se consoliden los recientes criterios diagnósticos y se tengan en cuenta los cuatro síndromes presentados, la neuropsicología de la DCB adquiere la relevancia que le corresponde.

7
Enfermedad de Huntington y otros trastornos del movimiento

La enfermedad de Huntington (EH) no es frecuente. Su estudio podría ser considerado menos importante que el de otras enfermedades ya tratadas en capítulos previos como la enfermedad de Alzheimer o la enfermedad de Parkinson, que son mucho más prevalentes. Pero la EH tiene la particularidad de ser predecible y por tanto se convierte en la enfermedad neurodegenerativa en la que más tempranamente se pueden realizar intervenciones y estudiar su repercusión en la demora o incluso en la no aparición de los síntomas. Es decir, que la EH se ha convertido en modelo para el estudio de terapias de neuroprotección.

Con los años se ha avanzado mucho en el conocimiento de esta enfermedad pero menos en su tratamiento. Lo mismo sucede con otras enfermedades neurodegenerativas con componente motor y alteración neuropsicológica cada vez más evidente, como serían las enfermedades de la neurona motora (la esclerosis lateral amiotrófica, ELA) o algunos tipos de degeneración cerebelosa. En todas ellas urge hallar terapias de neuroprotección.

7.1. Enfermedad de Huntington

En el medievo algunos enfermos con movimientos espasmódicos que parecían andar danzando peregrinaban a la capilla de San Vito, en Ulm (Alemania), esperando que el santo los curara. Se decía que padecían el mal de San Vito o el baile de San Vito. En 1872, el médico estadounidense George Huntington describió la corea hereditaria tras descubrir a una familia en la que madre a hija presentaban movimientos involuntarios, deterioro mental progresivo y tendencias suicidas. Un siglo

después se diría que estos pacientes padecían una enfermedad autosómica dominante denominada enfermedad de Huntington (EH).

La EH se manifiesta por la aparición gradual en un adulto joven de la tríada de síntomas motores, cognitivos y de conducta. Su diagnóstico se realiza como promedio a los 40 años, aunque el rango de inicio de los síntomas puede ser desde la infancia a la vejez (Shoulson y Young, 2011).

La prevalencia de la EH varía en función de la localización. En el mundo occidental la prevalencia es de 4 a 10 casos por cada 100.000 personas. En Europa la prevalencia es más alta que en Estados Unidos, con unos 45.000 individuos que manifiestan la enfermedad. Por cada uno que la manifiesta existen cinco personas que están en riesgo, por tener un padre o hermano afectado o por padecer síntomas clínicos sugerentes (sin historia familiar de EH confirmada). De estas cinco personas en riesgo, dos presentarán la enfermedad y tres no. Ante la duda, las personas en riesgo tienen desde 1993 (año en el que fue hallado el gen de la EH) la posibilidad de conocer con un simple análisis de sangre si poseen el gen, pero la mayoría prefieren vivir con la incertidumbre. También es posible realizar diagnóstico prenatal. En un estudio europeo en el que 305 individuos se sometieron a diagnóstico prenatal, el 43% obtuvo un alto riesgo de manifestar EH, y sin embargo ocho de los embarazos (6%) se llevaron a término. Ante la posibilidad de tener que plantearse el aborto del feto afectado o de alto riesgo, en los últimos años algunos países ya ofrecen la posibilidad de realizar un diagnóstico preimplantación para asegurar que el embarazo se lleva a cabo con el embrión seleccionado (Ross y Tabrizi, 2011; Shoulson y Young, 2011).

7.1.1. Aspectos clínicos y diagnósticos

La EH está causada por una expansión de 36 o más repeticiones de los tripletes CAG (citosina-adenina-guanina) en el gen HTT o IT15 del brazo corto del cromosoma 4p16.3, que codifica la proteína huntingtina. La enfermedad se hereda de forma autosómica dominante con penetración dependiente de la edad. El número de repeticiones está inversamente relacionado con la edad de inicio de la enfermedad. Es decir, a más repeticiones, antes se inicia la enfermedad. Las personas que han heredado de 36 a 39 repeticiones tienen una penetración incompleta o pueden no manifestar la enfermedad hasta edades muy avanzadas. Sin embargo, lo más habitual (en el 90% de los casos) es presentar expansiones en el rango de 40-55 repeticiones y manifestar la enfermedad como adultos jóvenes o de mediana edad, entre los 30 y los 50 años. Cuando la enfermedad se inicia antes de los 20 años se denomina EH juvenil. En la mayoría de estos casos juveniles la longitud de repetición

del triplete CAG es de más de 55 y en el 75% de los casos el padre es el progenitor afectado. La edad de inicio, por tanto, dependerá principalmente del número de repeticiones y, en menor medida, de genes modificadores y factores ambientales. Sin embargo, la longitud de las repeticiones CAG parece no tener la misma relevancia en el ritmo al que progresa la enfermedad (Roos, 2010; Ross y Tabrizi, 2011; Shoulson y Young, 2011).

Una vez se manifiesta, la EH presenta un curso lento pero inexorablemente progresivo y los datos indican una supervivencia que oscila entre los 15 y 20 años desde el inicio de los síntomas (Ross y Tabrizi, 2011). La causa más común por la que mueren estos enfermos es la neumonía, seguida del suicidio (Roos, 2010).

El diagnóstico de la EH en un individuo de riesgo se basa en la presencia de los síntomas motores de: corea, distonía, bradicinesia o falta de coordinación. Los signos motores más característicos son los movimientos coreicos involuntarios. Inicialmente, los movimientos ocurren en las extremidades distales como los dedos de las manos y de los pies, y también en algunos músculos faciales. Al principio pueden parecer movimientos nerviosos para un observador inexperto. Poco a poco los enfermos presentan una marcha inestable y parecen andar bebidos. Con el tiempo los movimientos anormales se generalizan a músculos más proximales y axiales y acompañan al paciente mientras está despierto. La disartria y la disfagia incrementarán a lo largo de la enfermedad. Los pacientes también pueden presentar en un inicio distonía o movimientos lentos y un tono muscular incrementado, que les supone la aparición de posiciones anormales. Aunque la corea suele ser el síntoma que predomina inicialmente, pasado el tiempo, los síntomas más incapacitantes serán la rigidez, la bradicinesia progresiva y la falta de coordinación. En su conjunto, la progresión de estos síntomas motores acabará impidiendo al paciente levantarse de la cama, ducharse, vestirse, limpiar la casa o cocinar, e incluso comer se convertirá en algo muy difícil (Roos, 2010).

A pesar de que los síntomas motores son los que todo el mundo asocia con la EH, hoy en día se conoce que los síntomas neuropsicológicos y neuropsiquiátricos pueden ser los primeros en aparecer, incluso varios años antes de que la afectación motora se manifieste (Ross y Tabrizi, 2011).

Además de la tríada de síntomas nucleares (motores, neuropsicológicos y neuropsiquiátricos) en la EH existen otros síntomas menos conocidos como la pérdida de peso. Los pacientes con EH pierden peso no únicamente por las dificultades motoras para comer y tragar, como sería esperable, sino también por la pérdida neuronal en el hipotálamo. Ya en la fase prodrómica, antes de que se manifieste la enfermedad y por tanto los síntomas motores que dificultan la ingesta, se puede observar una pérdida de masa corporal lenta pero constante. Recientemente se han

descrito además alteraciones en el sueño y ritmo circadiano, así como signos de afectación del sistema nervioso autónomo que conllevan ataques de sudoración profusa (Roos, 2010; Shoulson y Young, 2011).

Actualmente, para el diagnóstico de EH se precisa únicamente la evidencia de alteración motora, con o sin los cambios neuropsicológicos y neuropsiquiátricos. La combinación de la alteración motora con la historia familiar positiva es suficiente para el diagnóstico. No se precisa de otras evidencias obtenidas mediante análisis de sangre ni técnicas de imagen. En aquellos casos sin historia familiar conocida, la técnica de elección sería la determinación de ADN que demuestre una repetición mínima de 36 CAG en el gen HTT del cromosoma 4. En todas las pruebas diagnósticas es necesario obtener el consentimiento informado del paciente, por las implicaciones que tiene para sí mismo y para su propia familia como potenciales afectados (Roos, 2010).

El diagnóstico diferencial incluye otras causas genéticas (fenocopias de la EH o, lo que es lo mismo, casos con diagnóstico clínico de EH pero sin la mutación genética que la caracteriza), trastornos reumáticos, corea inducida por drogas y fármacos y algunos trastornos sistémicos.

La evaluación clínica de las principales características y curso de la EH se puede realizar mediante la ampliamente utilizada *Unified Huntington's disease rating scale* (UHDRS). La UHDRS incluye la evaluación de los aspectos motores, cognitivos y conductuales, además de la medida del grado de autonomía y funcionalidad. También permite medir la capacidad funcional total mediante la cuantificación de las habilidades del paciente para realizar las actividades básicas e instrumentales de la vida diaria.

La EH no tiene cura. Los tratamientos farmacológicos actuales tratan de paliar los síntomas y signos descritos, especialmente los neuropsiquiátricos, para mejorar en lo posible la calidad de vida de los enfermos y de sus familias. La intervención quirúrgica para la corea se ha prescrito en muy pocos casos (Roos, 2010). Para los síntomas neuropsicológicos y neuropsiquiátricos se plantean además intervenciones no farmacológicas.

7.1.2. Neuropatología y neuroimagen

La alteración de proteínas específicas en regiones selectivas del sistema nervioso es el punto de partida de muchas de las enfermedades neurodegenerativas que se tratan en este manual. Su condición de modelo, a pesar de su prevalencia relativamente escasa, ha contribuido a la proliferación de estudios centrados en la patofisiología de la EH y la búsqueda de biomarcadores.

No es de extrañar que existan grupos consolidados en el estudio de la EH, como son *The Huntington Study Group* y la *European Huntington Disease Network* y que existan más de 20 estudios multicéntricos en activo (Shoulson y Young, 2011).

A) Neuropatología

La EH está causada por la mutación de la proteína huntingtina o Htt. La Htt mutada se caracteriza por tener un mayor número de repeticiones del aminoácido glutamina o repetición anormalmente larga de poliglutamina. La Htt en su estado normal, es decir, cuando es codificada por menos de 36 repeticiones CAG, se expresa de forma generalizada dentro y fuera del sistema nervioso y está presente en diferentes compartimentos celulares como el núcleo, el complejo de Golgi, la mitocondria, los microtúbulos y estructuras vesiculares en neuritas y en sinapsis. Su omnipresencia es coherente con la amplia variedad de interacciones descritas con otras proteínas y la multitud de funciones que van de la endocitosis y el transporte de vesículas a la comunicación celular, la apoptosis, la regulación transcripcional y el metabolismo energético.

La amplia expresión de la Htt normal no queda reflejada en la afectación selectiva inicial que provoca la Htt mutante. La neuropatología de la EH se caracteriza por la pérdida selectiva de las neuronas espinosas de tamaño medio del estriado: empezando por la cabeza del núcleo caudado dorsomedial y progresando hacia el estriado ventrolateral (Paulsen, 2009; Shoulson y Young, 2011). En la EH se pierde hasta el 95% de las neuronas espinosas gabaérgicas que proyectan al globo pálido y sustancia negra y que son la clave de los característicos movimientos involuntarios de la enfermedad. Los signos y síntomas sutiles que empiezan años antes de que el paciente sea diagnosticado se relacionan con cambios neurobiológicos como la atrofia del estriado (Ross y Tabrizi, 2011).

Los distintos tipos de alteración motora que se observan en la EH pueden quedar explicados por la afectación de las vías antagónicas que comunican ganglios basales y córtex y que ya fueron introducidas cuando se describió la enfermedad de Parkinson en el capítulo 5. Así pues, los movimientos coreicos iniciales de la EH pueden ser ocasionados especialmente por la disfunción y, en último término, por la pérdida de las neuronas que forman parte de la vía indirecta que conecta ganglios basales y córtex. La distonía y la falta de coordinación, así como los movimientos oculares anormales, que suelen ocurrir más tarde en la EH, pueden ser consecuencia de una alteración adicional o pérdida de neuronas de la vía directa (Shoulson y Young, 2011).

En un intento por explicar la especial afectación del estriado, a pesar de la amplia expresión cerebral y corporal de la Htt, se ha hipotetizado que quizás sea debida a una cierta susceptibilidad a perder el aporte en las proyecciones corticoestriatales del factor neurotrófico BDNF *(brainderived neurotrophic factor)* o que tal vez se deba a la susceptibilidad excitotóxica de las proyecciones corticales glutamatérgicas (Ross y Tabrizi, 2011). En relación a esta última hipótesis, se ha sugerido que la afectación de la vía directa puede ser más temprana de lo que se pensaba si se tiene en cuenta la liberación alterada de glutamato en el estriado y su consecuente desconexión del córtex.

En las fases iniciales de la EH parece predominar la citada y característica alteración del estriado y no tanto la afectación del córtex o de otras estructuras subcorticales (Paulsen, 2009). No obstante, estudios recientes acumulan evidencias de la afectación del córtex cerebral, sustancia blanca subcortical, tálamo y especialmente núcleo hipotalámico en la EH inicial (Ross y Tabrizi, 2011).

En los casos avanzados existe atrofia cerebral difusa (Ross y Tabrizi, 2011). En estas últimas fases, el cerebro de los enfermos de Huntington puede llegar a pesar 400 g menos que un cerebro medio de 1.300-1.400 g de una persona no afectada. Esta importante atrofia se debe a una destacada afectación de los núcleos caudado y putamen, pero también a una grave pérdida de neuronas de las capas profundas del córtex cerebral. El hipocampo y el tálamo también están afectados. La sustancia blanca, incluyendo el cuerpo calloso, también presenta atrofia. La atrofia cortical progresa del córtex sensomotor al occipital, parietal y límbico (Shoulson y Young, 2011). Aparentemente, la progresión es de los córtex unimodales a los multimodales, lo que podría ser inverso a lo que sucede en la enfermedad de Alzheimer.

La mayoría de los rasgos característicos de la EH pueden ser atribuidos a la degeneración del sistema nervioso central, pero no todos. Sería el caso de la debilidad muscular, la disfunción metabólica y las alteraciones endocrinas. En relación a las alteraciones del metabolismo, dentro y fuera del sistema nervioso, existen evidencias de que pacientes con EH presentan alteraciones en la homeóstasis del colesterol así como déficit energético incluso en las fases presintomáticas (Ross y Tabrizi, 2011).

El interés que suscita actualmente el conocimiento de la patofisiología de la EH y la fuerza de los grupos de estudio implicados quizás permita distinguir en breve qué signos y síntomas de la EH quedan explicados por la muerte neuronal y cuáles por la disfunción celular. Esta distinción, en una enfermedad predecible, puede ser clave para las decisiones de intervención.

B) Neuroimagen

La obtención de biomarcadores es una de las principales motivaciones en los estudios de neuroimagen en la EH. Estudios prospectivos, multicéntricos y longitudinales como el PREDICT-HD y el TRACK-HD tienen como objetivo encontrar biomarcadores sensibles para detectar las características de cada enfermo.

El volumen del núcleo estriado y su progresiva atrofia es evidentemente uno de los mejores candidatos a ser un biomarcador fiable. La atrofia del núcleo estriado empieza pronto y continúa ininterrumpidamente durante la fase prodrómica (con genética positiva pero sin signos motores significativos). Después prosigue en el período sintomático cuando la enfermedad ya está diagnosticada (Ross y Tabrizi, 2011). La volumetría de resonancia magnética (RM) estándar puede detectarla al menos 15 años antes del inicio de la enfermedad y se considera que en el momento del diagnóstico el estriado ha alcanzado ya el 50% de su reducción (Paulsen, 2009; Shoulson y Young, 2011). En un estudio del TRACK-HD en el que se hacía un seguimiento tras 12 meses, las tasas de atrofia en el caudado fueron 1,37% mayores en las personas con EH no sintomática y un 2,86% mayores en los primeros estadios de la enfermedad, que en los controles. Se podría considerar que la medición del volumen del estriado puede añadir precisión a la estimación de la edad de inicio de la enfermedad realizada por la cantidad de repeticiones CAG (Paulsen, 2009).

En la fase preclínica de la EH no sólo se ha constatado reducción de los volúmenes de los núcleos estriados. El estudio TRACK-HD mostró que durante un año la atrofia cerebral global se incrementaba de forma significativa, en comparación con los controles, tanto en los pacientes asintomáticos como en aquéllos con EH inicial. La atrofia cerebral global fue un 0,20% superior en los pacientes asintomáticos y un 0,60% más alta en los pacientes con EH inicial. Asimismo, el adelgazamiento del córtex precede en años la manifestación de los síntomas clínicos (Shoulson y Young, 2011). En relación al córtex se ha descrito la reducción de la concentración de sustancia gris prefrontal dorsolateral en la fase preclínica de la EH. Cuando la EH ya se ha diagnosticado, la reducción en el córtex prefrontal dorsolateral y la ínsula, además del estriado, es mayor y más bilateral que en la fase preclínica (Lambrecq *et al.*, 2013). Asimismo, se han evidenciado cambios en la región hipotalámica al menos una década antes del diagnóstico clínico de EH. Parece ser que la sustancia gris hipotalámica por sí sola sería suficiente para distinguir los portadores del gen de la EH respecto a los controles.

La sustancia blanca subcortical podría ser un biomarcador prodrómico y de EH manifiesta similar a la atrofia de estriado (Ross y Tabrizi, 2011). La atrofia de la sustancia blanca se puede constatar claramente en la fase prodrómica y es incluso

mayor que los cambios observados en la sustancia gris cortical. La atrofia de la sustancia blanca, como la atrofia del estriado, puede también ser detectada al menos 15 años antes del inicio de la enfermedad y progresa ininterrumpidamente durante la fase prodrómica (Shoulson y Young, 2011). Todavía no se conoce si los cambios en la sustancia blanca son primarios o secundarios a la degeneración temprana de las redes funcionales (Ross y Tabrizi, 2011).

Un reciente estudio de metaanálisis concluye que los procesos neurodegenerativos asociados con la EH y medidos por la reducción de la concentración de sustancia gris comienzan en el hemisferio izquierdo y se extienden hasta el hemisferio contralateral durante el curso inexorable de la enfermedad. Los cambios en la sustancia gris, especialmente la medida del volumen del estriado izquierdo respecto al derecho, podrían representar un importante biomarcador para la caracterización de los distintos estadios de progresión de la enfermedad (Lambrecq *et al.*, 2013).

Los hallazgos obtenidos con técnicas estructurales se complementan con los obtenidos mediante neuroimagen funcional. Además, las técnicas funcionales pueden añadir mayor sensibilidad en la identificación de la disfunción antes de que los cambios estructurales aparezcan (Ross y Tabrizi, 2011). Los hallazgos todavía son controvertidos pero el uso de estas técnicas ha permitido observar, años antes del diagnóstico, incrementos de actividad en algunas regiones corticales o subcorticales como el tálamo. Estos cambios han sido interpretados como mecanismos compensatorios. La sobreactivación de estas regiones demora la aparición de síntomas. Es de especial interés para la obtención de biomarcadores el análisis conjunto de las redes neurales; por ejemplo, entre el funcionamiento disminuido del estriado y el funcionamiento incrementado de regiones como el tálamo, ambas iniciadas años antes del diagnóstico de EH. La mayor parte de los hallazgos apoyan la implicación del sistema frontoestriatal en la EH. Sin embargo, también se ha identificado la alteración de otras redes como la red frontoparietal, sin afectación del funcionamiento estriatal. Esto ha llevado a plantear la posibilidad de que la degeneración cortical preceda a las alteraciones estriatales (Paulsen, 2009). Sería necesario realizar más estudios de neuroimagen funcional para esclarecer los mecanismos de compensación y, si lo hubiera, el orden de afectación.

7.1.3. Neuropsicología

La EH se diagnostica en función de la significación clínica de los síntomas motores. A pesar de ello, son los cambios cognitivos y conductuales que la acompañan los que suponen una mayor carga para las familias y los que más se asocian con el declive funcional e incluso con la institucionalización del paciente (Paulsen, 2011).

Las personas con EH presentan disminución de la velocidad de procesamiento, alteración de funciones perceptivas, funciones ejecutivas y de algunos tipos de memoria. Aproximadamente el 40% de las personas que acabarán desarrollando EH cumplen criterios de deterioro cognitivo leve. Según el *Huntington Study Group,* en el contexto del estudio PREDICT-HD es más común el DCL no amnésico que el amnésico y el de dominio único que el múltiple. El déficit más frecuente en el deterioro cognitivo no amnésico de dominio único que precede a la EH es el enlentecimiento o la alteración en la velocidad de procesamiento, seguido por la alteración de la memoria episódica.

En la búsqueda de los primeros indicadores cognitivos de la EH, en un estudio del PREDICT-HD, se administraron 19 test neuropsicológicos a 738 participantes con la mutación para EH, clasificados en función de la probabilidad de desarrollar la enfermedad. En el cuadro 7.1 se presentan por orden de importancia los test (o puntuaciones) capaces de diferenciar al grupo de personas que desarrollaron la enfermedad en menos de 9 años del grupo de personas sanas (Paulsen, 2011).

Cuadro 7.1. Test ordenados de mayor a menor capacidad de caracterización de las personas que desarrollarán enfermedad de Huntington en menos de 9 años

- Time production in alternating thumbs
- Speeded tapping with non dominant index finger
- Emotion recognition task
- University of Pennsylvania smell identification test
- Test de símbolos y dígitos
- Hopkins verbal learning test-Revised total learning
- Two-choice response time task
- Trail making test B
- Cued sequence task: use of information in problem solving
- Simple response time task
- Lámina color del test de Stroop
- Lectura de palabras del test de Stroop
- 2-back task
- Interferencia del test de Stroop
- Trail making test A
- Fluidez verbal fonética
- Letras y números (WAIS)
- Category rule-based learning task: Rule-based

Abreviaciones: WAIS*, Wechsler Adult Intelligence Scale.*

A pesar del poder predictivo que se pueda atribuir a tareas individuales, los resultados más fiables surgen del uso conjunto de las pruebas neuropsicológicas. Así, por ejemplo, los test presentados en el cuadro 7.1 únicamente explican del 0,2% al 9,7% de la variancia en la estimación de la proximidad del diagnóstico, mientras que la batería de pruebas de forma conjunta explica el 34% de la variancia.

En otro estudio del mismo grupo (PREDICT-HD) se realizó un análisis factorial de la mayoría de estos test y se obtuvo que los factores de planificación motora/velocidad y de procesamiento perceptivo eran los únicos predictores del momento del diagnóstico, después de ajustar por la estimación de los años de diagnóstico según la edad y el número de repeticiones CAG y por la escala UHDRS. El incremento de 1 punto en el factor de planificación motora/velocidad (peor ejecución) podría predecir la disminución del tiempo para el diagnóstico en un 9%. El incremento de 1 punto en el factor perceptivo (mejor ejecución) podría predecir el incremento de tiempo que falta para el diagnóstico en un 19%. Los otros factores cognitivos no añadieron información a la predicción.

A) La percepción

Posiblemente, el primer déficit que se puede detectar en la mayoría de los pacientes afectados de EH es la incapacidad de reconocer las emociones, incluso años antes de recibir el diagnóstico. Esta incapacidad de identificar qué emoción expresa una cara o incluso una determinada entonación no se explica por dificultades en entender o recordar las emociones, ya que estas capacidades están intactas. Las emociones relacionadas con la desaprobación social como el rechazo o el enfado son las más frecuentes y desproporcionadamente alteradas en la EH. Quizás esto explique las crecientes dificultades en las relaciones sociales que muestran estos pacientes (Paulsen, 2011).

En uno de los estudios del PREDICT-HD se estimó, mediante la edad y el número de repeticiones CAG, los años que le faltaban a cada participante para recibir el diagnóstico clínico de EH. Según este dato, se confeccionaron subgrupos que se compararon en diversas pruebas neuropsicológicas. De las 19 pruebas utilizadas en el estudio, la *Emotion recognition task* fue la única que permitió diferenciar al grupo sin la mutación de aquellos mutados en los que se estimaba que les faltaban incluso más de 15 años para ser diagnosticados. Además, el rendimiento en la *Emotion recognition task* mostraba una diferencia de 1,1 desviaciones estándar (tamaño del efecto) entre el grupo de personas no afectadas y el grupo de personas que se estimaba que desarrollarían la enfermedad en menos de 9 años (Paulsen, 2011).

Los déficits en percepción y clasificación de emociones como el rechazo, el enfado o la tristeza, en enfermos de Huntington con experiencia afectiva normal,

se han relacionado con la atrofia de áreas relevantes para la emoción como la ínsula y el córtex orbitofrontal, y con otras áreas como el córtex prefrontal dorsolateral y el hipocampo.

Por otra parte, pero todavía en el contexto de la percepción, se ha constatado que años antes de recibir el diagnostico de EH, los pacientes ya muestran dificultades para reconocer los olores, aunque sean capaces de detectarlos o incluso de recordarlos. Es por ello que con test de identificación de olores como el *University of Pennsylvania smell identification task* se obtienen diferencias de más de una desviación entre controles y personas que se estima desarrollarán la enfermedad en los siguientes 9 años (Paulsen, 2011).

Según uno de los últimos estudios del PREDICT-HD, el factor de la sensopercepción formado por la *Emotion recognition task* y la *University of Pennsylvania smell identification task* fue uno de los dos únicos predictores del momento del diagnóstico, después de ajustar por la estimación de los años de diagnóstico según la edad y el número de repeticiones CAG y por la escala UHDRS.

Algunos estudios de revisión también refieren dificultades visoperceptivas, visoespaciales y visoconructivas.

B) La velocidad

El otro factor predictor del momento diagnóstico es el de planificación motora/velocidad (formado por las tareas *Two choice reaction time task*, *Cued movement sequencing task*, *Maximum tapping speed task* y *Paced timing task*). Las personas con riesgo de manifestar la EH pueden empezar a notar cierto deterioro porque se cansan más y tardan más tiempo en realizar tareas mentales habituales (Paulsen, 2011). La alteración temprana de la velocidad también podría ser coherente con la progresiva alteración de la sustancia blanca.

Los mismos autores del PREDICT-HD que encuentran que el factor de planificación motora/velocidad es un fuerte predictor de estimación del tiempo que transcurrirá hasta el diagnóstico suponen que la alteración en esta función puede estar mediada por la disfunción del circuito motor (núcleo putamen, tálamo, área motora suplementaria y córtex sensomotor) y del córtex parietal.

C) Las funciones ejecutivas

Los procesos ejecutivos en la EH se encuentran universal y significativamente alterados. Las alteraciones cognitivas se acompañan de una constelación de cambios en la conducta y la personalidad que conducen a un completo síndrome disejecutivo.

En relación a los procesos atencionales que subyacen a la función ejecutiva se han descrito déficits en atención selectiva, dividida y sostenida tanto en los enfermos diagnosticados como en los que se encuentran todavía en la fase prodrómica. Se ha sugerido que estos déficits pueden ser debidos a la incapacidad de automatizar tareas que las personas sanas realizan de forma automática. Ello conlleva la necesidad de utilizar recursos cognitivos mayores y en consecuencia la pérdida de capacidad atencional (Paulsen, 2011).

Los enfermos de Huntington pierden la capacidad de organizar la conducta o planificarse como lo hacían antes, no distinguen entre lo que es importante y lo que no lo es, pierden flexibilidad mental y capacidad de reacción, ven disminuida la memoria de trabajo y la fluidez verbal y acaban perdiendo el control sobre su conducta (Paulsen, 2011; Roos, 2010).

En relación con las funciones ejecutivas, también se podría recoger la queja de algunas parejas de enfermos de Huntington respecto a la falta de puntualidad de sus antes puntuales compañeros y a la poca capacidad de calcular el tiempo requerido para realizar determinadas actividades. También se ha descrito que a medida que se acerca el inevitable diagnóstico motor, los afectados van perdiendo la consciencia de su disfunción ejecutiva (Paulsen, 2011).

D) La memoria

Los enfermos de Huntington tienen dificultades en el aprendizaje de nueva información y en la recuperación de la información ya aprendida. Se altera especialmente la memoria episódica, mientras que la memoria semántica se encuentra relativamente preservada (Paulsen, 2011; Roos, 2010).

La alteración de la memoria puede no ser predictiva de la capacidad funcional hasta las fases más tardías de la enfermedad. Incluso se apunta a que los déficits de memoria en la EH puedan ser debidos a una incapacidad de iniciar o realizar una evocación sistemática de información que en realidad ha sido correctamente almacenada. Según estos datos, no sería adecuado utilizar para la EH criterios de demencia que se basen en la alteración de la memoria dado que, aunque se prevea, su deterioro no es el rasgo más significativo.

De hecho, es posible que la memoria más comprometida en la EH no sea la memoria explícita sino la memoria implícita, posiblemente en asociación con la afectación de los ganglios basales. La afectación de la memoria implícita comporta dificultades que se suman a los síntomas motores y conllevan la pérdida progresiva de capacidades que van de la conducción de vehículos al simple hecho de atarse los zapatos (Paulsen, 2011).

E) El lenguaje

Se podría decir que el lenguaje se encuentra conservado (Roos, 2010). Las dificultades de comunicación más importantes que muestran las personas con EH son: articular con claridad, iniciar la conversación y organizar el discurso. La velocidad de procesamiento de la información, afectada en la EH, puede repercutir en todos estos procesos necesarios para alcanzar una comunicación efectiva.

A pesar de las dificultades expresivas comentadas, la capacidad sintáctica, el contenido y la integridad de las asociaciones entre palabras se conservan relativamente intactos. Incluso en los últimos estadios de la enfermedad, la comprensión se encuentra preservada, por lo que la familia y los profesionales que les atiendan han de ser cautelosos en sus interacciones. Aun cuando el paciente no sea capaz de expresarse, es probable que pueda entender lo que se está diciendo (Paulsen, 2011).

F) Otros aspectos emocionales y conductuales

Los síntomas neuropsiquiátricos son muy frecuentes, del orden del 33 al 76% según el estudio, y a menudo preceden a los síntomas motores. La depresión es el síntoma más frecuente, seguido de la ansiedad. Se han de tener muy en cuenta los síntomas depresivos en la EH prodrómica por su relación con el peor rendimiento cognitivo. Los trastornos del estado de ánimo en la EH se han relacionado con la alteración en el córtex cingulado anterior y en el estriado (Shoulson y Young, 2011).

También se observan signos obsesivocompulsivos y especialmente de irritabilidad ya en las primeras fases. Los pacientes pueden provocar desde serias disputas a agresiones físicas. La hipersexualidad puede estar presente al inicio de la enfermedad y provocar considerables problemas de pareja. Se ha tener en cuenta que disminuirá a medida que la enfermedad avance. En los últimos estadios pueden incrementar los signos psicóticos, con rasgos paranoicos y alucinaciones auditivas (Roos, 2010).

En la EH el suicidio es más frecuente que en la población general. En un estudio del PREDICT-HD en el que se hizo el seguimiento durante más de 3 años a más de 700 personas que conocían su condición de portadores del gen, pero sin estar todavía diagnosticados, se registraron doce intentos de suicidio (1,6%) y un suicidio consumado. En los individuos diagnosticados el porcentaje de ideaciones suicidas alcanza el 19%. Las personas que con más probabilidad mostraran ideación suicida serán aquellas con niveles más elevados de depresión/ansiedad, agresividad/irritabilidad y con un mayor historial de abuso de substancias.

G) La exploración neuropsicológica

No existe una batería neuropsicológica consensuada para la evaluación de la EH y la mayoría de los centros utilizan la UHDRS que incorpora el Test de símbolos y dígitos, el test de Stroop y la fluidez verbal (Paulsen, 2011). Según el cuadro 7.1, éstos no serían los primeros test a considerar para pronosticar los años que pueden pasar hasta el diagnóstico. Esta capacidad predictiva parece ser más elevada con los test de velocidad y planificación del movimiento como la *Two choice reaction time task*, *Cued movement sequencing task*, *Maximum tapping speed task* y la *Paced timing task*, y los test sensoperceptivos como la *Emotion recognition task* y la *University of Pennsylvania smell identification task*. Seguidos, eso sí, por el Test de símbolos y dígitos y el *Hopkins verbal learning test*, dado que todos ellos permiten diferenciar en más de 0,8 desviaciones estándar a los grupos sanos de los que desarrollarán EH en menos de 9 años.

Si nuestra pretensión no es la evaluación previa al diagnóstico sino realizar un seguimiento una vez la persona ya ha sido diagnosticada, los tres mejores test podrían ser el Test de símbolos y dígitos, la lectura de palabras del test de Stroop y el *Circle tracing test*, especialmente la condición indirecta (Paulsen, 2011). En el *Circle tracing test*, quizás poco conocido en la exploración neuropsicólogica habitual de nuestro entorno, el paciente ha de trazar un círculo de forma rápida (máximo 45 segundos) y precisa (por el interior de unas anillas dibujadas) en dos condiciones distintas: la directa (en la que puede observar su mano y trazo) y la indirecta (en la que se oculta la mano mediante una lámina en suspensión).

También se han utilizado instrumentos de cribado como el clásico Examen cognoscitivo minimental (*Mini–mental state examination*, MMSE) o la *Dementia rating scale*, u otras recientes propuestas como la *Montreal cognitive assessment*. En la EH posiblemente, como en otras patologías, no se trate de encontrar una batería de cribado única y estándar. Se requiere de una batería que se adapte a la necesaria predicción del tiempo que pasará hasta el diagnóstico de la enfermedad. Y además posiblemente se requiera otra batería sutilmente distinta a medida que avance la enfermedad para hacer el seguimiento de unos pacientes que se empiezan a explorar a edades muy tempranas, cuando ni siquiera presentan síntomas, y se continúan evaluando cuando la demencia ya se ha adueñado de sus vidas.

Estos instrumentos neuropsicológicos, junto con los que se deriven de otras especialidades, han de permitir poder detectar los síntomas a tiempo para empezar la rehabilitación cognitiva o el uso de medicación y para ajustar estas intervenciones a medida que la enfermedad avanza.

7.2. Otros trastornos del movimiento

Hoy en día se están redescubriendo diversos trastornos considerados exclusivamente del movimiento y enfoques como el que aporta la neuropsicología se consideran cada vez más necesarios en la intervención multidisciplinar que requieren. Entre estos trastornos tradicionalmente motores encontramos las enfermedades de la neurona motora y las ataxias o degeneración cerebelosa.

7.2.1. Enfermedades de la neurona motora

La ELA o enfermedad de Lou Gehrig es la más frecuente de las enfermedades de la neurona motora. Es una enfermedad neurodegenerativa grave que conlleva una afectación progresiva de la función bulbar y de las extremidades, con signos tanto de motoneurona inferior como superior y con la implicación de la inervación del tronco y diversas regiones de la médula espinal. Existen otras enfermedades de la neurona motora menos frecuentes, como son: la atrofia muscular progresiva, con afectación selectiva de la neurona motora inferior; y la esclerosis lateral primaria, con afectación selectiva de la neurona motora superior. Ambas formas son de progresión más lenta que la ELA, y quizás no sean más que parte del mismo *continuum*.

En Europa la ELA tiene una incidencia de 2-3 casos por cada 100.000 personas en la población general. La incidencia en la ELA esporádica, el tipo predominante, es mayor para los hombres que para las mujeres. La edad de inicio en la ELA esporádica se sitúa entre los 58-63 años y entre los 47-52 años para la ELA familiar (Kiernan *et al.*, 2011).

A) Aspectos clínicos y diagnósticos

La ELA comparte con otras enfermedades neurodegenerativas el tener una etiología poligénica. Se podría decir que la evidencia acumulada sugiere que la ELA, más que una enfermedad de la neurona motora, es una enfermedad multisistémica. El 90% de casos de ELA son esporádicos y poco se conoce de los posibles genes implicados. El restante 5-10% de la ELA es familiar y han sido identificados unos 13 genes, siendo los más comunes las mutaciones en SOD1, FUS y TARDBP. De todas formas, los genes identificados no explican más que el 25-35% de casos de ELA familiar, por lo que queda mucho por descubrir (Kiernan *et al.*, 2011). Entre los hallazgos genéticos más relevantes se encuentra el solapamiento entre la ELA y la demencia frontotemporal. La mayoría de casos

con ELA y más de la mitad de los casos con demencia frontotemporal presentan mutaciones en el gen TARDBP para la proteína TDP-43 (Kiernan *et al.*, 2011). La coincidencia genética puede estar indicando que la ELA y la demencia frontotemporal puedan ser distintas manifestaciones de un mismo proceso patológico.

Los factores de riesgo ambientales han de sumarse a los factores de riesgo genéticos. Crecientes evidencias asocian la ELA con la sobreexposición a pesticidas. Además, se han sugerido otros factores de riesgo como el tabaquismo. La *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* ha hallado que el ser fumador incrementa el riesgo de ELA. Aquellos que han fumado más de 33 años tienen el doble de riesgo de padecer ELA que aquellos que no han fumado nunca. Asimismo, el número de años desde que se ha dejado de fumar se asocia con la disminución del riesgo de ELA si se compara con los que continúan fumando.

El diagnóstico de ELA es todavía clínico e implica identificar la combinación de signos de afectación de la neurona motora superior y de la neurona motora inferior en la misma parte del cuerpo, con la consiguiente progresión a otras zonas corporales. Desde los primeros criterios diagnósticos planteados *(El Escorial criteria)* se han realizado revisiones y nuevas propuestas para detectar los casos de ELA de manera más temprana y añadir pruebas de laboratorio que confirmen el diagnóstico, así como otras muchas con el objetivo de excluir las condiciones que mimetizan los síntomas de ELA. Los criterios actuales revisados enfatizan la equivalencia de las pruebas clínicas y electrofisiológicas (Hardiman *et al.*, 2011) (ver cuadro 7.2).

Cuadro 7.2. Criterios Airlie House revisados, 1998 (incorporando los criterios de Awaji–Shima, 2008)

ELA definitiva	Evidencia clínica o electrofisiológica demostrada por la presencia de signos de la neurona motora superior e inferior en la región bulbar y en al menos dos regiones espinales o la presencia de signos de la neurona motora superior e inferior en tres regiones espinales
ELA probable	Evidencia clínica o electrofisiológica demostrada por la presencia de signos de la neurona motora superior e inferior en al menos dos regiones espinales, con algunos signos de neurona motora superior necesariamente rostrales a los signos de neurona motora inferior
ELA posible	Signos clínicos o electrofisiológicos de disfunción de la neurona motora inferior y superior únicamente en una región o sólo signos de neurona motora superior en dos o más regiones, o signos de neurona motora superior rostrales a los signos de neurona motora inferior

Abreviaciones: ELA, esclerosis lateral amiotrófica.

Los signos de afectación de motoneurona superior son espasticidad, debilidad y fuertes reflejos tendinosos, en las extremidades; o la disartria espástica (caracterizada por un habla lenta, dificultosa y distorsionada, a menudo con sonido nasal), si la afectación es bulbar. Los signos de afectación de la motoneurona inferior son las fasciculaciones, el adelgazamiento morboso y la debilidad, tanto en las extremidades como en la lengua. En este último caso se acompaña de disartria flácida y posterior disfagia, como signos bulbares.

Los pacientes con ELA pueden debutar de distintas maneras: un inicio con afectación de las extremidades (aproximadamente en el 70% de los casos) o un inicio de afectación bulbar (en torno al 25%), o con implicación del tronco o afectación respiratoria inicial, con la subsiguiente afectación de otras regiones. Existen otras presentaciones menos típicas que incluyen pérdida de peso, que es un indicador de mal pronóstico, calambres y fasciculaciones en ausencia de debilidad muscular, labilidad emocional y disfunción cognitiva de tipo frontal (Kiernan *et al.*, 2011). Los pacientes que inician la enfermedad con afectación de las extremidades presentan un mejor pronóstico que aquellos de inicio bulbar. De todas formas, la progresiva debilidad de la musculatura respiratoria en unos y otros conducirá de manera inexorable a un fallo respiratorio mortal.

Recibir el diagnostico de ELA es devastador para el paciente y la familia, por lo que puede requerir de atención psicológica concomitante. El 50% de los pacientes mueren en los 30 meses que siguen al inicio de la enfermedad y un 20% puede sobrevivir de 5 a 10 años una vez iniciados los síntomas. Para predecir la supervivencia de los pacientes con ELA el instrumento de evaluación más utilizado en los ensayos clínicos es la *Amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale* revisada. En esta escala los pacientes son puntuados según la sintomatología bulbar y de las extremidades, la movilidad y la función respiratoria.

Hasta el momento ha sido descubierto un único fármaco que puede variar el curso de la enfermedad y como promedio alarga la vida del paciente unos 3 o 6 meses. Debido a la naturaleza terminal de esta enfermedad, no sorprende que los pacientes estén a menudo dispuestos a experimentar con tratamientos no probados. Ante las posibles terapias alternativas y los tratamientos no directamente prescritos (*off-label treatments)*, en esta y otras enfermedades existen iniciativas de intercambio de información por internet entre los enfermos y los clínicos que conviene tener presentes.

B) Neuropatología

La ELA es una enfermedad neurodegenerativa grave con una patogénesis compleja y no del todo conocida. Como en otras enfermedades neurodegenera-

tivas, los agregados o inclusiones proteicas tienen un papel relevante en la neuropatología de la ELA, en especial las inclusiones positivas para ubiquitina, que podríamos considerar su rasgo patológico característico. Las inclusiones ubiquitinadas de la ELA están compuestas por diversas proteínas, entre las que se encuentra la TDP-43. Dado que en la demencia frontotemporal esta misma proteína tiene un papel destacado, se podría considerar que ambas condiciones comparten mecanismos subyacentes. Incluso se ha propuesto que pueden formar parte de un mismo espectro, el de las TDP-43 proteinopatías (Tsermentseli *et al.*, 2012).

Además de las coincidencias con la demencia frontotemporal, la ELA presenta otras características que quizás requieran de otras explicaciones añadidas. Por ejemplo, la malnutrición es un hallazgo frecuente en la ELA y el género, y por ende las hormonas, pueden repercutir en el pronóstico de la enfermedad. Asimismo, de forma reciente se ha descubierto patología microvascular en la ELA, que implica tanto la barrera hematoespinal como la hematoencefálica. Estos últimos hallazgos conducen a algunos autores a plantear la ELA como una enfermedad neurovascular.

En su conjunto, en la patogénesis de la ELA están implicados mecanismos genéticos, de excitotoxicidad glutamatérgica, de estrés oxidativo, de disfunción mitocondrial, de acumulación de neurofilamentos, de alteración del aporte trófico, alteración de la función glial, infección viral, desequilibrio inmunológico y alteración de las barreras hematoencefálica, hematoespinal y hematocefalorraquídea.

C) Neuroimagen

En los criterios diagnósticos actuales, el papel de la neuroimagen se limita a excluir los numerosos síndromes que mimetizan la ELA sin serlo, por corresponder a causas patológicas alternativas. Los hallazgos de neuroimagen consolidados confirman que además de en la médula espinal y el tronco cerebral existe alteración de los tractos corticoespinales; si bien es cierto que algunos estudios también sugieren implicación de otras áreas (ver cuadro 7.3). Los recientes avances y nuevas modalidades de neuroimagen contribuyen a la creciente evidencia de que la ELA es una enfermedad neurodegenerativa multisistémica (Kiernan *et al.*, 2011; Wang *et al.*, 2011).

Los estudios de neuroimagen, así como los neuropatológicos, muestran que la ELA es un trastorno heterogéneo que comparte un sustrato común de afectación de las conexiones del córtex motor primario y también de las áreas somatosensoriales, aunque la evidencia de la alteración sensorial desde un punto de vista neuropsicológico sea limitada (Tsermentseli *et al.*, 2012).

Cuadro 7.3. Principales hallazgos de neuroimagen en la esclerosis lateral amiotrófica

Técnica	*Hallazgos*
Resonancia magnética convencional (análisis cualitativo)	Hiperintensidad del tracto corticoespinal
Resonancia magnética convencional (análisis de morfometría basada en vóxel)	Atrofia más grave en el lóbulo frontal; algunos estudios encuentran atrofia de otras regiones. La atrofia cerebral global es relativamente leve
Espectroscopía	Indicativos de pérdida neuronal en el córtex motor primario; algunos estudios también en el córtex premotor, córtex sensorial primario y regiones frontales no motoras
Imágenes por tensor de difusión (Diffusion tensor imaging, DTI)	Anisotropía fraccional reducida en el tracto corticoespinal y en la sustancia blanca frontal y giro cingulado; algunos estudios encuentran reducción en otras áreas no motoras (cuerpo calloso, parietal, hipocampo, e ínsula)
Resonancia magnética funcional	Cambios en la red por defecto (default-mode network) y en la red sensomotora; además hiperactivación del área motora suplementaria, ganglios basales y cerebelo e hipoactivación del córtex prefrontal dorsolateral
Tomografía por emisión de positrones (TEP)	Hipometabolismo frontal (de diversas regiones); algunos estudios añaden córtex sensomotor, córtex parietal, núcleo putamen e ínsula

D) Neuropsicología

En las primeras descripciones de la enfermedad, la ELA era considerada una enfermedad neurodegenerativa que afectaba exclusivamente al sistema motor. Su descripción ha cambiado ante el cúmulo de evidencias. Actualmente, se acepta que la ELA es una enfermedad neurodegenerativa multisistémica que también puede afectar a la cognición y la conducta.

Según el último análisis del *Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology*, además de la ELA puramente motora existen otros fenotipos. Uno de ellos es la ELA con alteración cognitiva principalmente de tipo frontotemporal (aproximadamente un 30% de los casos), con déficits en atención, flexibilidad cognitiva, fluidez verbal y relativa preservación de las funciones visoespaciales y la memoria. También se ha descrito la ELA con alteración de la conducta, con irritabilidad y desinhibición e interacción social alterada (aproximadamente un 40% de los casos). Y, finalmente, cabe mencionar la ELA con demencia, según los crite-

rios de demencia frontotemporal de Neary ya revisados en el correspondiente capítulo (del 5-15% hasta el 40% según el estudio) (Miller *et al.*, 2009).

En relación a la ELA con alteración cognitiva sin demencia predomina el síndrome disejecutivo con el hallazgo consistente de alteración de la fluidez verbal. Los pacientes de inicio bulbar además de la disartria son los que presentan mayores déficits de fluidez verbal, por lo que suelen tener graves problemas de comunicación que repercuten en su interacción social, y en consecuencia producen aislamiento y reducción de calidad de vida (Kiernan *et al.*, 2011). Se ha encontrado además alteración de la denominación por confrontación visual, del procesamiento conceptual semántico y de la comprensión sintáctica, así como evidencia de parafasias, decremento de la longitud de la frase y déficits en la construcción de oraciones. Este tipo de errores que sobrepasan lo esperable por la disfunción ejecutiva podrían ser indicativos de un síndrome afásico y, por tanto, apuntar a una modalidad de alteración cognitiva sin demencia no destacada en las actuales recomendaciones de la *American Academy of Neurology*. En relación a la memoria, algunos autores insisten en la existencia de déficit en memoria visual (Tsermentseli *et al.*, 2012).

En la ELA con alteración conductual sin demencia cabe añadir la labilidad emocional que presentan el 10-20% de los pacientes y que les lleva a risas o llantos repentinos, incluso cuando sienten lo contrario. En principio, las alteraciones cognitivas se dan de forma diferenciada de las conductuales, pero la coexistencia de ambas está descrita en al menos el 25% de los casos.

En cuanto a la demencia, ésta puede ser de perfil conductual, que parece ser el tipo predominante, pero también se han descrito casos de ELA con afasia progresiva no fluente y casos con demencia semántica (Tsermentseli *et al.*, 2012).

Existen numerosos estudios que relacionan el deterioro cognitivo de la ELA con los hallazgos de neuroimagen, tanto en estudios funcionales en estado de reposo como también durante la activación. Así, por ejemplo, algunos trabajos observan que los pacientes con ELA y alteración de la fluidez presentan hipoactivación del córtex prefrontal dorsolateral, el córtex premotor, el insular y el tálamo. En los estudios de correlatos con neuroimagen funcional destacan la heterogeneidad de las funciones cognitivas y los cambios cerebrales en la ELA, con un predominio de disfunción frontal pero con implicación límbica y también de las redes que subyacen al lenguaje.

El análisis de la relación entre las características cognitivas y conductuales y los hallazgos neuropatológicos y de neuroimagen no permite reducir el sustrato anatómico de estos síntomas a la disfunción frontotemporal. Se podría considerar que el modelo explicativo de deterioro cognitivo y/o conductual de la ELA se centra en aquellas regiones frontotemporales con mayores conexiones a áreas posteriores y a estructuras subcorticales y límbicas. Es decir, que el deterioro de

la ELA depende de una amplia red que implica la disfunción de múltiples áreas (Tsermentseli *et al.*, 2012).

En cuanto a la mejor exploración neuropsicológica que realizar a un paciente con ELA, no existe consenso. Según el último análisis del *Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology*, para detectar la alteración cognitiva de la ELA se deberían utilizar test de cribado de la disfunción ejecutiva previo a la confirmación con una evaluación neuropsicológica formal. El mismo subcomité considera que como test de cribado, el MMSE no sólo no valora la disfunción conductual existente sino que además es poco sensible para la identificación de la alteración cognitiva. Se revisa alguna propuesta de batería breve para la detección del deterioro cognitivo y se constata el uso de las pruebas de fluidez verbal para letras y categorías en numerosos estudios, pero la recomendación no concreta su valor. Tampoco se encuentran evidencias a favor de algún tratamiento específico para la alteración cognitiva ni conductual de los pacientes con ELA.

En su conjunto, los múltiples problemas de la ELA requieren una aproximación multidisciplinaria que incluya la rehabilitación para mantener la función motora, la asistencia nutricional (alimentación entérica, gastrostomía), la asistencia respiratoria (ventilación no invasiva en casa, ventilación invasiva, traqueotomía) y los cuidados paliativos. Además puede ser necesario el uso de dispositivos de comunicación aumentativa, apoyo psicológico para los pacientes y sus familias, y reconocimiento de los efectos clínicos y sociales no solamente del deterioro conductual sino también del deterioro cognitivo.

7.2.2. Degeneración cerebelosa

Tradicionalmente, el cerebelo se asociaba únicamente a la coordinación de los movimientos voluntarios y al tono muscular, la postura y la marcha. Hoy en día se acepta que el cerebelo no es sólo motor, ya que está implicado en un listado creciente de otras funciones como la función ejecutiva, la organización visoespacial o la memoria.

La degeneración cerebelosa o espinocerebelosa, o en su conjunto las denominadas ataxias espinocerebelosas, se corresponden con más de treinta causas genéticas conocidas. El nombre de muchas de estas ataxias no es más que el número que se les asigna por orden de descubrimiento de su causa genética. Las ataxias espinocerebelosas son por tanto un gran grupo de trastornos hereditarios que comparten la presencia de signos cerebelosos. Muchas de estas ataxias presentan también características no cerebelosas, principalmente de disfunción del tronco cerebral. El síntoma característico es, por consiguiente, la presencia de ataxia lentamente progresiva, simétrica, de la línea media y apendicular. Algunos pa-

cientes también pueden tener asociados movimientos hipercinéticos (corea, distonía, mioclonías, temblor postural/de acción, piernas inquietas, tics…), que al ser detectados pueden ayudar en el diagnóstico diferencial y a fijar los objetivos más ajustados para la mejora de la calidad de vida.

En la degeneración cerebelosa predominan las ataxias de herencia autosómica dominante. Muchos de los casos de degeneración cerebelosa esporádicos se consideran hoy en día casos de atrofia multisistémica, ya tratada en el capítulo 6. Entre las ataxias recesivas más comunes y más conocidas se encuentra la Ataxia de Friedreich.

La Ataxia de Friedreich, con una prevalencia de 3 por 100.000 habitantes, es una enfermedad autosómica recesiva del sistema nervioso periférico y central que afecta a los ganglios de la raíz dorsal, los nervios sensoriales, el núcleo dentado y los tractos corticoespinales. La edad media de inicio y final son los 11 y los 38 años, respectivamente. A diferencia de las ataxias de herencia autosómica dominante, no destaca especialmente la degeneración del cerebelo. Es posible además que la atrofia cerebral ocurra tarde en el curso de la enfermedad, por lo que todavía no se conoce la base de los cambios neuropsicológicos descritos en algunos pacientes.

Existen todavía pocos estudios, y con resultados contradictorios, del posible perfil cognitivo y conductual que acompaña a algunos casos con Ataxia de Friedreich. Hasta el momento se ha descrito alteración cognitiva en funciones ejecutivas (alteración de la fluidez verbal fonética y semántica y fluidez de acciones, atención y planificación), velocidad de procesamiento de la información, habilidades visoespaciales y visoconstructivas, aprendizaje explícito e implícito, e incluso bajos coeficientes de inteligencia. También se han descrito alteraciones conductuales como incremento de la irritabilidad, impulsividad y embotamiento afectivo (Kawai *et al.*, 2009).

En el conjunto de las ataxias que conforman la degeneración cerebelosa se han descrito alteraciones neuropsicológicas diversas e incluso presencia de demencia, que puede alcanzar hasta al 40% de los casos en algunas ataxias. La alteración cognitiva de la degeneración cerebelosa es variable, pero se ha sugerido que podría existir lo que se ha denominado el "síndrome cognitivo afectivo cerebeloso". Este síndrome, con especial implicación del lóbulo posterior del cerebelo y del vermis, consistiría en disfunción ejecutiva y visoespacial, con posible alteración conductual y del lenguaje. Los mecanismos que subyacen a la disfunción cognitiva y conductual en la degeneración cerebelosa no han sido todavía clarificados, aunque se ha sugerido la especial implicación de las conexiones del cerebelo con el córtex prefrontal.

El avance en el estudio de la degeneración cerebelosa y de otras enfermedades en las que se observa la afectación del cerebelo ha de permitir consolidar el relevante papel de esta estructura en el conocimiento neuropsicológico. En unos años es posible que debamos modificar la definición simplificada de la neuropsicología como el estudio de la relación entre la conducta y el cerebro.

8
Esclerosis múltiple

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante inflamatoria del sistema nervioso central que representa la causa más común de discapacidad neurológica permanente entre adultos jóvenes. La etiología concreta todavía es desconocida pero existen importantes factores tanto genéticos como ambientales. El consenso actual es que la EM es una enfermedad autoinmune desencadenada por agentes ambientales que actúan en las personas genéticamente susceptibles. La incidencia y la prevalencia mundial de la EM son muy variables. La mayor incidencia tiende a ser en los extremos de latitud de ambos hemisferios (de 30 a 80 casos por 100.000 personas). Suele debutar entre los 20 y los 40 años y es más frecuente en mujeres que en hombres.

8.1. Aspectos clínicos y diagnósticos

La EM está causada probablemente por una interacción compleja entre factores poligénicos y ambientales. La susceptibilidad genética a la esclerosis múltiple está asociada con un número de genes inmunológicamente relevantes, particularmente con el antígeno leucocitario humano *(human leukocyte antigen,* HLA). Los factores ambientales actualmente implicados en la patogénesis de la EM incluyen las infecciones virales, la deficiencia de vitamina D y el tabaquismo. Se ha encontrado que casi todas las personas con EM (más del 99%) han estado infectadas con el virus Epstein-Barr, frente al 94% de infección en los controles emparejados por edad. La historia de mononucleosis infecciosa (causada casi siempre por el virus Epstein-Barr) aumenta el riesgo de padecer EM. La exposición al sol y el estado de vitami-

na D relacionado son posibles explicaciones para la asociación entre la latitud y la incidencia de EM. La exposición previa al sol se ha relacionado de forma inversa con la susceptibilidad a la EM. Los inmigrantes que emigran antes de la adolescencia adquieren el riesgo de su nuevo país, mientras que los que emigran más tarde mantienen el riesgo de su país de origen (Ramagopalan *et al*., 2010).

La incidencia de la EM en familiares de primer grado es 20 veces mayor que en la población general. En los gemelos monocigóticos la tasa de concordancia llega a ser de hasta un 30% en comparación con las tasas de menos del 5% en gemelos dicigóticos. Los miembros de la familia no relacionados genéticamente que viven en el mismo entorno no tienen mayor riesgo que la población general (Redjak *et al*., 2010). Los datos epidemiológicos sugieren un aumento de riesgo conferido por la madre, posiblemente por mecanismos epigenéticos (Ramagopalan *et al*., 2010).

El cuadro clínico se caracteriza por la multiplicidad de los síntomas y su tendencia a variar de naturaleza y gravedad a lo largo del curso de la enfermedad, reflejando la evolución temporal y la distribución multifocal de los cambios patológicos. El primer ataque ocurre sin signos prodrómicos y puede tener tanto un solo síntoma como varios. En un 20% de los casos comienza con un cuadro agudo que alcanza su máxima expresión en cuestión de minutos u horas. Los síntomas iniciales más frecuentes son debilidad o insensibilidad de una extremidad, pérdida visual en un solo ojo, diplopía (visión doble), vértigo, debilidad o insensibilidad faciales, ataxia y nistagmo, combinados de diferentes maneras. Un 25% de pacientes comienzan con neuritis óptica por desmielinización del nervio óptico, que al cabo de horas o días produce visión borrosa, dolor ocular o ceguera.

La EM produce una amplia gama de síntomas, que incluyen problemas motores, cognitivos y neuropsiquiátricos. Existe una gran variabilidad de síntomas y cursos de la enfermedad. Además, el déficit cognitivo puede ocurrir independientemente de la discapacidad física, lo cual complica su identificación y reconocimiento (Chiaravalloti y DeLuca, 2008).

El diagnóstico se sospecha cuando un paciente presenta un déficit neurológico focal y muestra un perfil de bajo riesgo para la enfermedad vascular. El desarrollo de los síntomas a lo largo de horas o días sugiere enfermedad desmielinizante. Los antecedentes de déficits neurológicos apoyan el diagnóstico de EM.

El diagnóstico se fundamenta en criterios clínicos, que consideran la presencia de múltiples lesiones de sustancia blanca distribuidas en el tiempo y en el espacio, con uno o varios síntomas neurológicos de curso fluctuante, con recurrencias y remisiones. La prueba más utilizada para apoyar el diagnóstico clínico es la resonancia magnética (RM), aunque también suelen encontrarse anomalías en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y en los potenciales evocados (PE) (ver cuadro 8.1) (Redjak *et al*., 2010).

Cuadro 8.1. Criterios de McDonald revisados para el diagnóstico de esclerosis múltiple

Presentación clínica	*Datos adicionales necesarios*
2 o más ataques; evidencia clínica objetiva de 2 o más lesiones	Ninguno, la evidencia clínica es suficiente
2 o más ataques; evidencia clínica objetiva de 1 lesión	Diseminación en espacio demostrada por RM o LCR positivo y 2 o más lesiones detectadas en RM compatibles con EM o esperar otro ataque en otra ubicación
1 ataque; 2 o más lesiones clínicas objetivas	Diseminación en tiempo demostrada por RM o esperar otro ataque en otra ubicación
1 ataque, 1 lesión clínica objetiva (síndrome clínicamente aislado)	Diseminación en espacio, demostrada por RM o LCR positivo y 2 o más lesiones en la RM compatibles con EM y diseminación en tiempo demostrada por RM o un segundo ataque clínico
Progresión neurológica insidiosa sugestiva de EM (EM progresiva primaria)	Progresión sostenida 1 o más años (determinada retrospectiva o prospectivamente) y 2 de los siguientes: • LCR positivo • RM positiva o 4 o más lesiones en T2 más PE positivos • RM positiva en médula espinal (2 o más lesiones en T2)

Abreviaciones: EM, esclerosis múltiple; LCR, líquido cefalorraquídeo; PE, Potenciales evocados; RM, resonancia magnética.

Los pacientes con EM generalmente debutan con un "síndrome clínicamente aislado", que se define por un primer evento neurológico claro con desmielinización en nervio óptico, cerebro, cerebelo, tronco encefálico o médula espinal. Hasta hace poco se pensaba que el síndrome clínicamente aislado era el primer signo de EM. Sin embargo, pueden identificarse anomalías radiológicas en ausencia de síntomas clínicos, lo que lleva a la utilización del término "síndrome radiológico aislado" para referirse específicamente a las personas que tienen anomalías estructurales en el sistema nervioso central que son altamente sugestivas de desmielinización. Las personas con síndrome radiológico aislado tienen un riesgo mayor de desarrollar EM. Nuestra comprensión actual del desarrollo de la EM apuntaría a que el síndrome radiológico aislado precedería al síndrome clínicamente aisla-

do, y éste a la EM. Esta observación, junto con la evidencia de factores de riesgo conocidos que actúan muchos años antes de la aparición de la enfermedad, apoya la idea de que ésta se desarrolla de forma subclínica y, por tanto, la existencia de un pródromo (Ramagopalan *et al*., 2010).

Los factores de riesgo asociados a la EM también parecen delinear una posible cascada causal. Los factores se definen en gran medida desde el nacimiento (es decir, el sexo, el estado de HLA, el lugar de nacimiento), pero también se requiere la incitación de factores ambientales (deficiencia de vitamina D, exposición tardía al virus Epstein-Barr) para desarrollar las anomalías que, posteriormente, llevan a la EM. Los efectos de la latitud (primeros años de vida) y de la mononucleosis infecciosa (más común en la adolescencia) apoyarían la idea de que la deficiencia de vitamina D precede a la infección por virus Epstein-Barr; ahora bien, datos de migración y de la influencia de la vitamina D durante la vida adulta (por ejemplo, las ocupaciones al aire libre disminuyen el riesgo de EM) sugieren que la vitamina D puede desempeñar un papel en un período de tiempo más largo. Estos dos factores medioambientales podrían precipitar en las personas en situación de riesgo el desarrollo de EM asintomática o síndrome clínicamente aislado. Fumar podría estar involucrado en las etapas iniciales del desarrollo de la EM, pero también hay una fuerte evidencia del efecto del tabaquismo sobre la progresión de la enfermedad. Es objeto de controversia si los factores de riesgo de EM actúan secuencialmente y dependen unos de otros o si actúan de forma independiente y de forma aditiva o multiplicativa. No existe ningún factor que se haya demostrado presente en todos los pacientes con EM, con la posible excepción del virus Epstein-Barr en la EM de inicio adulto, lo cual sugiere que las vías causales pueden diferir entre los individuos (Ramagopalan *et al*., 2010).

Se han identificado diferentes cursos clínicos de la EM según el ritmo de progresión de la enfermedad (ver cuadro 8.2). La EM recurrente remitente (RR) se caracteriza por períodos en los que los síntomas se agravan (un período de empeoramiento agudo también se llama exacerbación, brote, ataque o recurrencia), pero se observa recuperación entre los brotes. Alrededor del 80% de las personas con EM RR desarrollan posteriormente EM secundariamente progresiva (SP). En este tipo de EM, los síntomas empeoran gradualmente con o sin recaídas ocasionales, o remisiones de menor importancia. La EM progresiva recurrente (PR) se caracteriza por un empeoramiento progresivo después de la aparición de la enfermedad, con algunos períodos agudos de recaída de síntomas. Puede haber o no recuperación de estos períodos agudos. Por último, la EM primariamente progresiva (PP) o crónica progresiva tiene un empeoramiento continuo y gradual de los síntomas sin exacerbación o remisión de los síntomas (Chiaravalloti y DeLuca, 2008).

Las recidivas pueden ser tanto el empeoramiento brusco de un síntoma previo como la aparición de un cuadro clínico diferente. Sólo se considera brote si dura más de 24 horas. Existen otras formas, como son la transicional (un brote seguido de una remisión de varios años de evolución y desarrollo posterior de una forma progresiva) y las formas benignas (pacientes con poco deterioro e incapacidad mínima al cabo de años de evolución del proceso). Los pacientes con EM benigna representan el 10 - 20% de los pacientes con EM recurrente y se caracterizan por tener una discapacidad modesta o nula durante un período largo de tiempo (Filippi y Roca, 2011).

Cuadro 8.2. Cursos clínicos o fenotipos clínicos de la esclerosis múltiple

• EM Recurrente remitente (o remitente recidivante) (RR): definida por presencia de brotes (períodos de exacerbación) con posterior recuperación completa o parcial
• EM Primariamente progresiva (PP): enfermedad progresiva desde su inicio, con empeoramiento continuo y gradual
• EM Secundariamente progresiva (SP): inicialmente es una forma recurrente remitente seguida de progresión con o sin recaídas
• EM Progresiva recurrente (PR): enfermedad progresiva desde su inicio con claras recaídas con o sin recuperación completa; períodos entre brote y brote caracterizados por una continua progresión
• EM benigna: después de uno o dos brotes con recuperación clínica completa no empeora con el tiempo y no hay incapacidad permanente

Abreviaciones: EM, esclerosis múltiple.

Se han considerado algunos factores de mal pronóstico. Entre ellos cabe señalar, desde el punto de vista clínico, la implicación inicial de tronco cerebral, cerebelo o trastornos motores; la afectación urinaria o intestinal en el primer brote; la recuperación incompleta del primer brote y la presencia de un intervalo corto (menos de 2 años) entre el primer y el segundo brote. Como hallazgos de neuroimagen, son de mal pronóstico la implicación de la fosa posterior y la presencia de 10 o más lesiones hiperintensas en T2 en la RM inicial.

En la EM el tratamiento se ha enfocado desde tres perspectivas: el tratamiento del brote agudo, el tratamiento inmunomodulador/inmunodepresor y el tratamiento sintomático. El tratamiento del brote agudo intenta disminuir su intensidad y duración mediante el uso de glucocorticoides. Entre los tratamientos inmunomoduladores destaca el Interferón β. Los tratamientos sintomáticos intentan paliar la fatiga, depresión, dolor, afecto pseudobulbar (expresión emocional involuntaria) y temblor, principalmente.

8.2. Neuropatología y neuroimagen

Las características cerebrales de la EM se han descrito clásicamente en los estudios anatomopatológicos post mórtem, pero la aparición de las técnicas de neuroimagen *in vivo* ha permitido mejorar los criterios diagnósticos y hacer seguimientos de la patología a lo largo del curso de la enfermedad.

8.2.1. Neuropatología

La lesión neuropatológica fundamental es la placa desmielinizante. Macroscópicamente, las placas de la EM aparecen como múltiples lesiones en general de tamaño pequeño, contornos irregulares y bordes bien definidos. Microscópicamente, las placas más recientes muestran infiltración perivascular de linfocitos y macrófagos. Se pierden las vainas de mielina, con preservación relativa de los axones, aunque a la larga pueden degenerar. Las lesiones más antiguas carecen de elementos inflamatorios y muestran proliferación de astrocitos (células gliales), también conocida como gliosis astrocítica.

La mielina es una sustancia lipídica que recubre los axones y permite una conducción eficiente de los impulsos. La inflamación conduce a la destrucción de la mielina (desmielinización) y a la pérdida axonal (degeneración) que causan los síntomas primarios de la EM. Los acontecimientos inmunopatológicos que pueden conducir a la EM incluyen la activación de linfocitos que dañan el sistema nervioso central. El desencadenante de la activación se desconoce, pero una hipótesis sostiene que un antígeno, por ejemplo un virus, reacciona con las células inmunes activándolas y permitiendo que liberen sustancias inflamatorias que dañan el cerebro, la médula espinal y el nervio óptico.

Los síntomas de la enfermedad se atribuyen al bloqueo de la conducción de las fibras afectadas en el seno de una placa. La conducción nerviosa todavía es posible en los axones con desmielinización incompleta; sin embargo, ya pueden tener afectado su funcionamiento por cambios químicos que pueden a su vez ocasionar síntomas transitorios.

Las lesiones de la EM se dividen en tres categorías patológicas: activas (agudas), crónicas activas y crónicas inactivas. Más recientemente, las lesiones activas se han clasificado en diferentes subtipos patológicos en función del tipo de reacción inflamatoria, la participación de inmunoglobulinas, la expresión de proteínas de la mielina, la morfología de los bordes de las placas y los patrones de lesión de los oligodendrocitos (células gliales que forman la vaina de mielina en el sistema nervioso central) (Redjak *et al*., 2010).

Tradicionalmente se había considerado que la sustancia blanca era el lugar predominante de afectación. Sin embargo, muchas lesiones pequeñas también se encuentran en la sustancia gris, tanto en la corteza cerebral como en estructuras profundas. Las lesiones macroscópicas son más frecuentes en la médula espinal (50%), los nervios ópticos (25%), el tronco cerebral / cerebelo (20%) y la sustancia blanca periventricular (alrededor de los ventrículos cerebrales) (Redjak *et al*., 2010).

Las lesiones de sustancia gris en pacientes con EM se consideraban fenómenos secundarios que se producen como consecuencia de las lesiones en la sustancia blanca, las cuales pueden causar grandes daños axonales, degeneración walleriana o distal y pérdida neuronal. Los estudios histopatológicos, sin embargo, sólo han demostrado una correlación marginal entre el daño de la sustancia blanca y la patología cortical. Las lesiones corticales son tan numerosas como las lesiones de sustancia blanca y la desmielinización de la sustancia gris puede ocurrir independientemente de la desmielinización de la sustancia blanca. Todo ello sugiere que tres procesos patológicos podrían tener lugar durante la progresión de la enfermedad: la desmielinización inflamatoria focal de la sustancia blanca, el daño difuso de la llamada sustancia blanca de apariencia normal y la desmielinización cortical (Calabrese *et al*., 2010).

Se ha observado una variación regional marcada en la cantidad de desmielinización. Las zonas de daño extenso incluyen la circunvolución cingulada y las cortezas temporal y frontal. Por el contrario, la circunvolución paracentral, el lóbulo occipital y la corteza motora primaria parecen estar menos afectados. También es evidente una desmielinización extensa en el hipocampo de los pacientes con EM que se asocia con una disminución apreciable en el volumen del mismo.

Hoy en día se considera que, tanto la patología cortical, que incluye la degeneración neuronal, como los cambios difusos en sustancia gris y blanca que no son el resultado de las lesiones inflamatorias de la sustancia blanca, desempeñan un papel importante en la acumulación de discapacidades motoras, sensoriales y cognitivas que caracterizan la progresión secundaria. La inflamación en la sustancia blanca y su posterior resolución pueden ofrecer una buena explicación para la aparición rápida de los síntomas durante una recaída y la remisión posterior. Sin embargo, la etapa progresiva de la EM se caracteriza por una acumulación lenta de déficits y discapacidades neurológicas que no pueden ser asociados fácilmente con cada una de las lesiones desmielinizadas. La pérdida axonal y la desmielinización crónica participan en el déficit clínico acumulado desde las primeras fases de la EM, pero no pueden por sí solas explicar el crecimiento lento y progresivo de los síntomas que, a menudo, no correlaciona con la ubicación y el número de lesiones focales de sustancia blanca (Reynolds *et al*., 2011).

Se ha demostrado también la existencia de reparación de lesiones desmielinizadas mediante remielinización, pero su extensión es altamente variable. Aunque se ha sugerido que el fallo de la remielinización afectaría a la progresión de la enfermedad, se sabe muy poco sobre la historia natural del proceso de reparación (Reynolds *et al*., 2011).

En los últimos años, varios estudios han mostrado la existencia de anomalías vasculares en pacientes con EM. En primer lugar, los datos epidemiológicos sugieren que los pacientes con EM podrían tener un mayor riesgo de desarrollar un accidente cerebrovascular isquémico. En segundo lugar, los estudios de neuroimagen en pacientes con EM indican una disminución de la perfusión cerebral, que afecta áreas generalizadas, incluyendo la sustancia blanca de apariencia normal. En tercer lugar, la EM ha sido asociada con reducción del drenaje venoso del sistema nervioso central, lo que se conoce como insuficiencia cerebroespinal venosa crónica (D'Haeseleer *et al*., 2011).

8.2.2. Neuroimagen

La resonancia magnética (RM) tiene una alta sensibilidad y permite revelar alteraciones macroscópicas de los tejidos en los pacientes con EM. Secuencias de RM convencionales, como el doble eco y la FLAIR *(fluid-attenuated inversion recovery),* y las imágenes potenciadas en T1, con y sin la administración de un agente de contraste (gadolinio), proporcionan datos importantes para el diagnóstico de la EM, la comprensión de su historia natural y la evaluación de la eficacia del tratamiento. Las imágenes FLAIR y doble eco tienen una alta sensibilidad para la detección de lesiones de la EM, que aparecen como áreas focales de hiperintensidad. Sin embargo, existe una falta de especificidad para los sustratos patológicos heterogéneos de estas lesiones individuales. En particular, inflamación, desmielinización, remielinización, gliosis y pérdida axonal tienen una apariencia similar de hiperintensidades en las imágenes de doble eco y FLAIR. Las imágenes de RM T1 potenciadas con gadolinio permiten diferenciar las lesiones activas de las lesiones inactivas, ya que la potenciación es resultado de un aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y corresponde a las zonas de inflamación en curso. Por último, las lesiones que aparecen persistentemente oscuras en imágenes potenciadas en T1 en pre y poscontraste (lesiones también conocidas como "agujeros negros") se asocian con mayor daño tisular grave (tanto desmielinización como pérdida axonal), en comparación con las lesiones que no aparecen oscuras en imágenes potenciadas en T1 (Filippi y Roca, 2011).

En 2001, la RM fue incluida formalmente en el diagnóstico de pacientes con sospecha de EM por un panel internacional de expertos que se reunieron en Londres bajo los auspicios de *la U.S. National Multiple Sclerosis Society and the International Federation of Multiple Sclerosis Societies*. Este panel trató de volver a evaluar los criterios de diagnóstico existentes y recomendar, en caso necesario, los cambios apropiados. La definición de criterios de imagen de RM para el diagnóstico de la EM se basa en la demostración de la diseminación de las lesiones en el espacio y el tiempo en estudios de RM de doble eco y poscontraste T1 y en la exclusión de otras enfermedades neurológicas (Filippi y Roca, 2011). Los criterios de diseminación de este panel, junto con algunos posteriores, vienen descritos en el cuadro 8.3.

Cuadro 8.3. Criterios de diseminación en espacio y tiempo para las imágenes de resonancia magnética en la esclerosis múltiple

Referencia	*Espacio*	*Tiempo*
International panel criteria, 2001	Tres o más de los siguientes: nueve lesiones en T2 o una lesión potenciada con gadolinio; tres o más lesiones periventriculares, una o más lesiones yuxtacorticales; una o más lesiones de la fosa posterior; una lesión de la médula espinal puede sustituir a una lesión cerebral	Una lesión potenciada con gadolinio tres o más meses después de la aparición del síndrome clínicamente aislado o una nueva lesión en T2 con referencia a un estudio anterior de RM tres o más meses después del inicio del síndrome
Revised international panel criteria, 2005	Tres o más de los siguientes: nueve lesiones en T2 o una lesión potenciada con gadolinio; tres o más lesiones periventriculares; una o más lesiones yuxtacorticales; una o más lesiones de la fosa posterior o de la médula espinal; una lesión de la médula espinal puede remplazar una lesión infratentorial; cualquier número de lesiones de la médula espinal puede ser incluido en el recuento total de lesiones	Una lesión potenciada con gadolinio tres o más meses después de la aparición del síndrome clínicamente aislado o una nueva lesión en T2 con referencia a un estudio RM de referencia obtenido 30 o más días después del inicio del síndrome clínicamente aislado

Magnetic Imaging in Multiple Sclerosis (MAGNIMS), 2010	Una o más lesiones en cada una de las dos o más regiones características: periventricular, yuxtacortical, fosa posterior, médula espinal; todas las lesiones en regiones sintomáticas, excepto en el tronco cerebral y síndromes de la médula espinal	Presencia simultánea de lesiones asintomáticas potenciadas y no potenciadas con gadolinio en cualquier momento, o una nueva lesión en T2 y / o lesión con gadolinio en el seguimiento de las imágenes de RM, independientemente del momento del estudio de línea base

Abreviaciones: RM, Resonancia magnética.

El volumen lesional total medido en imágenes de RM T2 aumenta en un 5 - 10% al año en pacientes con EM RR y en EM SP. Varias investigaciones transversales han evaluado las diferencias en la cantidad de lesiones hiperintensas en T2 entre los diferentes fenotipos clínicos de la EM. La cantidad de lesiones hiperintensas en T2 es mayor en EM SP que en EM benigna, RR y PP (Filippi y Roca, 2011).

Las lesiones corticales no suelen verse en las imágenes de RM convencionales, ya que son relativamente pequeñas, tienen poco contraste en relación a la sustancia gris normal que las rodea, y pueden quedar ocultas por efectos del líquido cefalorraquídeo (ver figura 8.1). Las secuencias de RM de doble inversión recuperación permiten suprimir la señal tanto de la sustancia blanca como del líquido cefalorraquídeo, y su uso ha mejorado notablemente la capacidad de la RM para detectar las lesiones corticales (que aparecen como áreas hiperintensas) *in vivo*. De esta forma, se han encontrado lesiones corticales en pacientes con cualquiera de los principales fenotipos clínicos de la EM, incluyendo aquellos con síndrome clínicamente aislado sugestivo de EM. Cabe destacar que las lesiones corticales se observan con mayor frecuencia en pacientes con EM SP que en aquellos con síndrome clínicamente aislado o EM RR, mientras que son menos frecuentes en los pacientes con formas benignas que en aquellos con EM RR temprana. Los estudios longitudinales han demostrado que las lesiones corticales nuevas continúan formándose en los pacientes con fenotipos progresivos en períodos de 1 o 2 años de seguimiento. Se han encontrado asociaciones entre la carga de lesión cortical y la progresión de la discapacidad en los siguientes 2 a 3 años en pacientes con diferentes fenotipos de la enfermedad. Vale la pena señalar que las imágenes de RM por doble inversión recuperación permiten identificar un número mucho menor de lesiones en sustancia gris que las descritas en los estudios patológicos (Filippi y Roca, 2011).

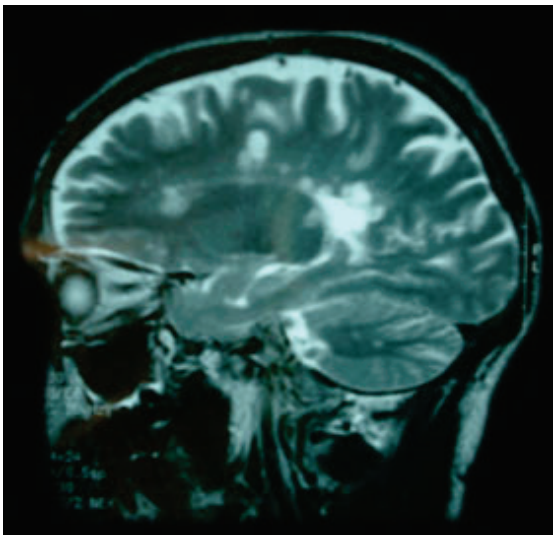

Figura 8.1. Imagen por Resonancia magnética de paciente de 44 años afectado de esclerosis múltiple. Neuropsicológicamente presentaba alteraciones de la memoria verbal y visual y leves disfunciones premotoras.

La cuantificación del grado de atrofia mediante el uso de secuencias T1 de RM proporciona una estimación de la magnitud de los aspectos más destructivos de la EM. En los pacientes con EM con diferentes fenotipos de la enfermedad, el volumen cerebral disminuye entre un 0,7 y un 1% cada año. Una combinación de estudios transversales y longitudinales ha demostrado que la atrofia de la sustancia gris se produce en las etapas tempranas de la enfermedad, y se asocia con incapacidad clínica.

La acumulación de patología cortical desempeña un papel fundamental en la gravedad de la discapacidad física y cognitiva. Las medidas de atrofia de sustancia gris son las que más correlacionan con la progresión de discapacidad. La atrofia de sustancia gris aumenta a un ritmo mucho mayor durante las fases secundariamente progresivas de la EM y se asocia con la discapacidad clínica independientemente de la carga de lesión de sustancia blanca. Esto sugiere que la patología de sustancia gris se convierte en el principal componente de la carga de enfermedad cuando ésta progresa. En contraste, la tasa de incremento en la atrofia de la sustancia blanca se mantiene constante a través de las etapas de la enfermedad y no correlaciona con el aumento de la discapacidad (Reynolds *et al*., 2011).

La atrofia parece variar en las diferentes estructuras cerebrales en las distintas fases de la enfermedad, según lo sugerido por varios estudios de morfometría de voxel *(voxel-based-morphometry,* VBM). En los pacientes con síndrome clínicamente aislado, la atrofia de la sustancia gris implica principalmente el tálamo, el hipotálamo, el núcleo putamen y el núcleo caudado. En los pacientes con EM RR, la atrofia cortical afecta preferentemente a la zona frontotemporal. En los pacientes con EM SP se observa atrofia de las estructuras profundas de sustancia gris, tronco cerebral, cerebelo y varias regiones corticales (en prácticamente todos los lóbulos). En comparación con los sujetos control, los pacientes con formas benignas presentan un volumen reducido de sustancia gris en las regiones subcorticales y frontoparietales. En comparación con los pacientes con formas benignas, las personas con EM SP tienen mayor pérdida en el cerebelo. Algunos estudios han relacionado los síntomas con la atrofia. Por ejemplo, la atrofia de los lóbulos frontal y parietal correlaciona con la presencia y gravedad de la fatiga (Filippi y Roca, 2011).

Como ya hemos comentado en otros capítulos, mediante el uso de secuencias de RM eco-planar se pueden obtener imágenes por tensor de difusión (*Diffusion tensor imaging,* DTI), que permiten medir el movimiento aleatorio difusional de las moléculas de agua, proporcionando así medidas como la difusividad media *(mean diffusivity,* MD) y la anisotropía fraccional *(fractional anisotrophy,* FA), que son sensibles al tamaño y la geometría de los espacios llenos de agua. Los cambios post mórtem que más correlacionan con la difusividad en la EM son la desmielinización y la pérdida axonal. Las anormalidades en la MD y la FA en la sustancia blanca de apariencia normal, en la corteza y en los núcleos profundos de sustancia gris están presentes desde las primeras etapas de la EM. Estas anormalidades llegan a ser más pronunciadas con el incremento del deterioro neurológico y con el avance de la enfermedad. Además, los estudios longitudinales con DTI han demostrado un empeoramiento del daño de la sustancia gris con el tiempo, como se refleja en el aumento de los valores de MD, en pacientes con EM RR, SP y PP. El promedio de MD de sustancia gris se ha correlacionado con el grado de deterioro cognitivo en pacientes con formas RR y discapacidad leve y es un predictor de la acumulación de discapacidad en un período de 5 años en pacientes con curso PP (Filippi y Roca, 2011).

La espectroscopia por RM ha mostrado cambios dinámicos en los perfiles de metabolitos en las zonas de sustancia blanca aparentemente normal. También detecta cambios en las lesiones agudas de la EM, desde los primeros días de la formación de la lesión hasta varios meses después. En las lesiones agudas se ha demostrado tanto aumento de la colina y el lactato, que refleja la liberación de los fosfolípidos de la membrana y el metabolismo de las células inflamatorias, como disminución

de los niveles de N-acetil aspartato (NAA), que es un indicador de la pérdida o disfunción axonal. Después de la fase aguda y durante un período de días a semanas, hay una reducción progresiva de la intensidad de la resonancia del lactato hasta llegar de nuevo a niveles normales. Las intensidades en resonancia de colina y lípidos vuelven a la normalidad pasados varios meses. Los niveles de NAA pueden mantenerse reducidos o mostrar una recuperación parcial poco después de la fase aguda con una duración de unos cuantos meses (Filippi y Roca, 2011).

Mediante RM funcional se han hallado de forma consistente cambios funcionales corticales en todos los fenotipos de EM. La correlación encontrada por la mayoría de los estudios entre los patrones anormales de activación y las medidas cuantitativas de RM sugieren que, al menos en alguna etapa de la enfermedad, la reorganización funcional podría desempeñar un papel adaptativo y limitar las consecuencias clínicas de la enfermedad relacionadas con el daño estructural. En el inicio de la enfermedad, las áreas dedicadas habitualmente a las tareas motoras, tales como la corteza sensoriomotora primaria y el área motora suplementaria, se encuentran más activadas. En una etapa posterior se ve activación bilateral de estas regiones, seguida por una implicación masiva de áreas adicionales, que suelen ser las que el cerebro normal necesita para realizar tareas nuevas o complejas. Sorprendentemente, también hay evidencia que apoya un papel de mala adaptación de los cambios funcionales corticales en los pacientes con EM. En los pacientes con cursos progresivos se ha encontrado reducción de la activación de las regiones clásicas de la red sensoriomotora al realizar tareas motoras y un aumento de la implicación de regiones de orden superior tales como el surco temporal superior y la ínsula. En los pacientes con deterioro cognitivo se ha asociado la reasignación de recursos neuronales y la ineficiencia de los procesos neuronales con el grado de daño estructural en los tejidos. Recientemente, el análisis de la actividad cerebral en reposo ha mostrado mayor sincronización de la mayoría de las redes del estado de reposo *(resting state networks)* en los pacientes con un síndrome clínicamente aislado y actividad reducida de las regiones anteriores de la red por defecto *(default-mode network*) en los pacientes con EM progresiva y deterioro cognitivo (Filippi y Roca, *2011*).

8.3. Neuropsicología

Las estimaciones de prevalencia de deterioro cognitivo en la EM van desde el 40% al 65%. La disfunción cognitiva abarca prácticamente todas las etapas de la enfermedad y todos los cursos de evolución clínica, aunque por lo general es menos frecuente en los pacientes con curso RR en comparación con los de curso SP, y tiende a ser menos frecuente aún en EM PP. El deterioro cognitivo se ha encontrado

incluso en una proporción considerable de pacientes que cumplían los criterios actuales de EM benigna con un impacto significativo en el trabajo y la vida social (Amato *et al*., 2010).

Aunque hay una creciente toma de conciencia de los déficits neuropsicológicos en la EM, algunos déficits son sutiles y, por tanto, podrían pasarse por alto durante la evaluación neurológica de rutina. Una evaluación neuropsicológica a fondo debería ser indispensable, ya que se ha puesto de manifiesto que el deterioro cognitivo es un indicador importante de los trastornos psicológicos, así como una fuente de incapacidad profesional, deterioro social y de calidad de vida.

Se conoce relativamente poco acerca de la evolución del deterioro cognitivo en la EM, sobre todo en las primeras etapas de la enfermedad. Los estudios, sin embargo, han demostrado claramente que el deterioro cognitivo tiende a progresar con el tiempo. Entre los factores pronósticos clínicos, el deterioro cognitivo incipiente parece ser el mayor factor de riesgo para un deterioro a corto plazo. A largo plazo aumenta el riesgo de que también los pacientes con preservación cognitiva inicial se puedan deteriorar. En cuanto a la RM, hay correlaciones consistentes aunque moderadas, entre la progresión del deterioro cognitivo y la carga cada vez mayor de lesión y atrofia cerebral.

Calabrese y Penner, en 2007, proponen el término "síndrome de desconexión múltiple" para describir los trastornos cognitivos en la EM, al considerar que se ubica entre las patologías corticales y las subcorticales, ya que varios dominios cognitivos pueden verse interrumpidos en sus conexiones produciendo una variedad de déficits neuropsicológicos.

La EM afecta negativamente a diferentes dominios del funcionamiento cognitivo, incluyendo la atención, la eficiencia del procesamiento de la información, el funcionamiento ejecutivo, el razonamiento abstracto, la velocidad de procesamiento y la memoria. Las áreas que no suelen verse afectadas son la atención básica (por ejemplo, repetición de dígitos) y las habilidades verbales esenciales (por ejemplo, denominación y comprensión). Aunque las funciones del lenguaje suelen estar intactas, se han hallado algunos déficits sutiles de comprensión. Los problemas de comprensión de frases se han vinculado a la lentitud del procesamiento de la información. Aunque la mayoría de los estudios indican que la inteligencia general se mantiene intacta en pacientes con EM, otras investigaciones han detectado descensos leves pero significativos. La demencia manifiesta es poco frecuente y la presentación clínica más común es un déficit sutil que puede variar considerablemente entre los pacientes (Calabrese y Penner, 2007; Chiaravalloti y DeLuca, 2008).

El deterioro cognitivo en la EM no parece ser sólo el resultado de la destrucción del tejido, sino más bien un equilibrio entre la destrucción de los tejidos, su reparación y la reorganización funcional adaptativa.

8.3.1. La memoria

La memoria parece ser una de las funciones cognitivas más frecuentemente alterada en la EM. Sin embargo, al estudiar grupos seleccionados de pacientes, se encuentra una fuerte variabilidad en el rendimiento de las pruebas de memoria. La capacidad de memoria a corto plazo, la memoria de reconocimiento y el aprendizaje implícito parecen estar relativamente preservados. La existencia de alteraciones en la memoria remota aún no está clara.

La memoria a largo plazo es una de las funciones cognitivas que más consistentemente se encuentra afectada, en un 40-65% de los pacientes. La memoria a largo plazo se refiere a la capacidad de aprender nueva información y recuperarla en un momento posterior. Los primeros trabajos sobre el deterioro de la memoria en la EM sugerían que la dificultad en la recuperación del almacenamiento a largo plazo era la causa principal del déficit en la memoria. Más recientemente, sin embargo, la investigación ha demostrado que el problema de memoria primario está en el aprendizaje inicial de la información. Los pacientes con EM requieren más repeticiones de información para llegar a un criterio de aprendizaje predeterminado, pero una vez que la información se ha adquirido, el recuerdo y el reconocimiento alcanzan el mismo nivel que en los controles sanos. El déficit en realizar nuevos aprendizajes ocasiona errores en la toma de decisiones y parece afectar a las capacidades potenciales de memoria. Varios factores se han asociado con la baja capacidad de aprendizaje en las personas con EM, como la afectación de la velocidad de procesamiento, la susceptibilidad a la interferencia, la disfunción ejecutiva y los déficits perceptivos (Chiaravalloti y DeLuca, 2008).

La atrofia cortical y el volumen cortical se han correlacionado con el rendimiento en memoria verbal y memoria visual. En general, la pérdida de volumen de sustancia gris se asocia más al deterioro de la memoria verbal que la pérdida de volumen de sustancia blanca (Grassiot *et al*., 2009). La atrofia del hipocampo se ha asociado con déficits en la codificación y la recuperación de la memoria (Filippi y Roca, 2011).

8.3.2. La eficiencia en el procesamiento de la información

La eficiencia en el procesamiento de la información se refiere a la capacidad de mantener y manipular la información en el cerebro por un corto período de tiempo (memoria de trabajo) y la velocidad con que se puede procesar esa información (la velocidad de procesamiento). La velocidad reducida de procesamiento es el déficit cognitivo más común en la EM. Las pruebas de velocidad de procesamiento pue-

den usarse para predecir el deterioro cognitivo a largo plazo. Estos déficits en la velocidad de procesamiento se ven conjuntamente con otros déficits cognitivos que son comunes en la EM, tales como los déficits en la memoria de trabajo y la memoria a largo plazo. Los déficits en memoria de trabajo y en velocidad de procesamiento se afectan entre sí en los pacientes con EM: a medida que aumenta la demanda de memoria de trabajo, tanto el déficit en velocidad de procesamiento como en memoria de trabajo se vuelven más prominentes. Las alteraciones en la memoria de trabajo se han detectado en la etapa más temprana de la EM y en diferentes cursos de la enfermedad. Los resultados de recientes estudios con muestras grandes han evidenciado que las personas con EM presentan una incidencia significativamente mayor de los déficits en la velocidad de procesamiento que en la memoria de trabajo, particularmente en pacientes que tienen un curso SP.

El rendimiento en tareas de atención se asocia con velocidad de procesamiento y memoria de trabajo. Típicamente, las tareas de atención básica (por ejemplo, la repetición de dígitos) no se ven afectadas en pacientes con EM. El deterioro en atención sostenida es más común y se han descrito afectaciones específicas en atención dividida (es decir, tareas en las que se pide a los pacientes que atiendan a varias tareas simultáneamente). La variabilidad en los procesos cognitivos etiquetados como "atención" hace que sea difícil llegar a conclusiones sobre el efecto de la EM en los procesos de atención. Además, la participación de la fatiga a menudo no se tiene en cuenta y probablemente sea un factor que ejerce un efecto considerable en el desempeño de tareas que exigen mayor capacidad de concentración y que se utilizan normalmente para identificar deficiencias en la atención sostenida o dividida. Por último, estas formas más complejas de atención (es decir, sostenida y dividida) suelen estar más afectadas en las formas progresivas de EM (Chiaravalloti y DeLuca, 2008).

Los mayores volúmenes de parénquima cerebral predicen mejores puntuaciones en tareas de atención, memoria de trabajo y velocidad de procesamiento de la información (pruebas PASAT y SDMT, explicadas en el apartado 8.3.6). La dilatación ventricular correlaciona negativamente con las puntuaciones en SDMT. Las puntuaciones bajas en PASAT correlacionan con volumen reducido en corteza prefrontal bilateral, precentral, parietal superior y cerebelosa derecha en pacientes RR. Estudios con pacientes con EM RR y SP sugieren que la pérdida de volumen de sustancia blanca se asocia más a los déficits de memoria de trabajo y velocidad de procesamiento, mientras que la pérdida de volumen de sustancia gris se asocia más al deterioro de la memoria verbal. La interrupción de los tractos de fibras contribuye a la desconexión de redes implicadas en las tareas de memoria de trabajo. Sin embargo, las puntuaciones en PASAT también correlacionan positivamente con atrofia neocortical, especialmente en los lóbulos frontales en pa-

cientes con curso RR. La implicación de la atrofia frontal viene avalada por las correlaciones entre la atrofia del giro frontal superior bilateral y la alteración del aprendizaje verbal, aprendizaje espacial, atención y razonamiento conceptual en pacientes RR y SP (Grassiot *et al*., 2009).

8.3.3. Las funciones ejecutivas

Los déficits en las funciones ejecutivas (es decir, el razonamiento abstracto y conceptual, la planificación, la fluidez y la organización) se producen en los pacientes con EM, aunque con menor frecuencia que los déficits en la memoria y la eficiencia de procesamiento de la información. Los pacientes con EM tienen déficits sustanciales tanto en la fluidez fonética como en la semántica. Tienen dificultades para responder a la retroalimentación del medio ambiente, en la formación de conceptos y en la capacidad de cambio. La perseveración (es decir, los errores que se repiten a pesar de su evidencia) es común en estos pacientes. Aunque estas deficiencias no están necesariamente relacionadas con la memoria, la atención, o los factores afectivos, pueden ser susceptibles a los efectos de la depresión en pacientes con EM, lo cual debe tenerse en cuenta en la interpretación de los posibles malos resultados en tareas ejecutivas (Chiaravalloti y DeLuca, 2008).

La atrofia neocortical se asocia positivamente con alteraciones de la fluidez verbal y la atrofia del giro frontal superior bilateral con la disminución del razonamiento conceptual (Grassiot *et al*., 2009).

8.3.4. Las funciones visoperceptivas

Las dificultades en el procesamiento visual primario (por ejemplo, la neuritis óptica) en la EM pueden tener un efecto perjudicial sobre el procesamiento visoperceptivo, a pesar de que se encuentran déficits perceptivos independientes de las alteraciones visuales primarias. Las funciones visoperceptivas no sólo incluyen el reconocimiento de un estímulo visual, sino también la capacidad de percibir las características de ese estímulo con precisión. En comparación con los estudios sobre la memoria a largo plazo y la eficiencia de procesamiento de la información, pocos trabajos se han realizado sobre el procesamiento de la percepción visual. Hasta una cuarta parte de las personas con EM podría tener un déficit en las funciones perceptivas visuales (Chiaravalloti y DeLuca, 2008).

8.3.5. Otros aspectos emocionales y conductuales

En la EM son comunes los trastornos del estado de ánimo, el afecto y el comportamiento. En relación a los trastornos del humor y afecto, están representados principalmente por la depresión mayor, el trastorno bipolar, la euforia y el afecto pseudobulbar. El cuerpo principal de la literatura se centra en la depresión comórbida, la más frecuente. Los pacientes con EM tienen un mayor riesgo de desarrollar depresión en comparación con sujetos sanos y pacientes con otras enfermedades neurológicas crónicas. La observación de que los síntomas depresivos pueden preceder a la aparición de síntomas neurológicos sugiere que la depresión podría estar relacionada con procesos específicos iniciales de la enfermedad. El trastorno bipolar parece ser de dos a tres veces más frecuente en EM que en la población general. El afecto pseudobulbar se caracteriza por estallidos espontáneos, involuntarios e incontrolables de llanto o de risa contextualmente inapropiados que son incompatibles o incongruentes con el estado de ánimo subyacente del paciente. El afecto pseudobulbar en la EM se considera más habitual en la forma PR y parece estar asociado con comorbilidad médica, discapacidad grave, deterioro cognitivo y una mayor duración de la enfermedad.

La fatiga es altamente prevalente en la EM, puede ser su primera manifestación y con frecuencia es el síntoma más debilitante para los pacientes. La fatiga se define generalmente como una falta subjetiva de energía física o mental que interfiere con las actividades. Se trata de una definición amplia y no específica que puede agrupar diferentes constructos y procesos fisiopatológicos subyacentes. No debe confundirse con la somnolencia, ya que una persona puede experimentar fatiga incapacitante sin ser propensa a quedarse dormida con facilidad. Sin embargo, la fatiga puede estar asociada con el insomnio.

8.3.6. La exploración neuropsicológica

La capacidad cognitiva no es fácilmente observable en los exámenes neurológicos de rutina, y el autoinforme de quejas cognitivas se ve agravado por el estado de ánimo y otros síntomas subjetivos. Una valoración más válida, por tanto, se logra a través de la evaluación neuropsicológica.

La heterogeneidad de la EM ha dado lugar a una gran variabilidad en los resultados de las pruebas neuropsicológicas. Uno de los dominios cognitivos más comúnmente afectado en los pacientes con EM es la memoria. Otro de los déficits fundamentales es la lentitud en la velocidad del procesamiento de la información o, en el lenguaje clínico tradicional, bradifrenia. Este déficit puede ser sutil y difí-

cil de evaluar sin pruebas neuropsicológicas. Las deficiencias cognitivas tienen una influencia sustancial en las actividades de la vida diaria, la respuesta a la rehabilitación, y la capacidad de trabajo en los pacientes.

Una parte importante de la información que tenemos sobre el deterioro cognitivo en la EM se debe al empleo de protocolos exhaustivos de investigación, pero en los últimos años se han propuesto instrumentos de evaluación breves o de *screening* (cribado).

La Batería Breve Repetible para la EM *(Brief repeatable battery for multiple sclerosis,* BRB) proviene de los estudios del grupo de Rao, uno de los equipos más influyentes de la investigación neuropsicológica en pacientes con EM. De 22 pruebas aplicadas a 102 pacientes, las siguientes resultaron ser particularmente sensibles: *Selective reminding test*, *7/24 Spatial recall test*, *Controlled oral word association test* (COWAT) y *Paced auditory serial addition test* (PASAT). La BRB de deterioro neuropsicológico evoluciona a partir de este conjunto de pruebas sensibles, con algunas modificaciones y la adición del Test de símbolos y dígitos *(Symbol digit modalities test,* SDMT) para aumentar la valoración de la velocidad de procesamiento mental. Se crearon múltiples formas para reducir los efectos de la práctica, aunque la equivalencia de estas formas no está bien estudiada. Las pruebas de BRB fueron seleccionadas teniendo en cuenta el tiempo de aplicación, y toda la batería requiere sólo 40-45 minutos de administración. La investigación clínica sostiene la sensibilidad de esta batería de pruebas y sigue siendo un método estándar en la investigación de la enfermedad. Otras ventajas de la BRB incluyen la disponibilidad de múltiples traducciones europeas y datos normativos, y las correcciones provisionales para paliar los efectos de la práctica.

Los investigadores han tratado de lograr un consenso sobre las pruebas psicométricas más confiables y útiles. En el año 2001, la cuestión fue examinada por un panel seleccionado por el Consorcio de Centros de EM. Se consideró que el BRB descuidaba los dominios de la función ejecutiva superior y el procesamiento espacial. Se revisó cuidadosamente la literatura haciendo hincapié en la fiabilidad, las formas alternativas y los datos normativos. El resultado fue el *Minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis* (MACFIMS). El MACFIMS incluye gran parte de la contribución original de Rao, pero remplazando algunas pruebas (ver cuadro 8.4) y añadiendo el *Delis-Kaplan executive functioning system sorting test* y el Test de orientación de líneas *(Judgement of line orientation test)* para medir la función ejecutiva y el procesamiento espacial, respectivamente. La batería MACFIMS requiere aproximadamente 90 minutos para ser administrada, y es cada vez más utilizada, aunque la falta de traducciones del inglés de las tareas verbales ha sido un impedimento para su aplicación generalizada (Benedict y Zivadinov, 2011).

Cuadro 8.4. Comparación entre BRB (Brief repeatable battery) y MACFIMS (Minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis)

Dominio cognitivo	*BRB*	*MACFIMS*
Velocidad de procesamiento auditivo y memoria de trabajo	PASAT	PASAT
Velocidad de procesamiento visual y memoria de trabajo	SDMT	SDMT
Memoria episódica auditiva o verbal	SRT	CVLT-II
Memoria episódica visual o espacial	10/36 Spatial recall test	BVMTR
Lenguaje expresivo	COWAT	COWAT
Procesamiento espacial	No evaluado	JLO
Función ejecutiva	No evaluado	DKEFS sorting

Abreviaciones: BRB, *Brief repeatable battery*; BVMTR, *Brief visuospatial memory test revised*; COWAT, *Controlled oral word association test*; CVLT-II, *California verbal learning test-II*; DKEFS, *Delis-Kaplan executive function system*; JLO, *Judgment of line orientation*; MACFIMS, *Minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis*; PASAT, *Paced auditory serial addition test*; SDMT, *Symbol digit modalities test*; SRT, *Selective reminding test*.

Otras baterías han sido propuestas para explorar neuropsicológicamente la EM. El *Multiple sclerosis inventory cognition* (MUSIC) fue desarrollado por Calabrese. Se tarda 8-10 minutos en administrarlo e investiga los dominios cognitivos más alterados en cinco subescalas. Usando una lista de palabras, se estudia el rendimiento en memoria verbal a corto y largo plazo. Con una prueba de fluidez verbal se estudia el funcionamiento ejecutivo y una prueba que sigue el paradigma de Stroop mide la capacidad de atención dividida. Además de la identificación de los déficits cognitivos, también ofrece la oportunidad de evaluar su gravedad y permite evaluar la fatiga.

El *Multiple sclerosis neuropsychological screening questionnaire* (MSNQ), desarrollado en 2003 por el grupo de Benedict, detecta déficits cognitivos subjetivos con un cuestionario. Contiene 15 preguntas sobre el rendimiento cognitivo en la vida cotidiana del paciente y tiene una autovaloración y una versión que debe contestar un informante. La sensibilidad y la especificidad son altas. Aunque ambas formas están correlacionadas, los autores aconsejan en particular el uso de la versión contestada por parte del informante, debido a que el juicio subjetivo del paciente está fuertemente asociado con la depresión y no tanto con su rendimiento cognitivo objetivo.

El *Screening examination for cognitive impairment* (SEFCI) consta de cuatro pruebas: la SDMT para evaluar la velocidad de procesamiento y memoria de tra-

bajo, la *Short word list* para evaluar el aprendizaje verbal y la *Shipley institute of living scale* para medir el vocabulario y la abstracción verbal. Esta batería requiere unos 25 minutos para administrarla y discrimina con buena sensibilidad y especificidad entre las personas cognitivamente intactas y pacientes con EM y discapacidad.

Recientemente Duque y colaboradores han propuesto la Batería neuropsicológica breve (BNB), que incluye cuatro test neuropsicológicos (test de memoria episódica, SDMT, prueba de evocación categorial y una adaptación del PASAT) como prueba breve de cribado.

Las pruebas individuales con mayor sensibilidad para detectar déficits en pacientes con EM son SDMT, PASAT y las fluencias fonética y semántica (Hoffman *et al*., 2007). A continuación se explican las dos primeras por su relevancia en la evaluación neuropsicológica en la EM.

La prueba SDMT valora la velocidad psicomotora en el ámbito de la atención focalizada y la búsqueda visual. La prueba requiere que los pacientes vean un conjunto de símbolos emparejados con números que se presentan en una clave en la parte superior de la página. La tarea consiste en examinar una página con estos símbolos y aportar el número emparejado tan rápidamente como sea posible. En la versión más popular para los pacientes con EM, el examinador tiene la página con los mismos estímulos que el paciente y registra las respuestas orales, evitando así la interferencia de los muy frecuentes problemas motores en el brazo. El examinador registra el número total de respuestas correctas en 90 segundos.

La prueba PASAT fue desarrollada para estudiar los déficits cognitivos causados por las contusiones cerebrales y se ha convertido en prueba clave de la evaluación de la EM. Se presentan auditivamente números grabados y hay que sumar los dos últimos números y decir el resultado. Debido a que el número resultado de la suma se pronuncia, se desvía la atención del último número presentado, por lo que los participantes tienen que usar un proceso de memorización activa. PASAT tiene diferentes componentes cognitivos: la memoria de trabajo con un componente n-*back* (para recordar el último número oído), un componente de resolución de interferencias, ya que este número tiene que ser protegido contra la interferencia subvocal, y un componente de cambio (cambio de la atención del resultado del cálculo al número presentado anteriormente). Estudios de RM funcional han demostrado que la realización de PASAT conduce a un aumento de la respuesta BOLD *(blood oxigenation level-dependent)* en la corteza prefrontal y el lóbulo parietal inferior izquierdo. Debido a que PASAT es una tarea programada (el intervalo entre los números presentados en la versión estándar es de 3 segundos), es difícil de resolver y muchos pacientes experimentan un estrés considerable cuando lo realizan. La tarea PASAT es una medida adecuada de la disfunción

cognitiva en la EM y tiene una sensibilidad y especificidad del 74% y 65%, respectivamente (Chiaravalloti y DeLuca, 2008).

No hay que olvidar que la evaluación neuropsicológica debe hacerse desde una posición integrada, teniendo en cuenta la influencia de la depresión, la ansiedad o la fatiga en los resultados, así como otros aspectos individuales y demográficos. Es importante también adaptar las pruebas para minimizar los efectos de la afectación motora y sensitiva sobre el rendimiento cognitivo. También es recomendable evitar las evaluaciones durante un brote o exacerbación sintomática, dada la temporalidad de su efecto sobre la cognición.

En el capítulo 9 trataremos las evidencias actuales sobre la rehabilitación neuropsicológica aplicada, entre otras, a la EM.

9

Intervención neuropsicológica en el envejecimiento y las demencias

La intervención neuropsicológica ha experimentado un gran desarrollo en los últimos años. Las posibilidades de intervención se han expandido considerablemente al abandonar la creencia errónea de la inmutabilidad del sistema nervioso central y con la creciente evidencia de que existe un grado considerable de neuroplasticidad incluso en el cerebro adulto (Berlucchi, 2011).

En la actualidad, la proporción de personas mayores en nuestra sociedad se incrementa rápidamente. Como consecuencia, una gran cantidad de personas se encontrarán con dificultades en el funcionamiento ejecutivo, la memoria y la velocidad de procesamiento de la información. Hay un debate abierto acerca de si estas dificultades pueden posponerse e incluso revertirse (Reijnders *et al*., 2013). Por otro lado, un gran número de personas desarrollarán una demencia. La demencia produce un deterioro progresivo de las funciones cognitivas. Las consecuencias conductuales y funcionales que acompañan la demencia constituyen una de las mayores causas de discapacidad en todo el mundo, ya que dificultan significativamente el día a día de las personas afectadas y empeoran la calidad de vida de sus familiares. La eficacia de los tratamientos farmacológicos es limitada. Por ello, las intervenciones no farmacológicas para los pacientes con demencia han recibido un enorme interés en los últimos años y en la actualidad hay muchos enfoques diferentes en estudio (Cotelli *et al*., 2012).

9.1. Evidencias actuales de eficacia

Durante el último siglo ha habido un desarrollo exponencial de la investigación y del conocimiento que ha supuesto que el volumen de los artículos publicados cada 10 o 15 años se haya venido doblando. La búsqueda electrónica de esta información se inició en 1966 por la *National Library of Medicine*, y el acceso electrónico al texto de los artículos y revistas fue posible en 1998. Actualmente contamos con distintas bases de datos a través de las cuales podemos acceder a la información publicada. Entre las más utilizadas destacamos: MEDLINE, EMBASE, CINAHL, AMED, PSYCINFO o LILACS. La gran cantidad de información disponible constituye un gran reto para los clínicos que han de clasificar e identificar las pruebas y tratamientos más válidos.

La práctica basada en la evidencia, iniciada en la década de los 90, requiere que las decisiones clínicas se ciñan a la mejor evidencia disponible. Además, proporciona una metodología concreta que consiste en convertir un problema clínico en una pregunta contestable, buscar sistemáticamente la mejor evidencia, y usarla como base para las decisiones clínicas que permitan la resolución del problema.

En los últimos años se han desarrollado distintos métodos jerárquicos para evaluar la calidad de la evidencia de las intervenciones terapéuticas y de otros aspectos, como la utilidad de las pruebas de detección, la exactitud de las pruebas de diagnóstico, la prevalencia o el pronóstico. Estos métodos ofrecen unas guías y herramientas que permiten a los profesionales de la salud y a sus pacientes encontrar, valorar y usar la mejor evidencia posible (ver cuadro 9.1).

Cuadro 9.1. Métodos de gradación de la evidencia

Organización	*Dirección WEB*
United States Preventive Services Task Force (USPSTF)	http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	http://www.nice.org.uk/
Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM)	http://www.cebm.net/
The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) working group	http://www.gradeworkinggroup.org/

Estos métodos categorizan y gradúan los distintos tipos de evidencia clínica teniendo en cuenta los distintos diseños de investigación. En general se considera que la mejor evidencia de los beneficios de una intervención derivaría de las revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorizados. En el caso de no encontrar evidencia a este nivel, se recomienda buscar en ensayos individuales aleatorizados, seguido de estudios de cohorte, estudios de caso-control o series de casos y razonamiento sobre mecanismos (ver cuadro 9.2).

Cuadro 9.2. Tipo de estudios

Tipo	*Definición*
Revisión sistemática	Aplicación sistemática de estrategias que limitan los sesgos en la recolección, evaluación crítica y síntesis de todos los estudios relevantes de un tema concreto. Se diferencia del metaanálisis en que no incluye un resumen cuantitativo de los resultados
Ensayo controlado aleatorizado	Estudio epidemiológico en el que los sujetos de una población se asignan al azar en grupos, generalmente denominados de estudio y grupo control, para recibir o no un tratamiento o intervención
Estudio de cohorte	Método analítico de estudio epidemiológico en el que se identifican grupos de una población que son, han sido o serán expuestos a un factor para influir, por ejemplo, en la probabilidad de ocurrencia de una enfermedad dada. La característica principal es la observación de un gran número de casos durante un largo período, con la comparación de las tasas de incidencia que difieren en los niveles de exposición
Estudio caso-control	Estudio epidemiológico observacional de personas con una enfermedad (u otra característica de interés) y un grupo control adecuado (de referencia) sin la enfermedad. Los estudios caso-control, de forma retrospectiva, identifican posibles factores o exposiciones que pueden estar asociados con la enfermedad
Serie de casos	Un grupo o una serie de informes de pacientes que recibieron un tratamiento similar. Suelen contener información demográfica y clínica detallada sobre los pacientes individuales. Dado que no utilizan grupo control con el cual comparar los resultados, no tienen validez estadística
Razonamiento sobre mecanismos	Implica una inferencia de los mecanismos por lo que se considera que una intervención produce un resultado relevante

Distintas organizaciones ofrecen revisiones sistemáticas de las investigaciones publicadas para ayudar a clínicos y pacientes en la toma de decisiones. La *Cochrane Collaboration* (www.cochrane.org) es una de las más conocidas. De forma similar a otras colecciones de revisiones sistemáticas, como la DARE *(Database of Abstracts of Reviews of Effects),* realizan un plan de búsqueda detallado y repetible de la literatura, presentando la mejor evidencia disponible. Además existen revistas, como *The ACP (American College of Physicians) Journal Club, Bandolier, Bmjupdates,* o *"Evidence-based…" journal series*, dedicadas al análisis crítico de artículos seleccionados.

Hay un amplio consenso de que la práctica clínica necesita basarse en la evidencia. Pero también es importante asumir que aquellas intervenciones en las cuales aún no se han realizado ensayos aleatorizados controlados no pueden considerarse efectivas o inefectivas. Simplemente son intervenciones no evaluadas hasta el momento. Por otro lado, algunos de los métodos de análisis de la evidencia han recibido críticas por su simplicidad. Por ejemplo, el hecho de posicionar los ensayos aleatorizados por encima de los estudios observacionales sin considerar que en algunos casos los estudios observacionales pueden proporcionar la mejor evidencia. También hemos de tener en cuenta que algunos de estos métodos emplean requerimientos de calidad que no pueden ser exigidos en intervenciones psicológicas, como la investigación a ciegas.

Los principales problemas que impiden llegar a conclusiones firmes suelen ser la escasez de estudios; la heterogeneidad e imprecisión en las variables dependientes e independientes, que dificulta la síntesis exhaustiva de la literatura; las inconsistencias en los resultados de los estudios observacionales y entre los estudios observacionales y los ensayos controlados aleatorizados, así como tamaños del efecto más bien moderados (Williams *et al*., 2010).

En el informe final de la *Evidence-Based Practice Task Force* de la Asociación americana de psicólogos (APA) (2005) se considera que una variedad de diseños de investigación contribuye a la práctica basada en la evidencia y que distintos diseños pueden ser adecuados para abordar distintas cuestiones. Como ejemplos, los estudios de casos individuales pueden ser una fuente valiosa de innovación y creación de hipótesis; la investigación cualitativa puede ser usada para describir la experiencia subjetiva de los participantes de una intervención; los estudios sistemáticos de casos pueden ser particularmente útiles cuando se comparan pacientes individuales con otros de características similares; o los diseños experimentales de caso único son particularmente útiles para establecer las relaciones causales en el contexto individual.

9.2. Intervenciones específicas

La necesidad de prevención y tratamiento de los trastornos neuropsicológicos asociados al envejecimiento y a la demencia ha conducido al desarrollo de numerosas estrategias de intervención. En este apartado se revisarán las intervenciones neuropsicológicas que se están empleando actualmente en el envejecimiento y en algunas de las patologías que han recibido mayor atención. En el envejecimiento normal dichas intervenciones se centran en mejorar el funcionamiento, con el objetivo de posponer o prevenir un declive cognitivo futuro. En el caso de personas con enfermedades neurodegenerativas progresivas, los objetivos de dichas intervenciones, que suelen combinar entrenamiento de funciones y adquisición de habilidades y estrategias compensatorias, es optimizar las habilidades cognitivas y funcionales el mayor tiempo posible (Acevedo y Loewenstein, 2007).

9.2.1. Envejecimiento

El envejecimiento progresivo de la población y la mayor longevidad actual, junto con la posibilidad de prevenir o retrasar el inicio de enfermedades neurodegenerativas, ha llevado a un creciente interés por diseñar intervenciones que puedan mantener o mejorar el funcionamiento mental. Distintas estrategias de intervención como la dieta, el ejercicio aeróbico, las interacciones sociales, las intervenciones farmacológicas, la meditación, el entrenamiento cognitivo y los videojuegos se han promocionado por su potencial utilidad para mejorar la memoria, la velocidad de procesamiento, las funciones ejecutivas y la inteligencia. No obstante, es necesario demostrar que tales intervenciones verdaderamente pueden producir beneficios de suficiente amplitud y envergadura como para mejorar notablemente la calidad de la vida diaria (Green y Bavelier, 2012).

Las intervenciones desarrolladas para prevenir o minimizar los efectos del envejecimiento cognitivo pueden clasificarse en: programas de entrenamiento de estrategias, aproximaciones multimodales, entrenamiento cardiovascular y entrenamiento de procesos (Lustig *et al*., 2009):

1. Los programas de entrenamiento de estrategias implican primero identificar las tareas problemáticas, después diseñar estrategias para ayudar a mejorar la ejecución en tales tareas y por último entrenar en las estrategias. Muchos de los estudios iniciales emplearon esta aproximación. Se han realizado entrenamientos para mejorar la memoria, el razonamiento y la solución de problemas, el establecimiento de objetivos y los procesos de

búsqueda verbal y no verbal. Un ejemplo de estrategias mnemónicas para listas verbales podría ser el organizar los ítems de las listas. El entrenamiento en razonamiento podría consistir en ejercicios de razonamiento inductivo donde hay que hallar el siguiente ítem de una serie. Este tipo de intervención suele tener efectos importantes y duraderos en las áreas entrenadas, aunque la evidencia acerca de su transferencia a otras tareas o funciones es limitada.

2. Las aproximaciones multimodales se desarrollaron en parte como respuesta a la limitada transferencia de los efectos de los programas centrados en estrategias concretas. Suelen ser intervenciones más complejas, con cambios en el estilo de vida, y que pueden incluir tanto aspectos sociales como cognitivos. Ejemplos de esta aproximación serían la participación en clases para aprender nuevas habilidades (como fotografía, teatro…), la implicación en tareas cognitivamente demandantes como jugar al *bridge,* o la participación en trabajos voluntarios. Se pretende que las actividades sean atractivas y socialmente significativas para conseguir su continuidad una vez terminado el período de entrenamiento formal. Desde un punto de vista científico, es difícil conocer qué aspecto de un protocolo tan complejo es responsable de los beneficios.
3. El entrenamiento cardiovascular podría considerarse también como un tipo de aproximación multimodal para mejorar el funcionamiento cognitivo de personas mayores. Este método muestra efectos relevantes y generalizados cuando el ejercicio físico se practica con suficiente intensidad, pero puede no ser accesible a personas mayores con limitaciones físicas.
4. El entrenamiento de procesos también es frecuente. Se entrenan procesos cognitivos específicos, como la memoria, pero sin instruir una estrategia explícita, como la ordenación de las listas que se deben recordar. Estos programas han mostrado capacidad de generalización a otras tareas no entrenadas relacionadas con el mismo proceso.

En una de las últimas revisiones sistemáticas publicadas acerca de la efectividad de las intervenciones cognitivas en adultos sanos se analizaron 21 estudios aleatorizados controlados y estudios clínicos de los últimos 5 años. El contenido de los estudios de intervención difería ampliamente, así como la calidad metodológica. Sin embargo, los resultados mostraron evidencia de que el entrenamiento cognitivo puede ser efectivo en la mejora de distintas funciones cognitivas: memoria, funcionamiento ejecutivo, velocidad de procesamiento, atención, inteligencia y metacognición. La cuestión de si dichas intervenciones cognitivas producen una mejora generalizable a las actividades de la vida diaria no está aún

resuelta. Las intervenciones concretas empleadas en dichos estudios están descritas en el cuadro 9.3, presentadas según la función o grupo de funciones objetivo de la intervención (Reijnders *et al*., 2013).

Cuadro 9.3. Intervenciones cognitivas en personas mayores sanas

Dominio	*Tipo de tratamiento*	*Sesiones y duración*
Memoria	Información sobre envejecimiento, nutrición, humor y técnicas mnemónicas	6 semanas; 1 sesión por semana de 30-60 minutos. Total: 6 h
Memoria en personas de muy avanzada edad	Entrenamiento en memoria de trabajo computarizado	3 meses; 2 sesiones por semana de 45 minutos. Total: 18 h
Entrenamiento en memoria basada en instrucciones	Entrenamiento en técnicas de memoria, imaginación y generación de frases	4 sesiones de 2 h. Total: 8 h
Tareas de memoria de trabajo y generalización a tareas no entrenadas	Entrenamiento en memoria de trabajo con una tarea de span	3 sesiones de 60 minutos. Total: 3 h
Memoria de trabajo	Entrenamiento en tareas de memoria de trabajo	4-5 semanas; 5 días por semana; 20-30 minutos por día. Total 12,5 h
Autoeficacia en memoria	Programa de entrenamiento multifactorial que incluye entrenamiento en estrategias, lectura y ejercicios	6 sesiones de 2 horas. Total 12 h
Autoeficacia en memoria	Aproximación multifactorial con entrenamiento en estrategias, discusiones, lectura, ejercicios	6 sesiones de 2 h. Total: 12 h
Autoeficacia en memoria	Entrenamiento en memoria basado en un modelo cognitivo-conductual	8 sesiones y 4 más de refuerzo. Total: 18 h
Estrategias de memoria y efecto en tareas no practicadas	Dos estrategias de memoria y 3 tareas de memoria computarizadas	3 sesiones de 2 h. Total: 6 h
Habilidad de regular el aprendizaje	Entrenamiento de habilidades metacognitivas en casa	2 semanas con lecciones y 4 tareas que realizar

Velocidad y precisión en procesamiento de información	Entrenamiento cognitivo basado en la plasticidad	8 semanas; 5 días por semana; 1 h diaria. Total: 40 h
Habilidades perceptivas	Entrenamiento cognitivo visual con el Sweep Seeker program	3-5 sesiones por semana. Total: 10 h
Inhibición de estímulos irrelevantes	Entrenamiento individual en atención selectiva	8 sesiones de 1 h por semana. Total: 8 h
Cognición y afecto	Curso de teatro	8 sesiones de 1 h; 2 sesiones por semana. Total: 8 h
Funciones cognitivas y calidad de vida	Terapia cognitiva en distintas funciones	2 años; un total de 180 sesiones. Total: 27 0h
Calidad de vida en adultos mayores	Entrenamiento en el uso de ordenadores	3 sesiones de 4 h; 16 tareas para realizar durante 1 año. Total: 431 h
Actividad física, social y cognitiva (memoria y funciones ejecutivas)	Programa comunitario Experience corps para ayudar a niños de primaria en la lectura y conducta en clase	1 año; 15 h por semana. Total: 630 h
Ejecución cognitiva	Educación, entrenamiento y estrategias de memoria	4 sesiones de 90 minutos. Total: 6 h
Ejecución cognitiva	Curso cognitivo y de ejercicio físico	6 meses; 75 sesiones de 90 minutos. Total: 112,5 h
Inteligencia fluida	Diversas actividades estimulantes	10-12 semanas; 2h por semana. Total: 24h
Funciones ejecutivas	Juego de estrategia a tiempo real	15 sesiones de entrenamiento de 1,5h; 4-5 semanas. Total: 22,5h

Las intervenciones que utilizan ordenadores y videojuegos pueden ser más económicas y llegar a un mayor número de personas. En un reciente metaanálisis sobre los efectos de tres tipos de intervenciones computarizadas (tareas de entrenamiento cognitivo clásico, software neuropsicológico y videojuegos), hallaron resultados comparables e incluso mejores que los encontrados en revisiones de intervenciones más tradicionales con tareas de papel y lápiz. La mayoría de los estudios señalaron que las personas mayores no necesitaban estar familiarizadas con la tecnología para beneficiarse de la intervención (Kueider *et al*., 2012).

Durante la última década, numerosos estudios han señalado que además del entrenamiento mental, el ejercicio físico puede mejorar una variedad de habilidades cognitivas. En una reciente revisión en la que analizaron la robustez de los datos, aunque encontraron varios estudios positivos, no hallaron evidencia suficiente de que el ejercicio físico mejorara la cognición en personas mayores (Snowden *et al*., 2011). Se ha sugerido que la ausencia de efectos positivos en algunos de los estudios aleatorizados puede ser debida a la prescripción de niveles de intensidad de ejercicio físico inferiores a los recomendados. Los efectos beneficiosos se obtendrían en niveles de intensidad moderados. No obstante, los resultados de un metaanálisis reciente sugieren que el ejercicio físico y la práctica cognitiva extensa tienen un efecto similar en la mejora de funciones cognitivas como la memoria, las funciones ejecutivas y el tiempo de reacción (Hindin y Zelinski, 2012). Por otro lado, aunque la evidencia es insuficiente para concluir que las intervenciones multimodales son superiores al efecto aislado de las intervenciones cognitivas o de ejercicio físico, algunas revisiones recientes sugieren que ambas estrategias combinadas pueden interactuar positivamente y generar cambios sinérgicos beneficiosos (Kraft, 2012).

Algunos procedimientos parecen facilitar el aprendizaje y la memoria a través de la incorporación de nuevas neuronas al cerebro adulto, mientras que otros evitarían la muerte programada. Cada día miles de neuronas nuevas se incorporan al cerebro adulto por el proceso denominado neurogénesis. Muchas de las nuevas células se generan en la formación hipocámpica, estructura cerebral necesaria para muchos tipos de aprendizajes nuevos. Las nuevas neuronas del hipocampo responden extremadamente al ambiente externo. El ejercicio aeróbico es una de las influencias mejor caracterizadas, puesto que causa un gran incremento en el número de células producidas. Aproximadamente la mitad de las nuevas células generadas sufren muerte programada entre una y dos semanas después de su nacimiento, algunas incluso antes de conectarse funcionalmente con otras neuronas del cerebro adulto. Estudios recientes señalan que puede evitarse la muerte de la mayoría de estas células a través del entrenamiento cognitivo (Curlik y Shors, 2013). Usando neuroimagen en personas mayores, se ha hallado reorganización funcional y estructural tanto de la sustancia gris como de la sustancia blanca asociada a intervenciones cognitivas.

A pesar de que la evidencia actual sugiere efectos positivos del entrenamiento cognitivo y del ejercicio físico en el funcionamiento cognitivo y cerebral, en la actualidad todavía no podemos recomendar cuáles son las intervenciones específicas que permiten prevenir la demencia o ralentizar su aparición (Williams *et al*., 2010).

9.2.2. Deterioro cognitivo leve

En 2013, Huckans *et al*. proponen un modelo provisional de rehabilitación a partir del que plantear las intervenciones en personas con deterioro cognitivo leve (DCL). Según este modelo, las terapias de rehabilitación cognitiva tienen como objetivos: reducir los síntomas de DCL, demorar o prevenir la progresión a demencia o, directamente, curar el DCL (incrementar la tasa de conversión de DCL a envejecimiento normal). Para conseguirlo hay cuatro aproximaciones posibles:

1. Entrenamiento cognitivo restaurativo, dirigido a mejorar o restaurar habilidades cognitivas afectadas. Generalmente se utiliza la repetición de tareas estructuradas mediante las que se trabaja un dominio cognitivo específico.
2. Entrenamiento cognitivo compensatorio, dirigido a mejorar la afectación funcional. Las estrategias compensatorias pueden ser internas (como el utilizar imágenes o acrónimos para compensar las dificultades de memoria), externas (como el uso de alarmas o sistemas de navegación) o ambientales (como el generar espacios de trabajo libres de distractores).
3. Intervenciones en el estilo de vida, dirigidas a mejorar el equilibrio entre los factores de riesgo y los factores de protección asociados al DCL o a la demencia. Las estrategias de estilo de vida pretenden principalmente incrementar el ejercicio físico regular, el seguimiento de la dieta mediterránea y la participación en actividades cognitivamente estimulantes, y a su vez disminuir el hábito de fumar y el consumo excesivo de alcohol.
4. Intervenciones psicoterapéuticas, dirigidas a mejorar los síntomas neuropsiquiátricos de depresión, ansiedad, fatiga e insomnio, comunes en el DCL. Para ello se recurre a métodos cognitivo-conductuales (como son la reestructuración cognitiva, los ejercicios de relajación, las técnicas de *mindfulness*…)

Hasta el momento, los escasos estudios realizados aportan evidencias puntuales de eficacia en las cuatro aproximaciones presentadas (Huckans *et al*., 2013). En un reciente metaanálisis se ha demostrado que después de la intervención cognitiva, los pacientes con DCL mejoran en medidas cognitivas objetivas y en medidas subjetivas (de autopercepción de la mejoría). Concretamente, las personas con DCL obtienen beneficios moderados en lenguaje, ansiedad autopercibida y habilidad funcional; y, en menor medida, en otras funciones cognitivas (memoria, función ejecutiva, atención y velocidad), en autopercepción de cambios en la memoria o en los síntomas depresivos. En general, los beneficios conseguidos

mediante la intervención cognitiva son modestos para las actividades de la vida diaria o la calidad de vida (Li *et al*., 2012). A pesar de que la memoria no parece ser la gran beneficiada, sí que es de las pocas funciones que hasta el momento se ha demostrado que mantiene la mejoría alcanzada después de 4 meses de haber finalizado el tratamiento (Huckans *et al*., 2013).

En su conjunto, las aproximaciones más prometedoras parecen ser las intervenciones sobre el estilo de vida y aquellas que no se limitan a mejorar una única función (Huckans *et al*., 2013). Además, se ha considerado que las intervenciones que utilizan ordenador son una buena opción para el entrenamiento cognitivo, y que las intervenciones estructuradas de tipo educativo son la mejor opción para que los pacientes perciban la mejoría. En cuanto a variables tan importantes como el número de sesiones o la duración de éstas, no existen todavía evidencias específicas que orienten la intervención en personas con DCL. De hecho, a la luz de los hallazgos actuales, parece ser incluso contraproducente alargar la duración de las sesiones o incrementar el número de las mismas (Li *et al*., 2012).

Ante la falta de evidencias significativas de la mejor intervención a prescribir en los casos con DCL, se ha propuesto que los ensayos clínicos incluyan no sólo medidas objetivas y subjetivas, sino también medidas del funcionamiento diario del paciente. Además, es necesario que se evalúen los efectos a corto y largo plazo (después de 3 o 6 meses de la intervención) y la capacidad de los sujetos de continuar utilizando las estrategias aprendidas una vez finalizada la intervención. También es muy aconsejable que para poder alcanzar recomendaciones basadas en la evidencia se disponga de la comparación de los resultados con un grupo control que no haya recibido el tratamiento (Huckans *et al*., 2013).

En todo caso, las aproximaciones escogidas se complementarán con la necesaria intervención farmacológica que llevan a cabo otros especialistas, mediante la que se potencian efectos como son la disminución del riesgo cardiovascular, la reducción de los síntomas depresivos o la supresión del hábito de fumar, que también son objetivos de algunas de las aproximaciones citadas.

9.2.3. Enfermedad de Alzheimer

En el futuro es posible que la prevención de la enfermedad de Alzheimer (EA) contemple la adopción de un estilo de vida saludable que incluya una dieta adecuada y la realización de actividad cognitiva y física. Pero hasta que no podamos prevenir totalmente la EA, es absolutamente necesario encontrar la mejor manera de tratarla. No existe consenso sobre el tratamiento óptimo, aunque sí existen propuestas que nos permiten avanzar en la dirección correcta.

Algunas de estas propuestas pueden ser demasiado generales, como es el caso del estudio nacional multicéntrico realizado en Francia en el que se planteaba una intervención basada en un mayor seguimiento, cada 6 meses, del que habitualmente se realiza a los pacientes con EA y sus familias. En este seguimiento se realizaban evaluaciones exhaustivas y se ofrecían pautas estandarizadas según los problemas identificados. El planteamiento no fue suficiente para disminuir el deterioro funcional de las personas con EA leve y moderada que participaron en el estudio.

Otras propuestas utilizan aproximaciones clásicas de la intervención cognitiva: la estimulación cognitiva, el entrenamiento cognitivo y la rehabilitación cognitiva.

Según la revisión de Ballard *et al*. (2011b), la estimulación cognitiva puede ser la mejor aproximación a la EA, aunque cabe tener en cuenta que es muy laboriosa y que por tanto se ha de valorar la rentabilidad o la relación coste-beneficio (en palabras del autor). Un componente de la estimulación cognitiva es la orientación en la realidad, que por sí sola facilita que los pacientes se mantengan entre 1 punto y 1,3 puntos por encima del grupo control en el Examen cognoscitivo minimental *(Minimental state examination,* MMSE). Mediante la estimulación cognitiva se han demostrado beneficios en el rendimiento cognitivo y en la calidad de vida que perduran un año después de haber finalizado el tratamiento (Ballard *et al*., 2011b).

En relación al entrenamiento cognitivo, se ha considerado que las estrategias restaurativas tienen un efecto mayor que las estrategias compensatorias. En un metaanálisis realizado a partir de 17 estudios controlados se sugiere que el entrenamiento cognitivo aporta beneficios cognitivos y funcionales a los enfermos de Alzheimer. Los mayores efectos se han encontrado en aprendizaje, memoria, funciones ejecutivas, actividades de la vida diaria, depresión, y cognición y funcionamiento en general (Lindesay, 2010). De momento, el uso de los populares juegos de entrenamiento cerebral o mental no presenta un beneficio significativo para las personas con EA. De hecho, no se ha demostrado de forma consistente que funcionen en gente de más de 60 años o con alteración cognitiva (Ballard *et al*., 2011b).

La estimulación y el entrenamiento cognitivo, más encaminados a mejorar directamente la función cognitiva, luchan contra el inexorable deterioro cognitivo de la EA para obtener resultados indirectos en la vida real de los pacientes. De antemano, la rehabilitación cognitiva, más encaminada a incidir directamente en las actividades de la vida diaria, parecería una mejor solución. Además, existen evidencias de que la rehabilitación cognitiva también mejora la función cognitiva (especialmente la memoria) y el estado de ánimo en la EA, a pesar de que no sean sus principales objetivos. En el ensayo clínico aleatorizado y multicéntrico publicado de forma más reciente, la aplicación de una rehabilitación cognitiva a pacientes con EA leve durante 12 sesiones y mediante cuatro aproximaciones (ayudas externas de memoria, introducción de rutinas diarias, estructuración del día y

planificación de la actividad, y reminiscencia), mejoró los síntomas depresivos de las mujeres con Alzheimer pero no los síntomas conductuales, ni cognitivos, ni en general el funcionamiento diario de los participantes. Además, al finalizar el tratamiento, los cuidadores del grupo tratado se sentían más "cargados" *(subjective burden)* que los del grupo control. Los resultados del estudio y la consideración de los trabajos previamente realizados lleva a los autores a proponer aspectos para tener en cuenta en futuras intervenciones: realizar tratamientos altamente individualizados, focalizar en un número limitado de necesidades personales relevantes, asegurar el traspaso de las habilidades aprendidas a la vida real, realizar tratamientos suficientemente largos como para que las estrategias adquiridas sean automatizadas, realizar un seguimiento regular o sesiones de refuerzo para que las estrategias adquiridas persistan, y comprobar el resultado con las medidas adecuadas para cada paciente (Kurz *et al*., 2012).

A la luz de los resultados presentados, los tres enfoques de estimulación, entrenamiento y rehabilitación parecen adecuados pero no suficientes. Existen características, posiblemente intrínsecas a todos ellos, que han de ser identificadas para poder presentar unas recomendaciones de intervención no farmacológica para los enfermos de Alzheimer.

Con esta intención, en la revisión sistemática y metaanálisis realizado por Olazarán *et al*. (2010) se concluye que las terapias no farmacológicas emergen como una aproximación útil, versátil y rentable para mejorar el rendimiento y la calidad de vida de los cuidadores y pacientes con EA y trastornos relacionados. En este interesante trabajo, la principal recomendación es que si se utilizan intervenciones con múltiples componentes basadas en la evaluación individual, información, asesoramiento y apoyo a los cuidadores, se demora la necesidad de institucionalización de las personas con EA y trastornos relacionados. Este económico tratamiento puede llegar a disminuir en un 33% la necesidad de institucionalización después de 6-12 meses de intervención. En uno de los estudios revisados, después de 11 años de tratamiento se retrasaba el ingreso en residencias de ancianos hasta 557 días. Ningún otro tratamiento había obtenido hasta el momento tales evidencias de mejora en la calidad de vida y con tan bajo coste de las intervenciones realizadas (Olazarán *et al*., 2010).

En el mismo estudio pero para otros dominios distintos a la institucionalización como son la cognición, las actividades de la vida diaria, la conducta o el estado de ánimo se describe que la magnitud de los efectos conseguidos mediante las intervenciones con múltiples componentes son similares a los obtenidos mediante la terapia farmacológica (ver cuadro 9.4).

Cuadro 9.4. Otros tratamientos no farmacológicos en la enfermedad de Alzheimer y trastornos relacionados (por orden descendente del tamaño del efecto de alto a moderado)

Dominio	*Tipo de tratamiento*	*Sesiones y duración*
Bienestar personal del cuidador	Sesiones grupales de estimulación cognitiva	30-45 min; 2-3 por semana; 8-10 semanas
Calidad de vida del cuidador	Intervención multicomponente para el enfermo y el cuidador, con asesoramiento en el hogar. Visitas al hogar con el cuidador	60 min; De 1 cada 2 semanas a 2 por semana; 5 semanas-6 meses
Conducta	Sesiones grupales de estimulación cognitiva	30-60 min; 3-5 por semana; 4-11 semanas
Conducta	Intervenciones multicomponente para el enfermo, más estimulación cognitiva grupal	90 min; 1-2 por semana; 10-52 semanas
Cognición	Sesiones grupales de entrenamiento cognitivo	45-90 min; 2-7 por semana; 11-25 días
Conducta	Intervenciones conductuales en sesiones individuales o grupales con el cuidador	60-90 min; 1 por semana-1 por mes; 1-26 semanas
Calidad de vida	Intervención multicomponente para el enfermo y el cuidador, con asesoramiento en el hogar. Sesiones individuales con el cuidador	60-90 min; 1-2 por semana; 6 semanas-4 meses

Según la revisión de las terapias no farmacológicas en la EA publicada en 2010, todavía no existen evidencias suficientes para realizar recomendaciones de tratamiento de la EA y trastornos relacionados mediante: la estimulación eléctrica transcutánea, el uso de música, la estimulación mediante el masaje y

tacto, la terapia de recreación, la terapia lumínica, la estimulación multisensorial, los servicios de cuidados temporales y la reminiscencia, entre otros (Olazarán *et al*., 2010).

La terapia de reminiscencia es una de las intervenciones psicosociales más populares empleadas en la demencia. Se introdujo en la década de los 80 y está basada en la evocación y discusión con otras personas o un grupo acerca de las actividades pasadas, sucesos y experiencias, empleando una gran variedad de materiales de apoyo. Este tratamiento asume que la memoria remota permanece intacta hasta las fases más avanzadas de la demencia y puede usarse como una forma de comunicación con el paciente. La terapia de reminiscencia incluye el recuerdo de eventos pasados con el uso de la música, fotografías u otras pistas, con frecuencia preparadas con la ayuda de los cuidadores. Aunque distintos estudios sugieren que esta terapia puede mejorar el humor, bienestar, algunas habilidades cognitivas y la conducta; la revisión de Cochrane más reciente indica que no se puede llegar a una conclusión firme acerca de su eficacia. El número de estudios realizados y su calidad es pobre, con importantes debilidades metodológicas, particularmente en relación al tamaño de la muestra y la heterogeneidad de los pacientes (Cotelli *et al*., 2012).

En relación a otros tratamientos no farmacológicos, existen evidencias iniciales preliminares de que técnicas no invasivas como la Estimulación magnética transcraneal y la Estimulación transcraneal de corriente continua pueden mejorar funciones cognitivas afectadas en pacientes con EA, como la memoria de reconocimiento y el lenguaje.

Por otra parte, existen algunas evidencias que apuntan a las virtudes del ejercicio físico en la prevención y el tratamiento de la EA. Se ha descrito que un ejercicio físico moderado y regular disminuye el riesgo de desarrollar la enfermedad. Una vez diagnosticada la enfermedad, el ejercicio físico ralentiza la atrofia cerebral e influye positivamente en las capacidades cognitivas y los síntomas depresivos presentes en algunos enfermos de Alzheimer. En relación a la cognición, se han descrito principalmente los efectos en las tareas de memoria y funciones ejecutivas, especialmente si el ejercicio se realizaba tres veces a la semana (Knöchel *et al*., 2012). A pesar de las diversas evidencias, no existe todavía un consenso en relación a qué parámetros (tipo de ejercicio, frecuencia, intensidad o duración) ha de tener el ejercicio físico que se prescriba a los enfermos de Alzheimer, ni qué características han de tener estos enfermos para beneficiarse del esfuerzo.

Por último, el uso de la tecnología (dispositivos de seguridad, seguimiento de los movimientos del paciente, alerta en el uso de medicamentos, comunicación de las emergencias...) en el tratamiento de la EA permite dar una mejor cobertura a la intervención, dado que facilita un tratamiento más prolongado y accesible.

Existen algunos datos de los beneficios de la tecnología en el recuerdo de citas y de tareas o rutas, el incremento de las interacciones sociales y el seguimiento de la medicación. Asimismo, los cuidadores dicen tener más tiempo libre y estar más tranquilos. En su conjunto, la tecnología parece repercutir en la función cognitiva y la calidad de vida de enfermos y cuidadores, y existen evidencias de su potencial utilidad clínica (Ballard *et al*., 2011b). A pesar del creciente interés, estas conclusiones se extrapolan de estudios mayoritariamente observacionales, por lo que todavía el uso de la tecnología en la EA no es una recomendación basada en la evidencia.

9.2.4. Enfermedad de Parkinson

La investigación actual en el tratamiento no farmacológico de la disfunción cognitiva y la demencia en la enfermedad de Parkinson (EP) es más limitada en cantidad y calidad que la realizada en el envejecimiento normal y en la EA. En 2013 se ha publicado un trabajo colaborativo internacional que revisa de forma sistemática la eficacia de las intervenciones no farmacológicas y no invasivas realizadas a enfermos de Parkinson sin y con deterioro cognitivo. De todos los estudios revisados, sólo uno cumple el criterio de ser un ensayo controlado aleatorio con bajo riesgo de sesgo (criterio necesario para poder extrapolar recomendaciones según el *National Institute for Health and Care Excellence* [NICE]). En el citado ensayo se demostró que el entrenamiento cognitivo en diversas funciones realizado en tres sesiones de 45 minutos a la semana y aproximadamente durante un mes fue efectivo para mejorar la atención, la velocidad de procesamiento de la información, la memoria, las funciones visoespaciales y visoconstructivas y las funciones ejecutivas (inhibición/capacidad de cambio, fluidez verbal semántica, planificación y resolución de problemas) de los enfermos de Parkinson. No se observaron efectos en las medidas generales de cognición como el MMSE o el *Addenbrooke's cognitive examination*. Cabe tener en cuenta que hasta el momento es el único ensayo de estas características publicado, y se realizó con pocos sujetos y sin seguimiento de éstos a largo plazo (Hindle *et al*., 2013).

Si se consideran los otros hallazgos revisados por Hindle *et al*. (2013), se comprueba que existen otras evidencias menos potentes pero que también señalan la influencia del entrenamiento cognitivo en el rendimiento neuropsicológico de los enfermos de Parkinson. A pesar de ello, todavía no se han concretado datos específicos de las características que ha de tener el entrenamiento cognitivo efectivo. Y estos datos son aún menos concretos, si no inexistentes, para aquellos enfermos de Parkinson que han desarrollado demencia. También conviene aclarar

que el uso de juegos tan populares como la Wii para el entrenamiento cognitivo en la EP de momento no muestra suficiente apoyo científico.

Además del entrenamiento cognitivo, el ejercicio físico parece mejorar el rendimiento en funciones ejecutivas de las personas con EP. Pero, de nuevo, todavía no se ha establecido el tipo y cantidad de ejercicio requerido, ni se han separado los efectos que puede tener el ejercicio en soledad de aquelos que conlleva la compañía (Hindle *et al*., 2013). De todas formas, cabe esperar que en breve se concretarán los beneficios dado que hay datos que apoyan que el ejercicio regular en la mediana edad reduce el riesgo de padecer la enfermedad, mejora aspectos físicos (como la fuerza, el equilibrio y la velocidad de la marcha) y en general produce beneficios en los modelos animales de parkinsonismo, además de los ya descritos en humanos sanos y otras enfermedades. Así pues, ya no se apoya la idea que imperaba hace unos años según la cual el ejercicio físico no era una estrategia de rehabilitación recomendada para personas con diagnóstico de EP o que incluso podía empeorar la enfermedad.

A la espera de datos concretos de cómo ha de ser el entrenamiento cognitivo y el ejercicio físico que deba realizarse, algunos estudios sugieren que la mejor propuesta es la de las terapias no farmacológicas combinadas. El uso combinado de entrenamiento cognitivo, entrenamiento en las actividades de la vida diaria y entrenamiento psicomotor (por ejemplo, con marcha nórdica) conlleva mejores resultados cognitivos globales o incluso en la calidad de vida de los pacientes con EP que la realización de intervenciones con menos componentes. De nuevo, estos resultados son preliminares, dado que se corresponden principalmente a un estudio con seguimiento a 6 meses pero sin grupo control (Hindle *et al*., 2013).

Mediante el uso de técnicas de estimulación cerebral no invasivas como la Estimulación transcraneal de corriente directa o la Estimulación magnética repetitiva transcraneal se han conseguido cambios en algunas funciones ejecutivas y disminución de los síntomas depresivos de pacientes con EP. Pero estos resultados han de ser tomados con cautela dado que hasta el momento el seguimiento más largo realizado ha sido de 8 semanas después de finalizada la estimulación (Hindle *et al*., 2013).

En relación a otros síntomas habituales en la EP, como son la depresión y la ansiedad, se han llevado a cabo distintos tipos de intervenciones psicológicas como la terapia cognitivo-conductual, los grupos de psicodrama, la terapia educativa, la terapia conductual, y los programas de rehabilitación multidisciplinarios. Hasta el momento, la más estudiada ha sido la terapia cognitivo-conductual que ha demostrado potencial en la mejora de los síntomas de depresión y ansiedad de los enfermos de Parkinson. De nuevo, los estudios son escasos, no controlan el efecto que el grupo puede tener por sí solo en este tipo de síntomas, ni tampoco la

terapia farmacológica concomitante. Por otra parte, y a pesar de su potencial, en ninguna de estas intervenciones psicológicas se ha podido demostrar el mantenimiento de la mejoría en el estado de ánimo y ansiedad una vez finalizado el tratamiento. Quizás se trate de empezar antes o de acompañar al paciente durante más tiempo, dado que en una enfermedad degenerativa lo que ocurre en un determinado momento puede ser muy distinto de lo que sucederá unos meses más tarde (Yang *et al*., 2012).

9.2.5. Esclerosis múltiple

La esclerosis múltiple (EM) es otra de las enfermedades neurodegenerativas que ha recibido especial atención, posiblemente por su frecuencia y por la presencia de deterioro cognitivo a edades tempranas. Si antes de desarrollar EM se es una persona activa en las actividades de ocio (lectura, puzles, creación artística, interpretación musical…) el deterioro cognitivo es más resistente a la atrofia cerebral subyacente. Como para otras enfermedades, la riqueza intelectual parece tener un efecto protector.

Una vez la enfermedad se manifiesta surge la duda de la eficacia que puede tener la rehabilitación neuropsicológica en el deterioro de la memoria, la pérdida de eficiencia en el procesamiento de la información (memoria de trabajo y velocidad de procesamiento de la información) y las disfunciones ejecutivas, que acompañan a los pacientes con EM.

En 2011 se publicó una revisión Cochrane en la que se incluyeron los ensayos controlados aleatorizados o casi aleatorizados en pacientes con EM que habían recibido rehabilitación neuropsicológica. En todos los estudios incluidos en la revisión se comparaba la eficacia de la técnica realizada con la de otra técnica control o con el rendimiento de un grupo que no recibía tratamiento. En esta interesante revisión se demostró que el entrenamiento cognitivo (que en los estudios analizados se había llevado a cabo mediante técnicas informatizadas como el RehaCom, el CogniFit o el BrainStim) producía efectos positivos en el *span* de memoria, la memoria de trabajo y la memoria visual inmediata. Sin embargo, este entrenamiento no presentaba efectos significativos en atención, memoria inmediata verbal, memoria demorada, funciones ejecutivas y verbales, así como en la depresión, calidad de vida o fatiga. Tampoco se pudo demostrar el mantenimiento de los efectos a largo plazo. Cierto es que los estudios analizados eran muy heterogéneos en cuanto a la gravedad de los pacientes que incluían y las características de las intervenciones (el número de sesiones variaba de 8 a 36, el tiempo de tratamiento variaba de 4 semanas a 4 meses y la frecuencia de las sesiones era de

1 a 5 veces por semana). Quizás esta heterogeneidad impidió que los análisis conjuntos mostraran la eficacia de la rehabilitación en otras funciones distintas a la memoria. De momento, para los clínicos que trabajen con pacientes afectados por EM puede ser interesante fijarse en los estudios individuales revisados por Rosti-Otajärvi y Hämäläinen (2011). Y para aquellos que quieran y puedan contribuir a dilucidar cómo ha de ser la mejor rehabilitación neuropsicológica en la EM, los mismos autores aportan recomendaciones para futuros estudios.

Además de usar métodos informatizados para mejorar el rendimiento en aprendizaje y memoria en la EM, previamente ya se habían recomendado otros métodos de rehabilitación más clásicos, como son: la *Story memory technique* (mediante la que se enseña a los pacientes a facilitar el aprendizaje utilizando el contexto y la imaginación) y la estrategia de *self-generation* (basada en el hecho de que el recuerdo es superior si los estímulos son generados por uno mismo que si son generados por otros) (Rosti-Otajärvi y Hämäläinen, 2011).

A la luz de los hallazgos presentados y a la espera de poder concretar las características exactas de la mejor rehabilitación para conseguir la mejoría en memoria, se diría que la rehabilitación neuropsicológica ha demostrado ser eficaz en este dominio cognitivo.

Curiosamente, en 2012 se publica una revisión Cochrane con criterios más restrictivos que la anterior, en la que, por ejemplo, únicamente se incluyen aquellos estudios que utilizan técnicas específicas para la rehabilitación de la memoria. Así, los estudios incluidos utilizan técnicas que pretenden modificar el rendimiento en memoria mediante la práctica continuada, el uso de ayudas internas y/o externas, o enseñando estrategias a los pacientes para sobrellevar sus problemas de memoria. Según esta revisión, no existen suficientes evidencias para demostrar que los pacientes con EM que se someten a la rehabilitación de la memoria presentan un mejor rendimiento en memoria o mejores habilidades funcionales en su desarrollo diario, que los pacientes que no se someten al tratamiento o son tratados con placebo (Das Nair *et al*., 2012). Llegados a este punto, cabría considerar que posiblemente no se trate de que las técnicas de rehabilitación de la memoria no funcionen, sino que los estudios seleccionados no son suficientes o lo suficientemente robustos como para demostrarlo.

La urgencia en encontrar tratamientos adecuados para paliar el deterioro cognitivo en la EM ha derivado en que diversos grupos de investigación trabajen rápido y en paralelo llegando a conclusiones aparentemente contradictorias pero que pueden ser internamente complementarias.

En este rápido y prometedor desarrollo de la investigación en rehabilitación neuropsicológica son de especial interés los novedosos estudios que empiezan a demostrar cambios compensatorios en el funcionamiento prefrontal y del córtex

cingulado en los pacientes con EM que han recibido rehabilitación (independientemente de la función rehabilitada).

Hasta el momento, la mayoría de revisiones realizadas no plasman la existencia de métodos de rehabilitación neuropsicológicos eficaces para el rendimiento cognitivo general, la disfunción ejecutiva o el enlentecimiento en la velocidad de procesamiento de la información tan presente en la EM (Rosti-Otajärvi y Hämäläinen, 2011).

Quizás no sea la rehabilitación neuropsicológica por sí sola, sino una intervención multicomponente (que incluya ejercicio físico) la que permita una mejoría más generalizada. En relación al ejercicio físico es difícil decir cuál es el tipo de ejercicio ideal para las personas con EM. A pesar de que las características concretas no se conocen, existen evidencias de los efectos positivos del ejercicio físico en la movilidad, la participación, la fatiga y la calidad de vida de los afectados que lo practican. También se ha relacionado su práctica con la reducción de la atrofia cerebral. El efecto del ejercicio aeróbico en el rendimiento cognitivo ha sido menos estudiado, aunque parece que mejora una de las funciones más afectadas en los pacientes con EM, la velocidad de procesamiento de la información.

En relación con otro síntoma presente, los trastornos del estado de ánimo, existen algunas evidencias a favor del uso de las aproximaciones cognitivo-conductuales en el tratamiento de los síntomas depresivos y en la mejor adaptación y asimilación de la enfermedad. En estudios controlados aleatorizados, el recibir no sólo la atención habitual sino también terapia cognitivo-conductual, incluso por teléfono, reducía la depresión e incrementaba el afecto positivo de las personas con EM mejorando su calidad de vida. Parece ser que no existe una clara diferencia entre los beneficios obtenidos por la psicoterapia y los alcanzados mediante el tratamiento farmacológico, aunque cabe tener en cuenta los efectos secundarios de este último.

Por último, comentar que se ha descrito disminución de la calidad de vida en pacientes con EM en los que se había realizado la exploración neuropsicológica pero no se había proseguido con la consiguiente intervención neuropsicológica. Por tanto, en una enfermedad neurodegenerativa que afecta a personas jóvenes en pleno desarrollo vital es de especial relevancia que la exploración neuropsicológica sea la base de la intervención cognitiva que, por supuesto, estará basada en la evidencia.

Bibliografía

Con el propósito de poner en práctica unos principios ecológicos, económicos y prácticos, el listado completo y actualizado de las fuentes bibliográficas empleadas por las autoras en este libro se encuentra disponible en la página web de la editorial: **www.editorial.sintesis.com**.

Las personas interesadas se lo pueden descargar y utilizar como más les convenga: conservar, imprimir, utilizar en sus trabajos, etc.

Albert, M. S.; DeKosky, S. T.; Dickson, D.; Dubois, B.; Feldman, H. H.; Fox, N. C.; Gamst, A.; Holtzman, D. M.; Jagust, W. J.; Petersen, R. C.; Snyder, P. J.; Carrillo, M. C.; Thies, B., y Phelps, C. H. (2011): "The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease". *Alzheimer's & dementia*, 7: 270-279.

Armstrong, M. J.; Litvan, I.; Lang, A. E.; Bak, T. H.; Bhatia, K. P.; Borroni, B.; Boxer, A. L.; Dickson, D. W.; Grossman, M.; Hallett, M.; Josephs, K. A.; Kertesz, A.; Lee, S. E.; Miller, B. L.; Reich, S. G.; Riley, D. E.; Tolosa, E.; Tröster, A. I.; Vidailhet, M., y Weiner, W. J. (2013): "Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration". *Neurology*, 80: 496-503.

Ballard, C.; Gauthier, S.; Corbett, A.; Brayne, C.; Aarsland, D., y Jones E. (2011a): "Alzheimer's disease". *Lancet Neurology*, 377: 1019-1031.

Bartrés-Faz, D., y Arenaza-Urquijo, E. M. (2011): "Structural and functional imaging correlates of cognitive and brain reserve hypotheses in healthy and pathological aging". *Brain topography*, 24: 340-357.

Benedict, R. H. B., y Zivadinov, R. (2011): "Risk factors for and management of cognitive dysfunction in multiple sclerosis". *Nature reviews Neurology*, 7: 332-342.

Caballol, N.; Martí, M. J., y Tolosa, E. (2007): "Cognitive dysfunction and dementia in Parkinson disease". *Movement disorders*, 22: S358-S366.

Cerami, C.; Scarpini, E.; Cappa, S. F., y Galimberti, D. (2012): "Frontotemporal lobar degeneration: current knowledge and future challenges". *Journal of Neurology*, 259: 2278-2286.

Chiaravalloti, N. D., y DeLuca, J. (2008): "Cognitive impairment in multiple sclerosis". *Lancet Neurology*, 7: 1139-1151.

Drag, L. L., y Bieliauskas, L. A. (2010): "Contemporary review 2009: cognitive aging". *Journal of geriatric Psychiatry and Neurology*, 23: 75-93.

Emre, M.; Aarsland, D.; Brown, R.; Burn, D. J.; Duyckaerts, C.; Mizuno, Y.; Broe, G. A.; Cummings, J.; Dickson, D. W.; Gauthier, S.; Goldman, J.; Goetz, C.; Korczyn, A.; Lees, A.; Levy, R.; Litvan, I.; McKeith, I.; Olanow, W.; Poewe, W.; Quinn, N.; Sampaio, C.; Tolosa, E., y Dubois, B. (2007): "Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease". *Movement disorders*, 22: 1689-1707.

Filippi, M., y Agosta, F. (2011): "Structural and functional network connectivity breakdown in Alzheimer's disease studied with magnetic resonance imaging techniques". *Journal of Alzheimer's disease*, 24: 455-474.

Filippi, M., y Roca, M. A. (2011): "MR Imaging of multiple sclerosis". *Radiology*, 259: 659-681.

Gorelick, P. B.; Scuteri, A.; Black, S. E.; Decarli, C.; Greenberg, S. M.; Iadecola, C.; Launer, L. J.; Laurent, S.; Lopez, O. L.; Nyenhuis, D.; Petersen, R. C.; Schneider, J. A.; Tzourio, C.; Arnett, D. K.; Bennett, D. A.; Chui, H. C.; Higashida, R. T.; Lindquist, R.; Nilsson, P. M.; Roman, G. C.; Sellke, F. W.; Seshadri, S., y American Heart Association Stroke Council, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. (2011): "Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association". *Stroke*, 42: 2672-2713.

Hachinski, V.; Iadecola, C.; Petersen, R. C.; Breteler, M. M.; Nyenhuis, D. L.; Black, S. E.; Powers, W. J.; DeCarli, C.; Merino, J. G.; Kalaria, R. N.; Vinters, H. V.; Holtzman, D. M.; Rosenberg, G. A.; Wallin, A.; Dichgans, M.; Marler, J. R., y Leblanc, G. G. (2006): "National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization standards". *Stroke*, 37: 2220-2241.

Harciarek, M., y Kertesz, A. (2011): "Primary progressive aphasias and their contribution to the contemporary knowledge about the brain-language relationship". *Neuropsychology review*, 21: 271-287.

Hindle, J. V.; Petrelli, A.; Clare, L., y Kalbe, E. (2013): "Nonpharmacological enhancement of cognitive function in Parkinson's disease: a systematic review". *Movement disorders*. doi: 10.1002/mds.25377.

Huckans, M.; Hutson, L.; Twamley, E.; Jak, A.; Kaye, J., y Storzbach, D. (2013): "Efficacy of Cognitive rehabilitation therapies for mild cognitive impairment (MCI) in older adults: working toward a theoretical model and evidence-based interventions". *Neuropsychology review*, 23: 63-80.

Jack, C. R. Jr. (2011): "Alliance for Aging Research AD Biomarkers Work Group: structural MRI". *Neurobiology of aging*, 32: S48-S57.

Jack, C. R. Jr. (2012): "Alzheimer disease: new concepts on its neurobiology and the clinical role imaging will play". *Radiology,* 263: 344-361.

Jack, C. R.; Knopman, D. S.; Weigand, S. D.; Wiste, H. J.; Vemuri, P.; Lowe, V.; Kantarci, K.; Gunter, J. L.; Senjem, M. L.; Ivnik, R. J.; Roberts, R. O.; Rocca, W. A.; Boeve, B. F., y Petersen, R. C. (2012): "An operational approach to National Institute on Aging-Alzheimer's Association criteria for preclinical Alzheimer disease". *Annals of Neurology*, 71: 765-775.

Kawai, Y.; Suenaga, M.; Watanabe, H., y Sobue, G. (2009): "Cognitive impairment in spinocerebellar degeneration". *European Neurology*, 61: 257-268.

Kehagia, A. A.; Barker, R. A., y Robbins, T. W. (2010): "Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease". *Lancet Neurology*, 9: 1200-1213.

Kiernan, M. C.; Vucic, S.; Cheah, B. C.; Turner, M. R.; Eisen, A.; Hardiman, O.; Burrell, J. R., y Zoing, M. C. (2011): "Amyotrophic lateral sclerosis". *Lancet*, 377: 942-955.

Masdeu, J. C.; Kreisl, W. C., y Berman, K. F. (2012): "The neurobiology of Alzheimer disease defined by neuroimaging". *Current opinion in Neurology*, 25: 410-420.

McKeith, I. (2007): "Dementia with Lewy bodies". *Handbook of clinical Neurology*, 84: 531-548.

McKhann, G. M; Knopman, D. S.; Chertkowe, H.; Hyman, B. T.; Jack, C. R. Jr.; Kawash, C. H.; Klunk, W. E.; Koroshetz, W. J.; Manly, J. J.; Mayeux, R.; Mohs, R. C.; Morris, J. C.; Rossor, M. N.; Scheltens, P.; Carrillo, M. C.; Thies, B.; Weintraub, S., y Phelps, C. H. (2011): "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". *Alzheimer's & dementia*, 7: 263-269.

O'Brien, J. T.; Erkinjuntti, T.; Reisberg, B.; Roman, G.; Sawada, T.; Pantoni, L.; Bowler, J. V.; Ballard, C.; DeCarli, C.; Gorelick, P. B.; Rockwood, K.; Burns, A.; Gauthier, S., y DeKosky, S. T. (2003): "Vascular cognitive impairment". *Lancet Neurology*, 2: 89-98.

Olazarán, J.; Reisberg, B.; Clare, L.; Cruz, I.; Peña-Casanova, J.; Del Ser, T.; Woods, B.; Beck, C.; Auer, S.; Lai, C.; Spector, A.; Fazio, S.; Bond, J.; Kivipelto, M.; Brodaty, H.; Rojo, J. M.; Collins, H.; Teri, L.; Mittelman, M.; Orrell, M.; Feldman, H. H., y Muñiz, R. (2010): "Nonpharmacological therapies in Alzheimer's disease: a systematic review of efficacy". *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 30: 161-178.

Paulsen, J. S. (2011): "Cognitive impairment in Huntington disease: diagnosis and treatment". *Current Neurology and Neuroscience reports*, 11: 474-483.

Petersen, R. C. (2011): "Mild Cognitive Impairment". *New England journal of Medicine*; 364: 2227-2234.

Ramagopalan, S. V.; Dobson, R.; Meier, U. C., y Giovannoni, G. (2010): "Multiple sclerosis: risk factors, prodromes, and potential causal pathways". *Lancet Neurology*, 9: 727-739.

Rascovsky, K.; Hodges, J. R.; Knopman, D.; Mendez, M. F.; Kramer, J. H.; Neuhaus, J.; Van Swieten, J. C.; Seelaar, H.; Dopper, E. G.; Onyike, C. U.; Hillis, A. E.; Josephs, K. A.; Boeve, B. F.; Kertesz, A.; Seeley, W. W.; Rankin, K. P.; Johnson, J. K.; Gorno-Tempini, M. L.; Rosen, H.; Prioleau-Latham, C. E.; Lee, A.; Kipps, C. M.; Lillo, P.; Piguet, O.; Rohrer, J. D.; Rossor, M. N.; Warren, J. D.; Fox, N. C.; Galasko, D.; Salmon, D. P.; Black, S. E.; Mesulam, M.; Weintraub, S.; Dickerson, B. C.; Diehl-Schmid, J.; Pasquier, F.; Deramecourt, V.; Lebert, F.; Pijnenburg, Y.; Chow, T. W.; Manes, F.; Grafman, J.; Cappa, S. F.; Freedman, M.; Grossman, M., y Miller, B. L. (2011): "Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia". *Brain*, 134: 2456-2477.

Redjak, K.; Jackson, S., y Giovannoni, G. (2010): "Multiple sclerosis: a practical overview for clinicians". *British medical bulletin*, 95: 79-104.

Reijnders, J.; Van Heugten, C., y van Boxtel, M. (2013): "Cognitive interventions in healthy older adults and people with mild cognitive impairment: a systematic review". *Ageing research reviews*, 12: 263-275.

Respondek, G.; Roeber, S.; Kretzschmar, H.; Troakes, C.; Al-Sarraj, S.; Gelpi, E.; Gaig, C.; Chiu, W. Z.; van Swieten, J. C.; Oertel, W. H., y Höglinger, G. U. (2013): "Accuracy of the National Institute for Neurological Disorders and Stroke/Society for Progressive Supranuclear Palsy and neuroprotection and natural history in Parkinson plus syndromes criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy". *Movement disorders*, 28: 504-509.

Ross, C. A., y Tabrizi, S. J. (2011): "Huntington's disease: from molecular pathogenesis to clinical treatment". *Lancet Neurology*, 10: 83-98.

Rosti-Otajärvi, E. M., y Hämäläinen, P. I. (2011): "Neuropsychological rehabilitation for multiple sclerosis". *Cochrane database of systematic reviews*, 9: CD009131.

Sahathevan, R.; Brodtmann, A., y Donnan, G. A. (2012): "Dementia, stroke, and vascular risk factors; a review". *International journal of stroke*, 7: 61-73.

Seelaar, H.; Rohrer, J. D.; Pijnenburg, Y. A.; Fox, N. C., y Van Swieten, J. C. (2011): "Clinical, genetic and pathological heterogeneity of frontotemporal dementia: a review". *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 82: 476-486.

Selnes, O. A., y Vinters, H. V. (2006): "Vascular cognitive impairment". *Nature clinical practice Neurology*, 2: 538-547.

Shoulson, I., y Young, A. B. (2011): "Milestones in Huntington disease". *Movement disorders*, 26: 1127-1133.

Snowden, M.; Steinman, L.; Mochan, K.; Grodstein, F.; Prohaska, T. R.; Thurman, D. J.; Brown, D. R.; Laditka, J. N.; Soares, J.; Zweiback, D. J.; Little, D., y Anderson, L. A. (2011): "Effect of exercise on cognitive performance in community-dwelling older adults: review of intervention trials and recommendations for public health practice and research". *Journal of the American Geriatrics Society*, 59: 704-716.

Thal, D. R.; Grinberg, L. T., y Attems, J. (2012): "Vascular dementia: different forms of vessel disorders contribute to the development of dementia in the elderly brain". *Experimental Gerontology*, 47: 816-824.

Tröster, A. I. (2008): "Neuropsychological characteristics of dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia: differentiation, early detection, and implications for 'mild cognitive impairment' and biomarkers". *Neuropsychology review*, 18: 103-119.

Tsermentseli, S.; Leigh, P. N., y Goldstein, L. H. (2012): "The anatomy of cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis: more than frontal lobe dysfunction". *Cortex*, 48: 166-182.

Wenning, G. K.; Geser, F.; Krismer, F.; Seppi, K.; Duerr, S.; Boesch, S.; Köllensperger, M.; Goebel, G.; Pfeiffer, K. P.; Barone, P.; Pellecchia, M. T.; Quinn, N. P.; Koukouni, V.; Fowler, C. J.; Schrag, A.; Mathias, C. J.; Giladi, N.; Gurevich, T.; Dupont, E.; Ostergaard, K.; Nilsson, C. F.; Widner, H.; Oertel, W.; Eggert, K. M.; Albanese, A.; Del Sorbo, F.; Tolosa, E.; Cardozo, A.; Deuschl, G.; Hellriegel, H.; Klockgether, T.; Dodel, R.; Sampaio, C.; Coelho, M.; Djaldetti, R.; Melamed, E.; Gasser, T.; Kamm, C.; Meco, G.; Colosimo, C.; Rascol, O.; Meissner, W. G.; Tison, F.; Poewe, W., y European Multiple System Atrophy Study Group. (2013): "The natural history of multiple system atrophy: a prospective European cohort study". *Lancet Neurology*, 12: 264-274.

Wenning, G. K.; Litvan, I., y Tolosa, E. (2011): "Milestones in atypical and secondary Parkinsonisms". *Movement Disorders*, 26: 1083-1095.

Williams, D. R., y Lees, A. J. (2009): "Progressive supranuclear palsy: clinicopathological concepts and diagnostic challenges". *Lancet Neurology*, 8.

booksmedicos.org