

# TEMA 5 (Neurología): Demencias

Concepto, epidemiología, clasificación,  
manifestaciones clínicas y diagnóstico  
diferencial. Tratamiento.

Dr. Antonio del Olmo

[aolmor@comv.es](mailto:aolmor@comv.es)

Hospital Universitario “Dr. Peset”

# Esquema de la clase

1. Concepto de demencia
2. Epidemiología
3. Clasificación
4. Manifestaciones clínicas:
  - Enfermedad de Alzheimer
  - Otras demencias
5. Diagnóstico
6. Tratamiento

# 1. Concepto de demencia

# Concepto de demencia

- La demencia es un síndrome clínico de carácter orgánico caracterizado por:
  - un deterioro global de las facultades intelectuales o mentales,
  - con preservación del nivel de conciencia
  - varios meses de evolución.
  - ocasiona incapacitación funcional del individuo respecto de su medio social o laboral.

# CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE DEMENCIA: DSM-IV

- A. Desarrollo de déficits cognitivos múltiples que se manifiestan por:
- A.1 Alteración de la memoria (alteración de la capacidad de aprender nueva información o recordar información previamente aprendida).
  - A.2 Una o más de las siguientes alteraciones cognitivas:
    - Afasia,
    - Apraxia,
    - Agnosia,
    - Alteración de la función ejecutiva (capacidad para el pensamiento abstracto y para planificar, iniciar, secuenciar, monitorizar y detener un comportamiento complejo).
- B. Los defectos cognitivos de los criterios A1 y A2 han de ser lo suficientemente graves como para provocar un deterioro significativo de la actividad social o laboral y representan un déficit respecto al nivel previo de actividad.
- C. No se diagnostica demencia si estos síntomas se presentan exclusivamente durante un delirio (síndrome confusional agudo).

# CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE DEMENCIA: CIE-10

1. Deterioro de memoria.
  - Alteración de la capacidad de registrar, almacenar y recuperar información nueva.
  - Pérdida de contenidos mnésicos relativos a la familia o al pasado.
2. Deterioro del pensamiento y del razonamiento.  
Reducción en el flujo de ideas.  
Deterioro en el proceso de almacenar información:
  - Dificultad para prestar atención a más de un estímulo a la vez.
  - Dificultad para cambiar el foco de atención.
3. Interferencia en la actividad cotidiana.
4. Conciencia clara. Posibilidad de la superposición delirio/demencia.
5. Síntomas presentes al menos durante seis meses.

**NOTA:** tanto el deterioro de memoria como de pensamiento y razonamiento deben mostrarse en exploración neuropsicológica y ser testimoniados por un informador.

# Concepto nuclear de demencia

1. **Carácter adquirido:** diferencia las demencias de procesos congénitos como el retraso mental u oligofrenia.
2. **Causa orgánica:** diferencia la demencia de los trastornos psiquiátricos capaces de provocar afectación funcional y de la simulación.
3. **Ausencia de afectación de conciencia:** diferencia las demencias del síndrome confusional agudo (delirio).
4. **Deterioro de múltiples funciones superiores:** distingue la demencia de los procesos que provocan afectación de funciones superiores aisladas.
5. **Incapacidad funcional:** es un concepto básico revitalizado en los últimos tiempos. No es demencia lo que no ocasiona incapacitación funcional del individuo respecto de su medio social o laboral.

# Características frecuentes

1. **Carácter progresivo:** (aunque existen causas de demencia que no lo poseen: demencia postraumática).
2. **Irreversibilidad:** algunas demencias son reversibles una vez tratadas las causas que las determinan.
3. **Senilidad:** aunque mucho más frecuente en edades avanzadas, la demencia puede aparecer a cualquier edad.

# El deterioro cognitivo leve



```
graph LR; A[Normalidad Cognitiva] --> B[Detrioro Cognitivo Leve]; B --> C[Demencia];
```

**NORMALIDAD  
COGNITIVA**

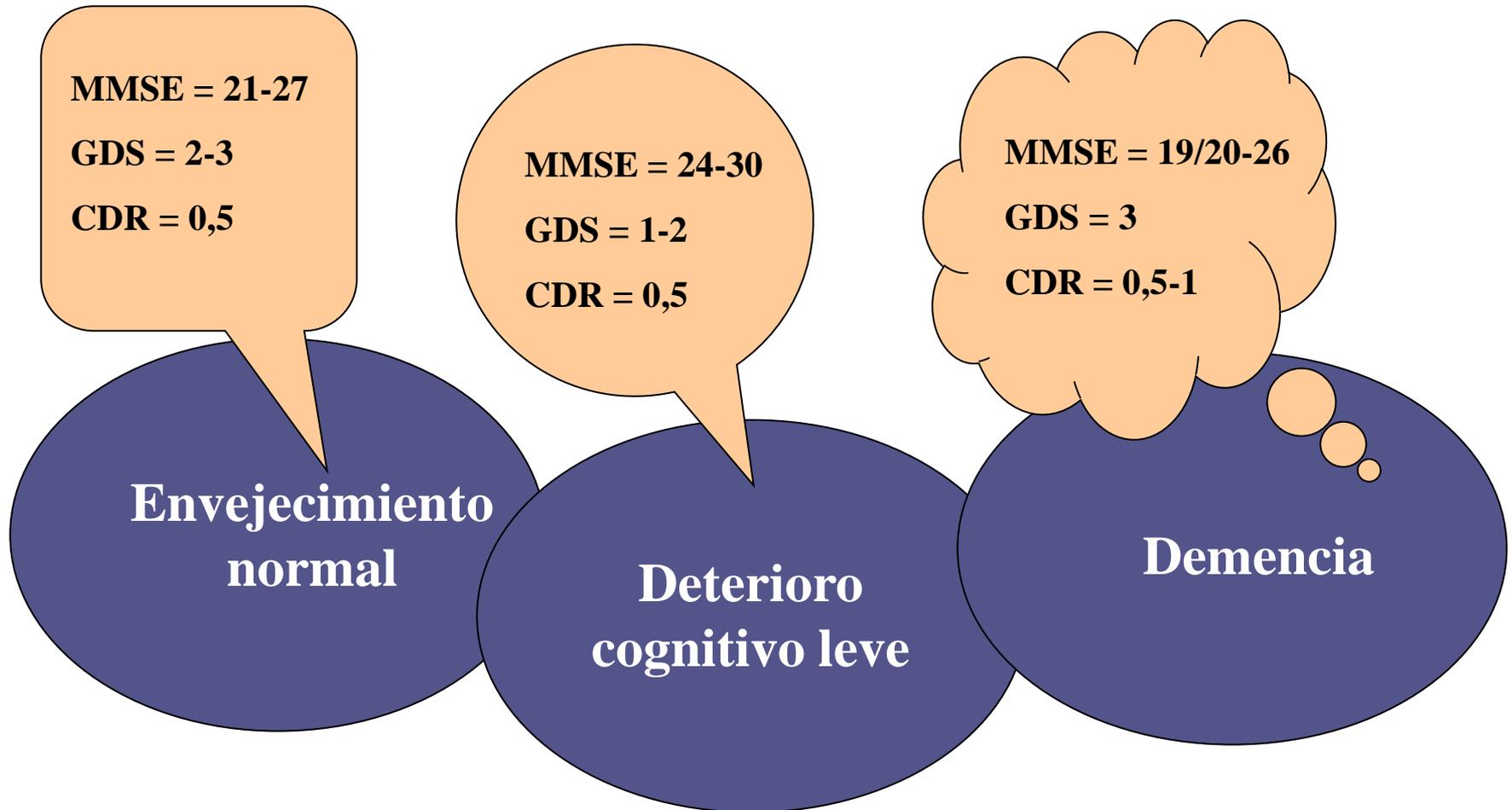
**DETERIORO  
COGNITIVO  
LEVE**

**DEMENCIA**

## **CRITERIOS O NORMAS PARA PODER AFIRMAR QUE UNA PERSONA PRESENTA DETERIORO COGNITIVO LEVE AMNÉSICO**

1. Que se queje de pérdida de memoria y que alguien que le conoce bien lo corrobore.
2. Que en los tests apropiados de memoria obtenga una puntuación anormal con respecto a su edad y nivel de escolarización.
3. Que su función cognitiva general sea normal.
4. Que se desenvuelva normalmente en las actividades de la vida diaria.
5. Que, desde luego, no pueda ser clasificada como demente (tabla anterior).

# Escalas cognitivas y clínico evolutivas que permiten objetivar los déficit en cada una de las situaciones



**MMSE: Minimental State Examination, Folstein 1975. GDS: Global Deterioration Scale, Reisberg 1982.**

**CDR: Clinical Dementia Rating, Hugues 1982. FUENTE: MERCÉ BOADA**

## 2. Epidemiología

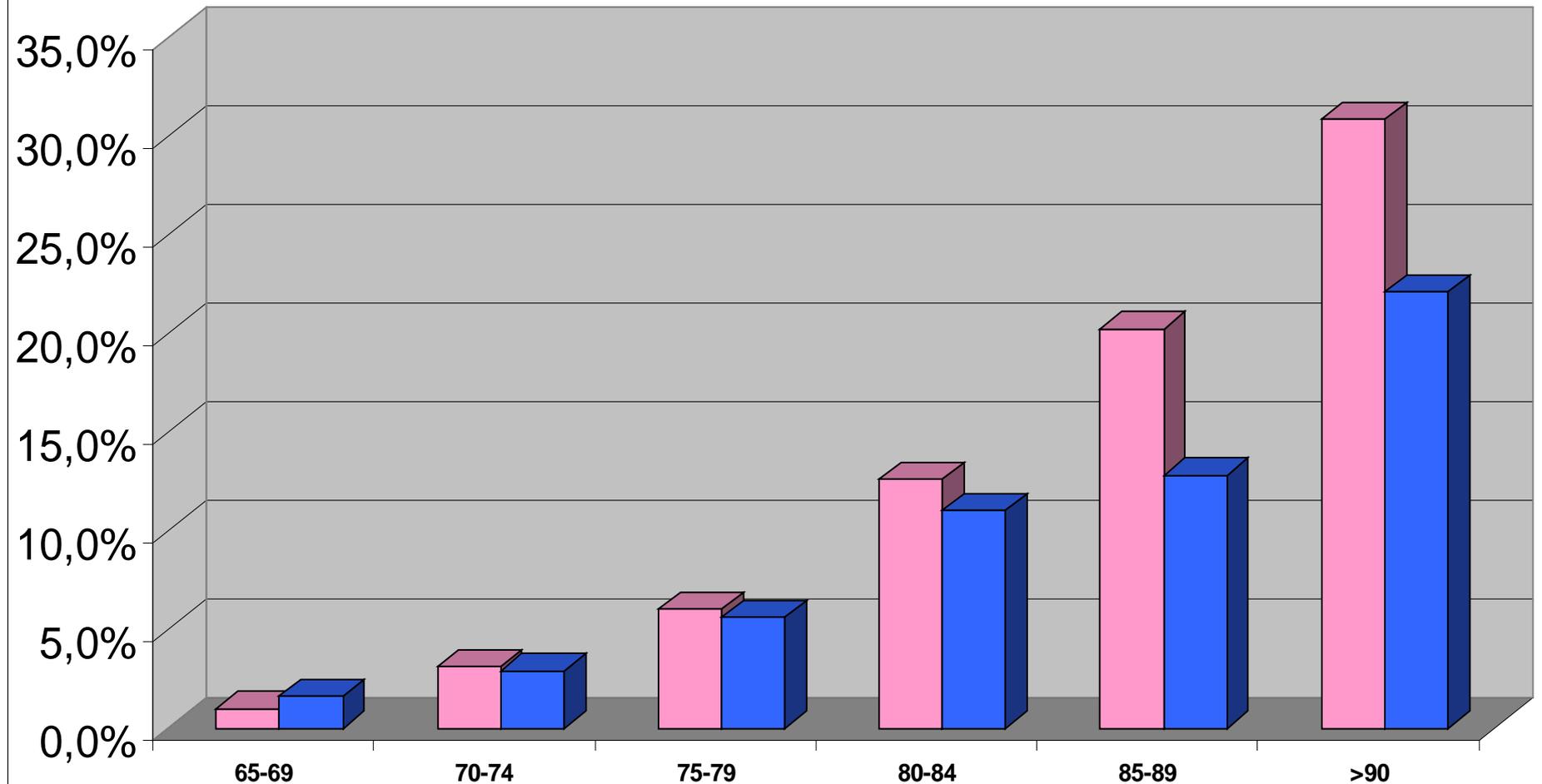
# ¿Por qué están de moda?

- Es uno de los problemas sociosanitarios más relevantes para las sociedades industrializadas debido a las repercusiones sociales y económicas que comporta.
- Elevada prevalencia de este proceso se debe sobretodo:
  - al envejecimiento de la población,
  - al incremento de la esperanza de vida,
  - a la disminución de la mortalidad.
- Es la primera causa de incapacidad para las personas mayores y un obstáculo en el logro del llamado “envejecimiento satisfactorio”

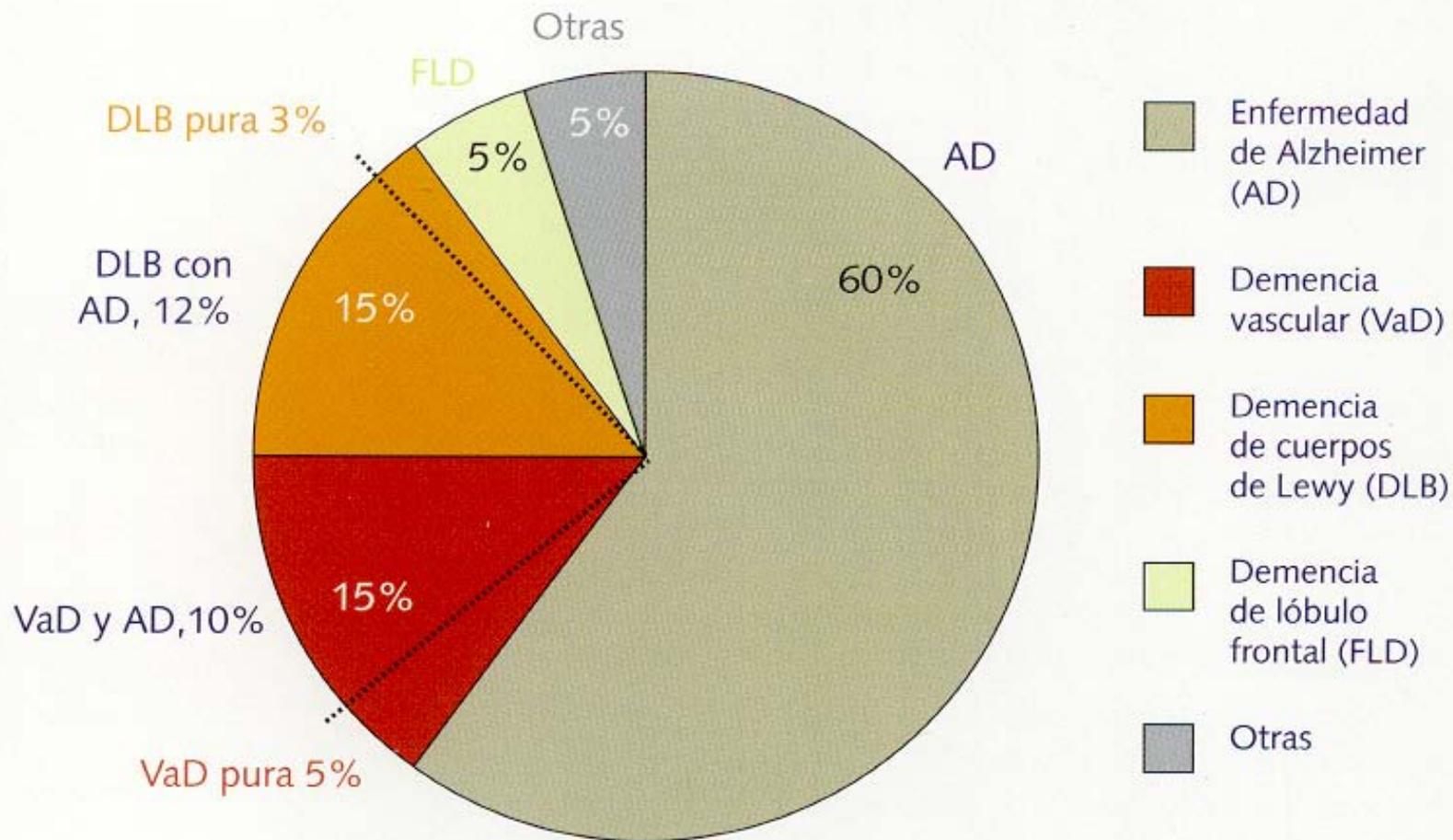
# PREVALENCIA DE DEMENCIA SEGÚN EDADES (%)

## Estudio colaborativo europeo

MUJERES HOMBRES



# Prevalencia de demencias



# Prevalencia EA y edad

- Se duplica cada 5 años:
  - 60 años: 1%
  - 65 años: 2%
  - 70 años: 4%
  - 75 años: 8%
  - 80 años: 16%
  - 85 años: 32%

# DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

- Población española: 16% > 65 años (20-25% en el 2020).
- Demencia: 8-10% en esa edad
- 25-50% se quejan de “su memoria”
- 50.000 pacientes en la Comunidad Valenciana.
- Casi el 20% de los pacientes que acuden a consulta de Neurología general consultan por problemas cognitivos.
- Cada médico de Familia atiende entre la población asignada de 11 a 40 personas con demencia.

# COSTES ASOCIADOS A EA

- COSTES DIRECTOS
  - Consultas, hospitalización, tratamientos, residencias y transportes: 18-23%.
- COSTES INDIRECTOS
  - 73,5 h de dedicación semanal: 9-13 mil € año
  - Adaptaciones vivienda y vehículo.
- COSTE ANUAL POR ENFERMO:
  - **15.000 a 25.000 €**

# 3. Clasificación

# Clasificación etiopatogénica

- Demencias primarias o degenerativas
- Demencias secundarias
- Demencias combinadas o de etiología múltiple

# Demencias degenerativas

- Tipo cortical:
  - **Enfermedad de Alzheimer,**
  - Demencia con cuerpos de Lewy difusos
- Tipo subcortical:
  - Enfermedad de Huntington,
  - Parálisis supranuclear progresiva,
  - Degeneración córtico-basal
  - **Enfermedad de Parkinson idiopática**
- Formas focales: demencia fronto-temporal (Pick)

# Demencias secundarias

- **Enfermedades vasculares**
- Trastornos metabólicos adquiridos y tóxicos:
  - Fármacos, anoxia, hipo e hipertiroidismo, hipoparatiroidismo, panhipopituitarismo, demencia dialítica, degeneración hepato-cerebral adquirida, déficit de B12.
- Tumores y traumatismos
- Infecciosas y encefalopatías inflamatorias
- Enfermedades desmielinizantes
- Enfermedades de depósito y metabólicas congénitas
- Hidrocefalia crónica del adulto (“a presión normal”)
- Prionopatías: Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob

# Tipos principales de demencia por topografía

- Demencia cortical:
  - Afectación de funciones que dependen del procesamiento neocortical asociativo: inatención, alucinaciones, afasias, apraxias, agnosias, amnesia y alteración precoz del aprendizaje, alteraciones de la conducta.
- Demencia subcortical:
  - Deterioro cognitivo que aparece en enfermedades de las regiones subcorticales: bradipsiquia, dificultad para recordar sin afectación del aprendizaje, apatía, trastornos motores, alteración precoz de funciones ejecutivas, liberación de conductas afectivas
- Demencia global

# 4. Formas clínicas

Enfermedad de Alzheimer  
y otras demencias

# Enfermedad de Alzheimer



*Alzheimer*

# Definición científica

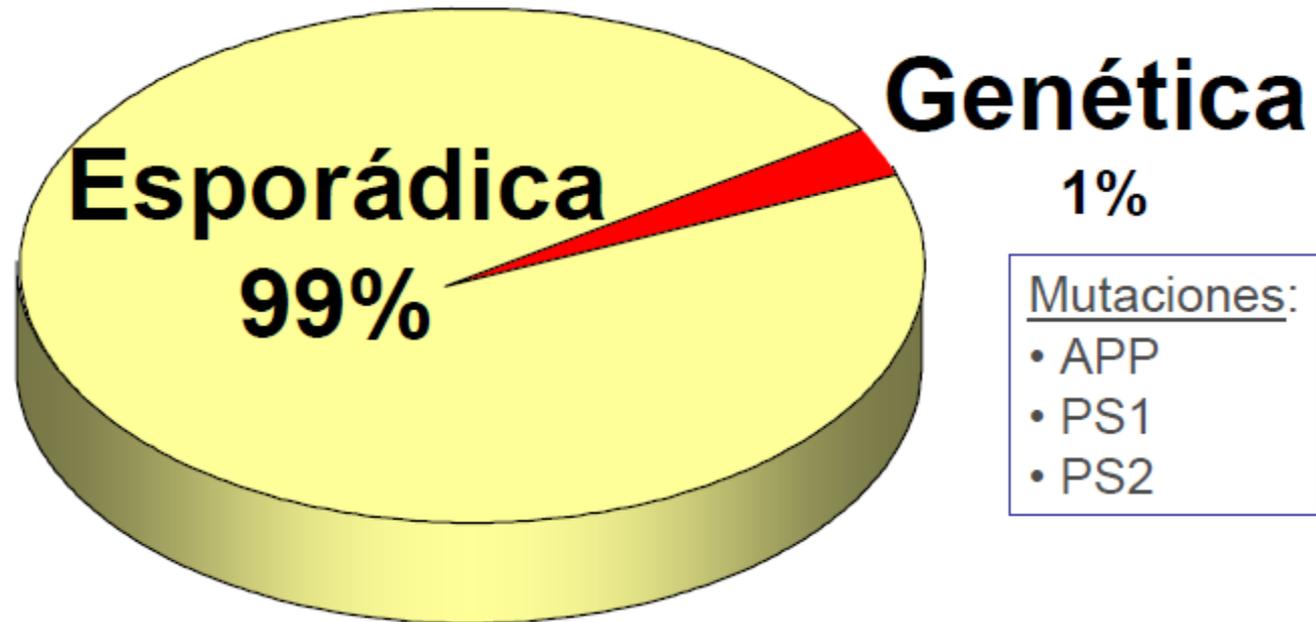
- La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo caracterizado por una disminución gradual de la función cognitiva, un deterioro de las capacidades funcionales y alteraciones de conducta. Desde el punto de vista patológico, la EA se caracteriza por la presencia de placas amiloides y ovillos neurofibrilares en el cerebro.

# FACTORES DE RIESGO

- ENVEJECIMIENTO
- “Capacidad de reserva” cerebral disminuida.
- TCE
- Factores de riesgo vascular
- Ingesta de vitaminas y antioxidantes (disminuyen riesgo)
- Existe un importante sustrato genético (80% de los casos)\*.

\*Gatz M, Reynolds CA, Fratiglioni L, et al. Role of genes and environments for explaining Alzheimer disease. Arch Gen Psychiatry 2006; 63: 168-74.

# Enfermedad de Alzheimer y genética



## Mutaciones:

- APP
- PS1
- PS2

- Factores genéticos
  - APOE4
- Factores ambientales

# Genes implicados en formas familiares

- La EA familiar es autosómica dominante con inicio antes de los 65 años (1%).
  - Gen de la APP (cromosoma 21)
  - **Gen de la PS1 (cromosoma 14)**
  - Gen de la PS2 (cromosoma 1)

# Genes implicados en la enfermedad esporádica

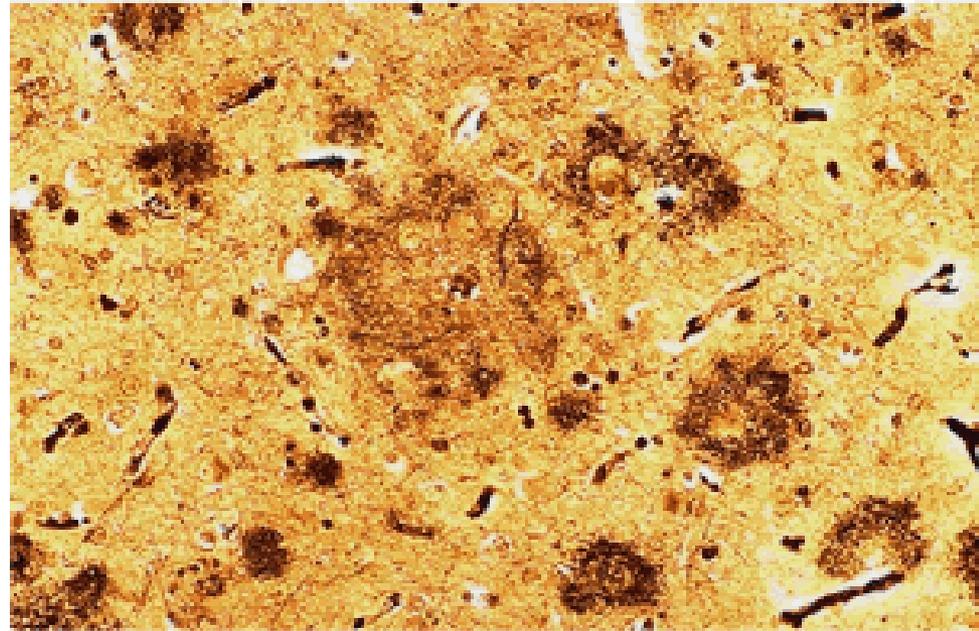
- Relación EA con el alelo  $\epsilon 4$  del gen de la APOE (cromosoma 19)
- El alelo  $\epsilon 4$  aumenta el riesgo de enfermedad:
  - x 3 en heterocigotos
  - x 15 en homocigotos
- Estrecha relación con el síndrome de Down

# Anatomía patológica y patogenia

- Se han estudiado distintos mecanismos patogénicos de las lesiones referidas:
  - Agregación y depósito de  $A\beta$  con el desarrollo de la placa,
  - Hiperfosforilación  $\tau$  con la formación de ovillos
  - Disfunción neurovascular
  - Anomalías del ciclo celular, procesos inflamatorios, estrés oxidativo y disfunción mitocondrial.

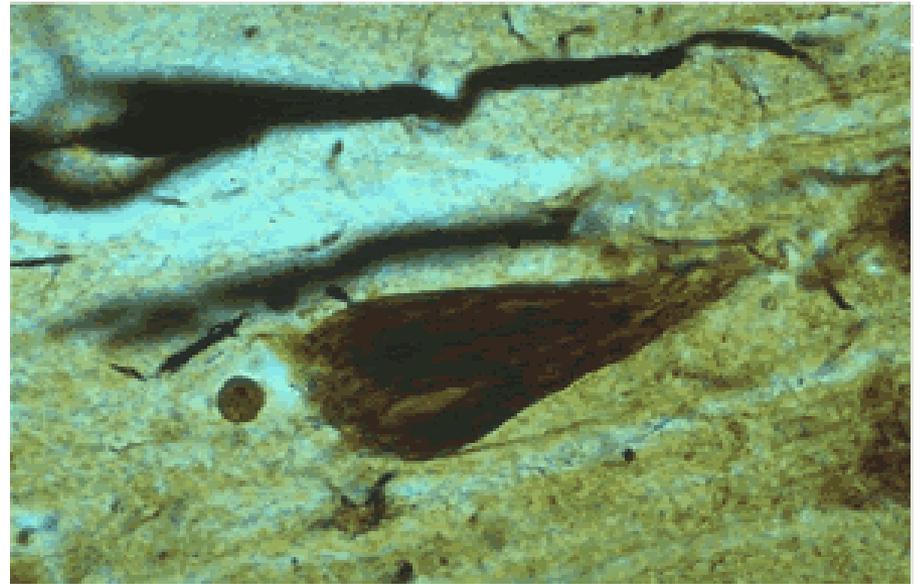
# Placas seniles

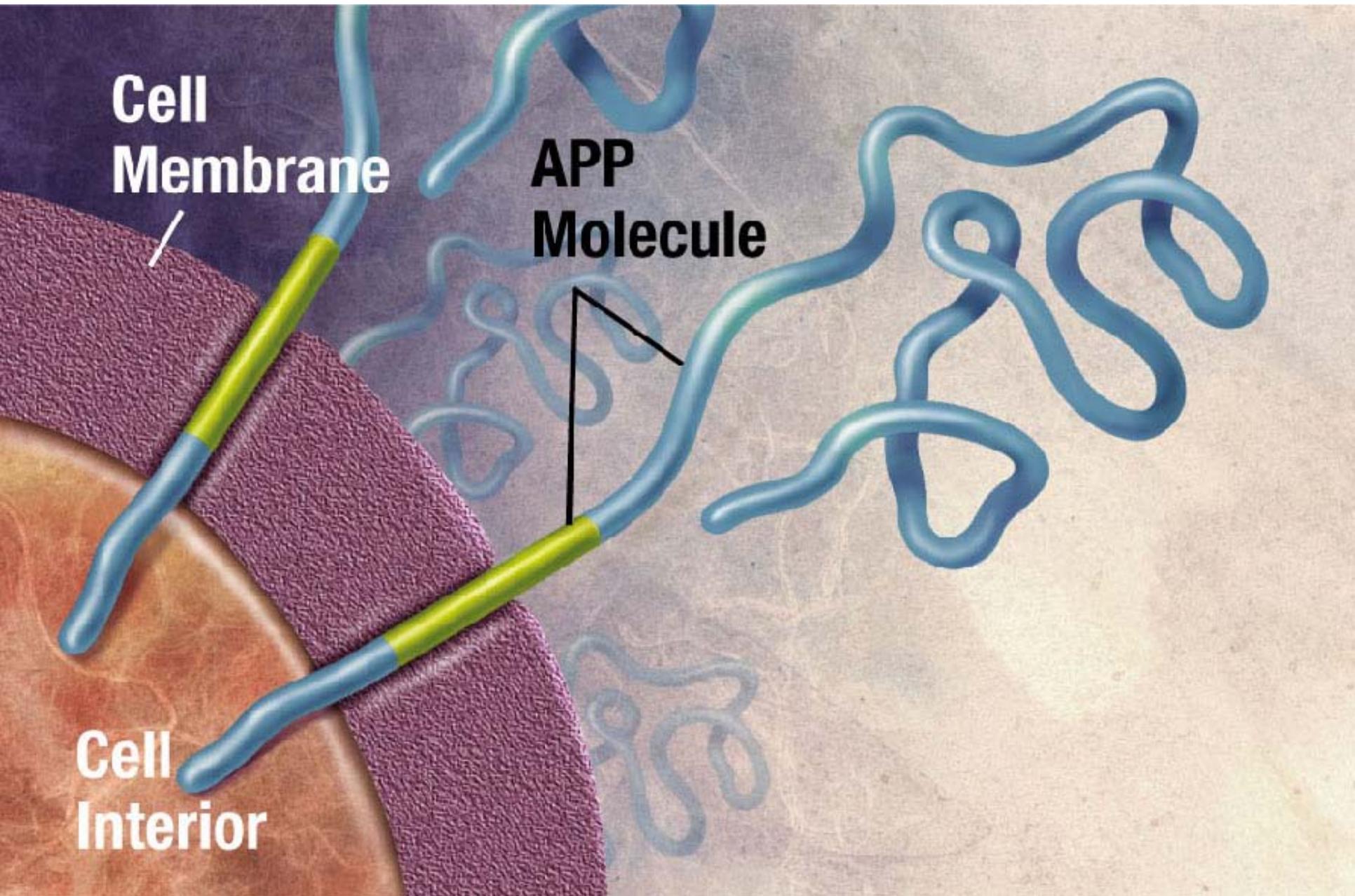
- Depósitos anómalos extracelulares de filamentos de péptido  $\beta$ -amiloide íntimamente asociados a dendritas y axones distróficos, astrocitos reactivos y microglía activada.



# Ovillos neurofibrilares (ONF)

- Marañas intraneuronales de parejas de filamentos plegados helicoidalmente compuestos mayoritariamente por la proteína  $\tau$  (tau) en un estado anormal de hiperfosforilación





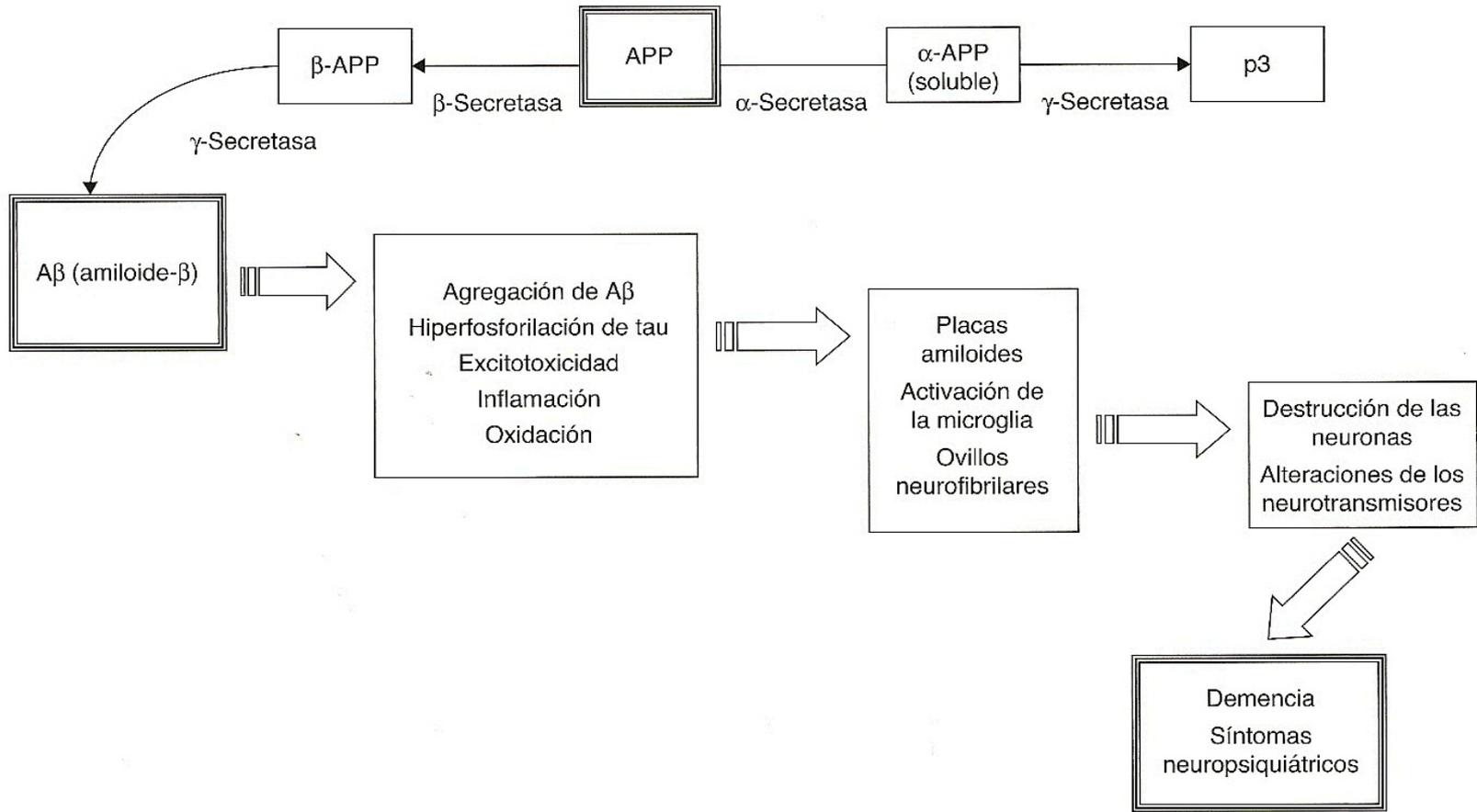
**Cell  
Membrane**

**APP  
Molecule**

**Cell  
Interior**

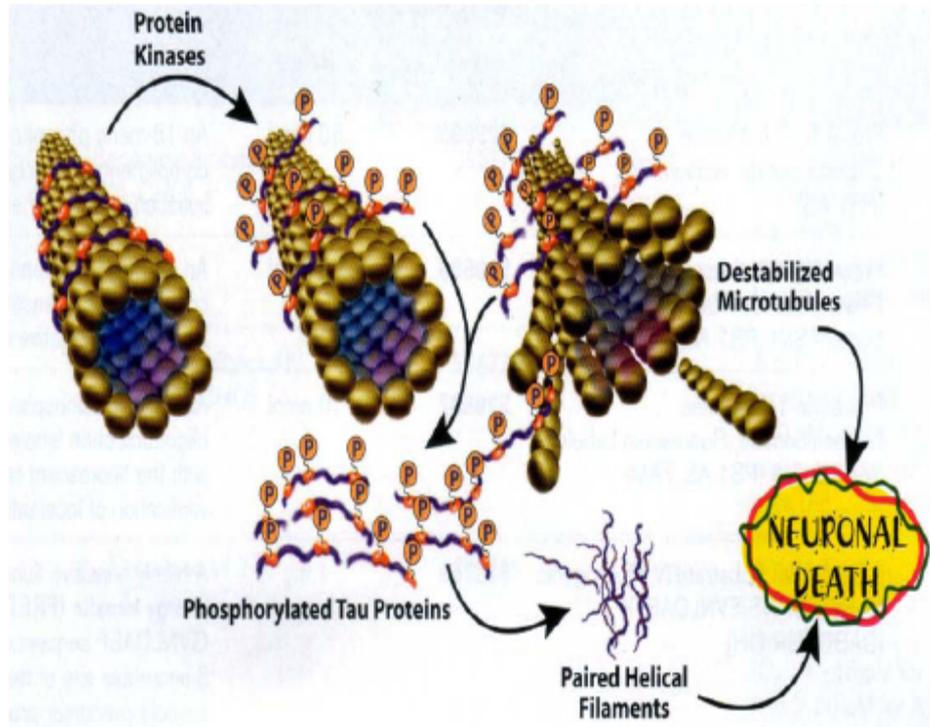
# Cascada del amiloide

VÍA AMILOIDE ←   VÍA NO AMILOIDE



Modificada de Jacobson y Sabbagh

# Hiperfosforilación de la $\tau$

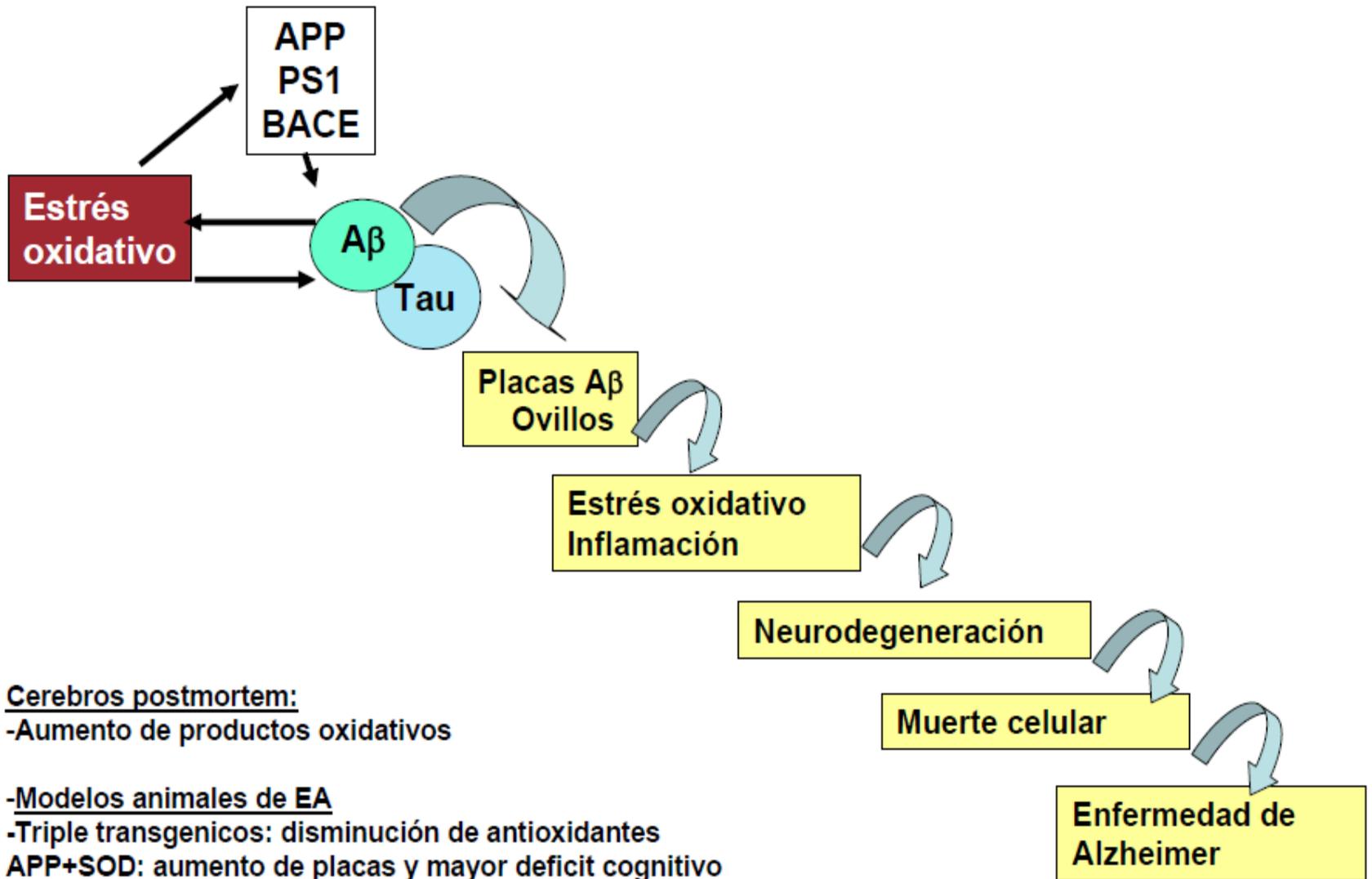


- La proteína  $\tau$  estabiliza el citoesqueleto
- La **enzima GSK-3** es la responsable de la hiperfosforilación de la proteína  $\tau$
- Se cree que el  $\beta$ -amiloide puede actuar como estímulo de la enzima GSK-3

S. Lovestone, C.L. Hartley, J. Pearce, *Neurosci.* 73, 1145-1157 (1996).

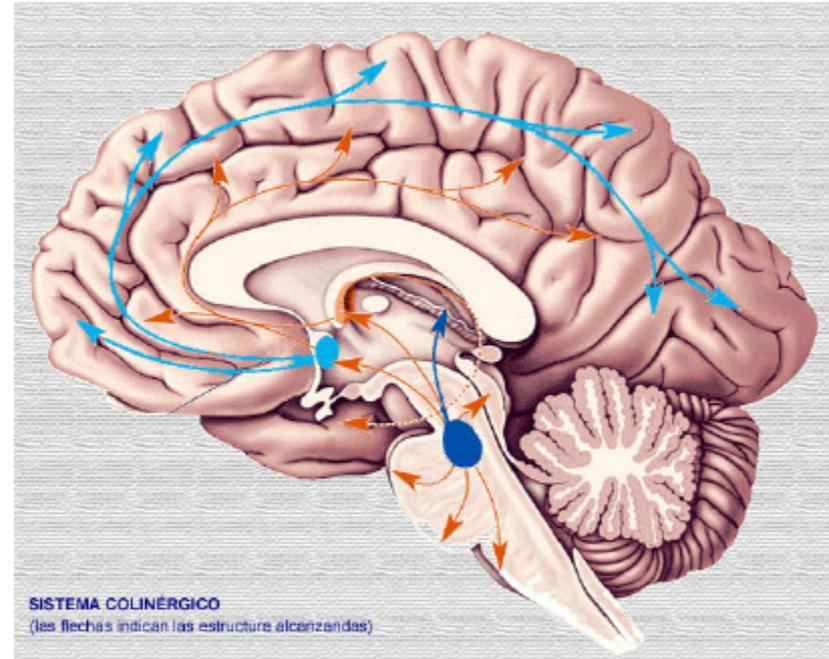
[1] A. Martínez, A. Castro, I. Dorransoro, M. Alonso, *Med. Res. Rev.* 22, 373-384 (2002).

[1] K.F. Lau, C.C.J. Miller, B.H. Anderton, P.C. Shaw, *J. Pept. Res.* 54, 85-91 (1999).



# Afectación del sistema colinérgico en la EA

- La gravedad de la enfermedad está directamente relacionada con la pérdida de nAChRs
- La pérdida de la función cognitiva puede estar causada por un bloqueo de los nAChRs
- La función cognitiva se puede mejorar por estimulación de los nAChRs
- Se ha comprobado que la estimulación de los nAChRs tiene valor terapéutico



“En los cerebros postmortem de los enfermos de EA hay afectación de las neuronas colinérgica“

## Clínica de la enfermedad de Alzheimer

### Fase inicial: 10 signos de alarma (3-4 años)

1. Disminución de la memoria reciente que afecta el desempeño en el trabajo.
2. Dificultades en el desempeño de tareas familiares.
3. Problemas del lenguaje.
4. Desorientación en tiempo y lugar.
5. Pobre o disminuida capacidad de juicio.
6. Problemas con el pensamiento abstracto.
7. Extraviar las cosas.
8. Cambios del ánimo o del comportamiento.
9. Cambios en la personalidad.
10. Disminución de la iniciativa.

## Clínica de la enfermedad de Alzheimer

### Fase intensidad moderada (3-4 años)

- Cambios cognitivos más evidentes y discapacitantes.
- El enfermo deja de ser consciente de sus propios fallos.
- Fallos notables de memoria (sólo recuerda el pasado)
- Fallos graves en el lenguaje: anomia, parafasias, comprensión alterada.
- Desorientación evidente.
- Fallos llamativos en tareas sencillas
- Imposible razonamiento y abstracción.
- Fallos ocasionales en el control de esfínteres
- Trastornos conductuales: delirio, agitación, alucinaciones, insomnio,...

## Clínica de la enfermedad de Alzheimer

### Fase final (1-2 años)

- Hay una pérdida total de todas las facultades intelectuales; los pacientes no reconocen a sus familiares y son incapaces de vestirse, comer o andar (demencia grave).
- Rigidez muscular: “postura fetal”
- Pérdida total del control de esfínteres.
- Finalmente, los enfermos quedan recluidos en cama y suelen fallecer por neumonía u otra infección intercurrente.

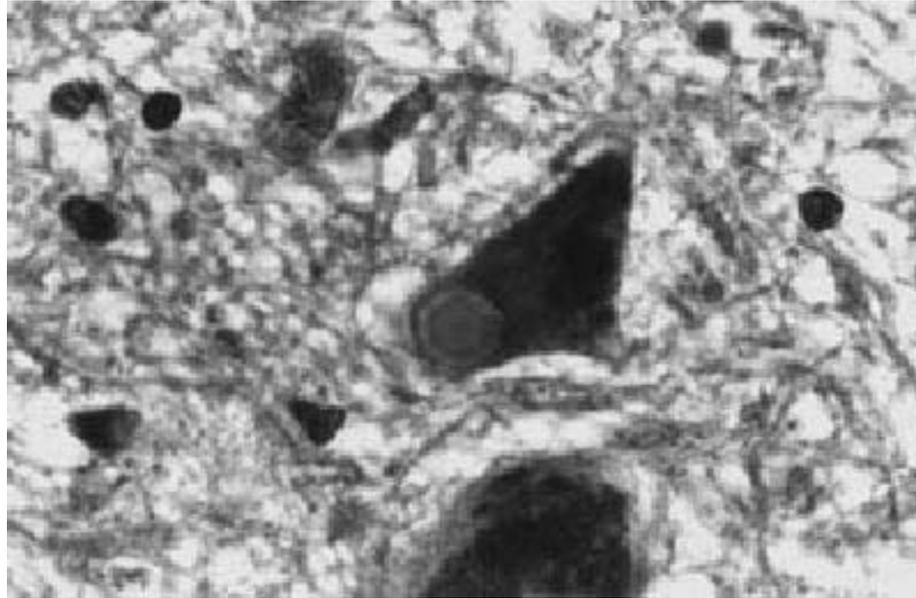
# Otras demencias

# Enfermedad de los cuerpos de Lewy

- Entidad definida por el hallazgo histológico de abundantes cuerpos de Lewy en la corteza cerebral.
- Sus rasgos clínicos principales son las fluctuaciones cognitivas, los síntomas psicóticos y los signos parkinsonianos.
- El deterioro mental, de inicio a veces subagudo, afecta sobre todo la atención, fluidez verbal, funciones ejecutivas y tareas constructivas y visuospaciales.
- Son frecuentes y muy características las alucinaciones visuales, estructuradas y vividas, y los delirios de carácter paranoide.
- En muchos casos, es notable la hipersensibilidad a los neurolépticos, cuya administración debe evitarse.
- El parkinsonismo es simétrico, con rigidez, bradicinesia, amimia, trastornos de la postura y escaso temblor. La respuesta a la levodopa es escasa o nula.



# Cuerpos de Lewy



Los cuerpos de Lewy son estructuras eosinofílicas localizadas en el citoplasma de las neuronas. Su componente proteico principal es una alfa-sinucleína. De forma característica, aunque no siempre, son circulares y tienen un núcleo proteínico denso rodeado de un halo periférico.



# *Demencias frontotemporales*

- Grupo de enfermedades caracterizadas por:
  1. Atrofia cerebral focal
  2. Afecta predominantemente a lóbulos frontal y temporal y, a veces parietal (NUNCA occipital).
  3. Afectación bilateral, frecuentemente asimétrica

# Demencias frontotemporales

- Trastornos de conducta
  - Pérdida de la autoconciencia o introspección
  - Negación de la enfermedad
  - Negligencia del cuidado personal
  - Comportamientos inadecuados
- Trastornos afectivos: apatía, indiferencia afectiva, ánimo depresivo o eufórico, ansiedad,...
- Alteraciones del lenguaje y del habla: tendencia al mutismo, ecolalia, disprosodia
- Otros signos: estereotipias gestuales, reflejos de liberación frontal, signos parkinsonianos o piramidalismo,...

## Demencias frontotemporales

# Presentaciones clínicas

- Forma frontal (DLFT) con alteraciones del comportamiento (DLFTac)
- Afasia progresiva no fluente (APNF)
- Demencia semántica
- Apraxia progresiva:
  - Síndrome córtico-basal (la más frecuente)
- ❖ Todas las formas clínicas se pueden asociar a EMN (=ELA) y parkinsonismo (fenocopia, sin cuerpos de Lewy)
- ❖ Es frecuente el desarrollo de síndromes adicionales al inicial, excepto en los casos de APNF y demencia semántica.

## Demencias frontotemporales

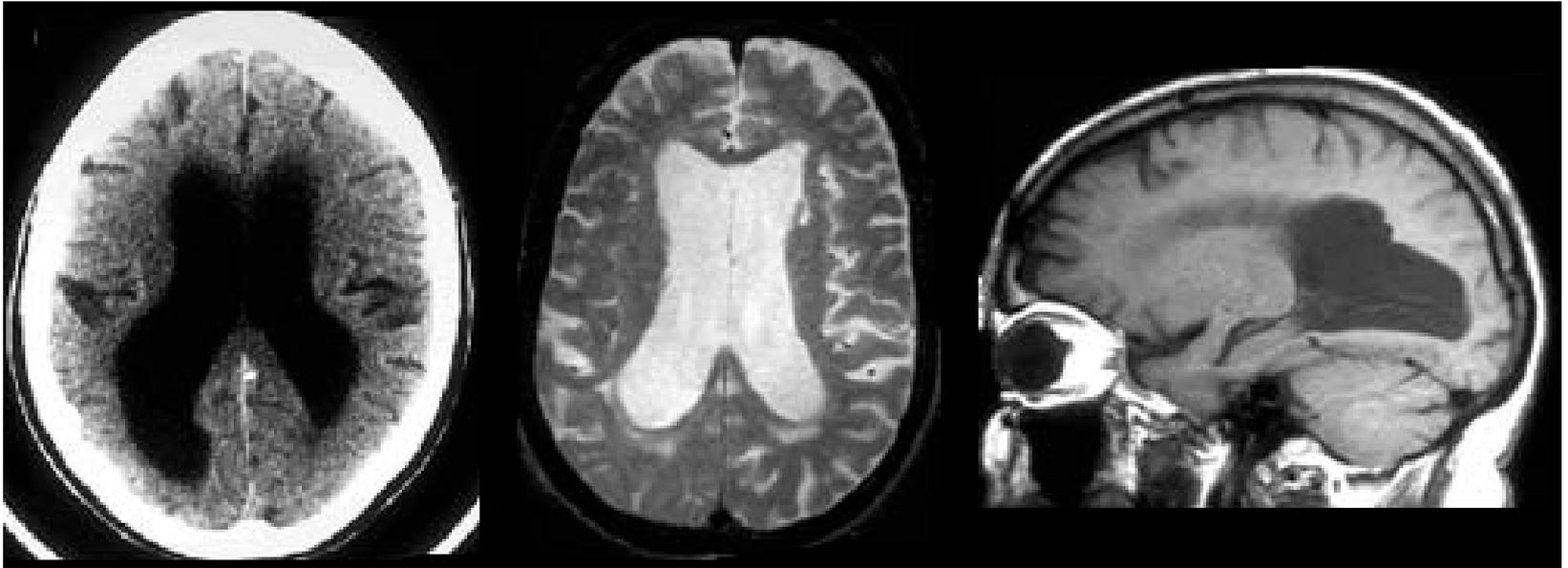
# Clasificación patológica y bioquímica

- Depósitos de tau (desequilibrio tau 3R y 4R)
  - Con 3R: enfermedad de Pick
  - Con 4R: degeneración córtico-basal, PSP y demencia con gránulos argirófilos de inclusión
- Depósitos de ubiquitina
  - Con depósitos de proteína TDP43 (la mayoría). Son esporádicas o por mutaciones del gen de la progranulina
  - No tienen depósitos de proteína TDP43

# Hidrocefalia crónica del adulto

1. Deterioro intelectual: lentitud de pensamiento, falta de atención y apatía; fallos de memoria reciente y dificultad en la solución de problemas.
2. Incontinencia de esfínteres: precedida por episodios de urgencias miccionales con polaquiuria.
3. Apraxia de la marcha: Incapacidad del paciente para hacer avanzar los pies, que quedan como “pegados” al suelo y con tendencia a caer hacia atrás. No debilidad, ni acinesia, ni disimetría.

# Diagnóstico hidrocefalia crónica



- Dilatación ventricular especialmente de astas frontales y temporales, y del III ventrículo, sin aumento del tamaño de los surcos corticales. Estudios de dinámica del LCR en la RM.

# 5. Diagnóstico

# Actitud ante la demencia

1. Objetivar el deterioro cognitivo
2. Descartar causas reversibles
3. ¿Es una demencia tipo Alzheimer?

# Objetivación del deterioro cognitivo

- Se puede realizar a partir de tres tipos de fuentes:
  - a) Anamnesis: con información de familiares o cuidadores,
  - b) Rendimiento cognitivo del sujeto en pruebas específicas, y
  - c) Valorar el desajuste funcional del sujeto en su vida cotidiana familiar o laboral.
- En la evaluación de una demencia deben recogerse de forma obligada datos de estas tres fuentes

# Rendimiento cognitivo

- Test breves de “cribado”:
  - Minimental test de Folstein (MMSE)
  - Test del reloj
- Escalas globales de demencia
  - GDS: escala de deterioro global.
  - CDR: graduación clínica de la demencia
- Baterías integradas:
  - ADAS cognitivo
  - Test Barcelona

# Principales demencias tratables

- Enfermedades metabólicas: hipotiroidismo.
- Déficits vitamínicos: B<sub>12</sub> y ácido fólico
- Intoxicación medicamentosa crónica
- Enfermedades relacionadas con el abuso de alcohol etílico
- Traumatismos
- Hidrocefalia normotensiva
- Tumorações intracraneales
- Infecciones del SNC

# Diagnóstico diferencial

- Deterioro cognitivo leve
- Depresión

# CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES ENTRE DEPRESIÓN Y DEMENCIA

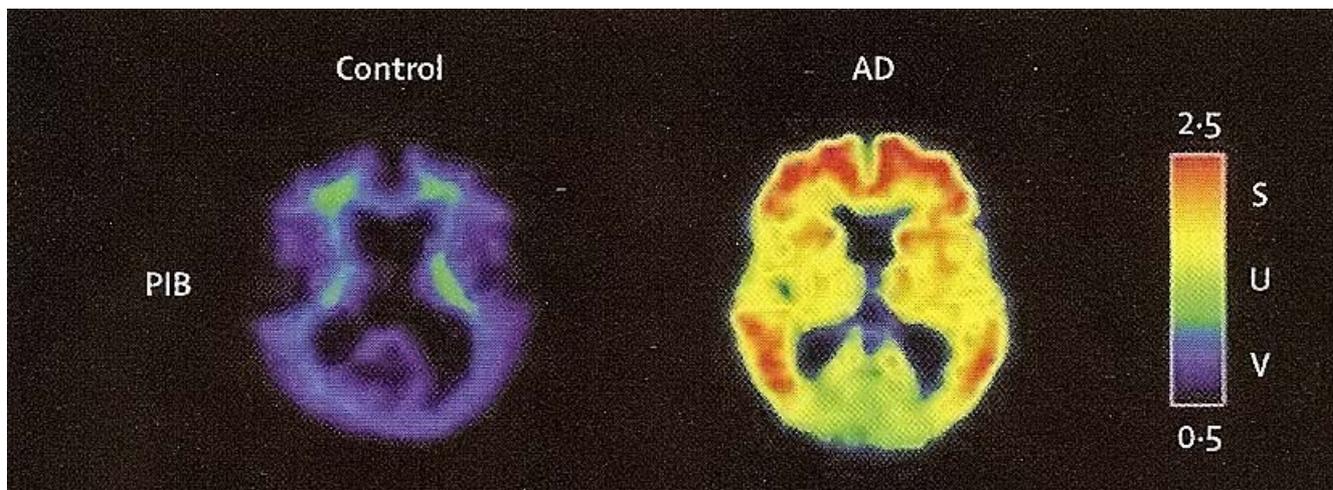
<b>Depresión</b>	<b>Demencia</b>
Inicio relativamente abrupto	Inicio lento, insidioso
Breve duración	Larga duración (crónico)
Viene por cuenta propia	Es traído por familiares
Con frecuencia historia psiquiátrica previa	No historia psiquiátrica
El paciente destaca las discapacidades (en particular quejas de pérdida de memoria)	Oculto o niega las discapacidades (con frecuencia no es consciente del trastorno de memoria)
Variación diurna en cuanto al estado de humor, pero el humor es generalmente más consecuente	Fluctuaciones día a día del humor.
Resaltan los síntomas de la depresión	Síntomas depresivos “solapados”

# ¿Es una demencia tipo Alzheimer?

- *Probable EA*
  - Presencia de demencia (documentada con test neuropsicológicos)
  - Demencia de evolución progresiva
  - Ausencia de alteración del estado de conciencia (alerta)
  - Comienzo entre 40-90 años
  - Ausencia de otras enfermedades que expliquen la demencia
- El diagnóstico se afianza con la presencia de:
  - Trastorno progresivo de funciones corticales
  - Historia familiar de demencia
  - LCR sin alteraciones
  - EEG normal o con cambios inespecíficos
  - Atrofia cerebral en la TC cerebral
- Datos que hacen el diagnóstico improbable:
  - Comienzo súbito
  - Hallazgos focales motores precoces (crisis, parestias, trastornos de la marcha)

# Futuros marcadores biológicos

- LCR:
  - Niveles aumentados de proteína  $\tau$  fosforilada
  - Niveles bajos de proteína  $\beta$ -amiloide de 42 aa
- Estudios PET (Tioflavina T derivada del compuesto-B de Pittsburgh ( $^{11}\text{C}$ -PIB) y fijadoras de amiloide):



# Exploraciones complementarias en el estudio de la demencia

## • Necesarias

- Hemograma completo, VSG
- Bioquímica sérica
- Análisis de orina
- Función tiroidea (TSH)
- Vitamina B<sub>12</sub> y ácido fólico
- TC o RM cerebral

## • Aconsejables

- Serología luética
- ECG y radiografía de tórax
- EEG
- SPECT craneal

## • Electivas

- Serologías, VIH, *Borrelia*, *Brucella*,
- Estudio de LCR
  - Citología
  - Proteínas tau y amiloide
- Estudio genético
  - Expansión CAG
  - Gen del prión
  - Genotipo Apo E
  - Genes *PPA*, presenilinas
- DAT-Scan
- Biopsia cerebral o intestinal

# 6. Tratamiento

# Objetivos clínicos en la enfermedad de Alzheimer

Mejora cognitiva

Mantenimiento de la funcionalidad y de la autonomía



Bienestar en el familiar/cuidador

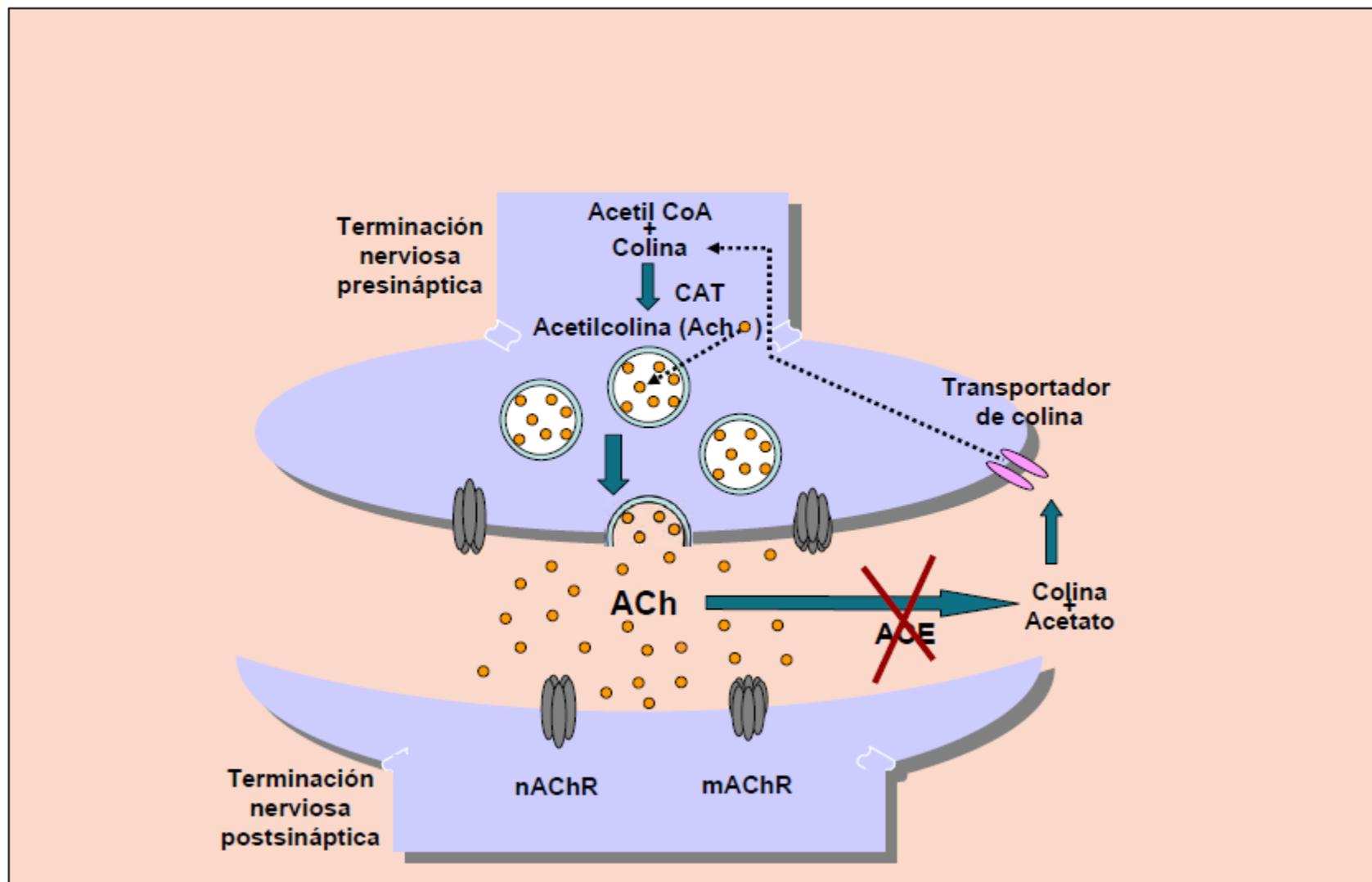
Control de síntomas psicológicos y de la conducta

Fuente: M. Boada.

# Tratamiento farmacológico

- Neuroprotección: antioxidantes, antiinflamatorios, estatinas,...
- Tratamiento sintomático de alteraciones cognitivas.
- Tratamiento de las alteraciones no cognitivas

# La Inhibición de la actividad ACE una estrategia terapéutica para mejorar los síntomas cognitivos



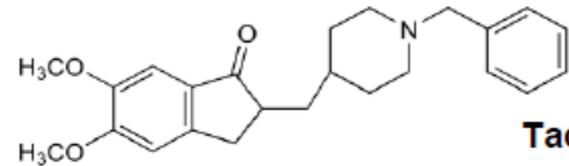
# La terapéutica actual de la EA se basa en modificar la neurotransmisión colinérgica fundamentalmente

## 1. Inhibidores reversibles de la acetilcolinesterasa (AChasa)

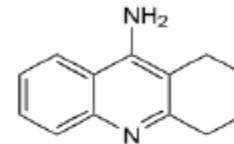
- Tacrina
- Donepezilo
- Rivastigmina

## 2. Moduladores nicotínicos + Inhibidor de la AChasa

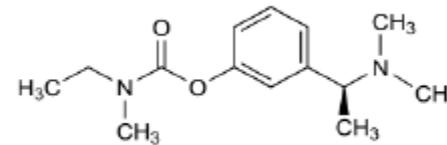
- Galantamina



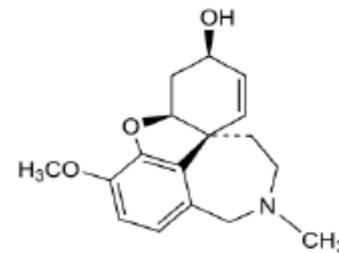
Tacrina



Donepezilo



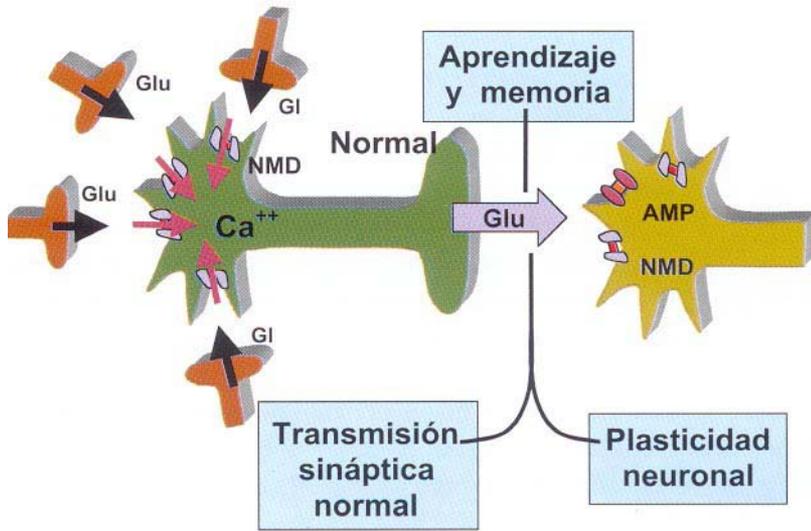
Rivastigmina



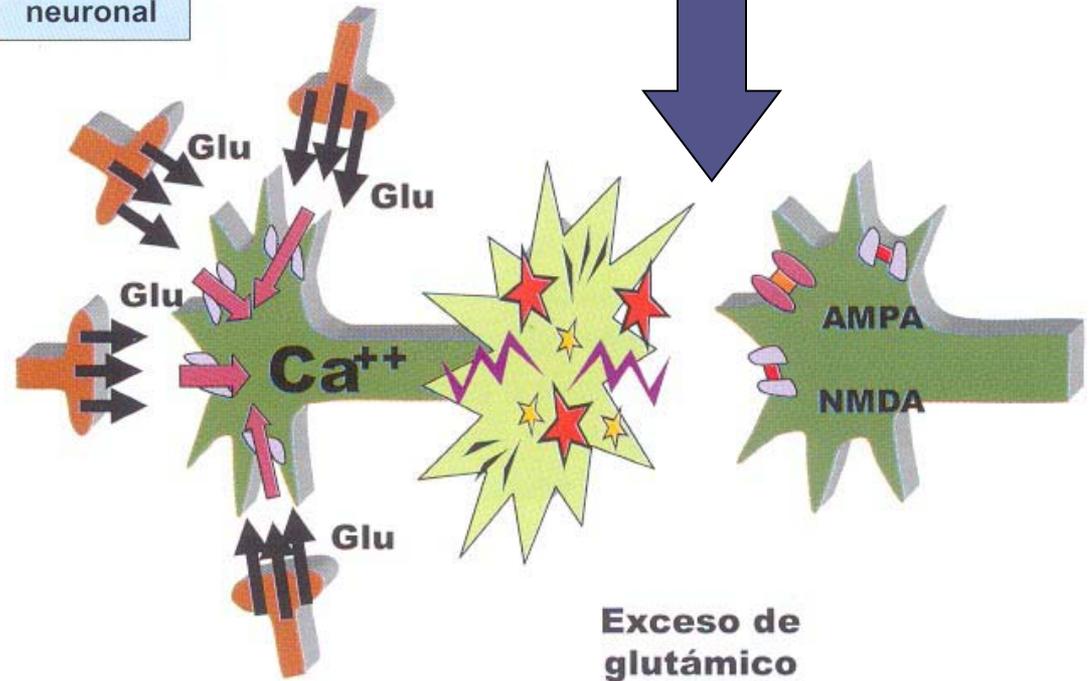
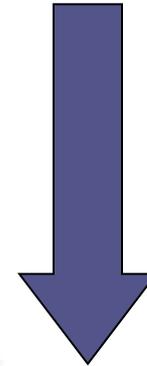
Galantamina

# Tratamiento sintomático de alteraciones cognitivas

- Tratamiento sintomático colinérgico - Inhibidores de la acetilcolinesterasa:
  - Donepezilo (Aricept<sup>®</sup>),
  - Rivastigmina (Exelon<sup>®</sup>, Prometax<sup>®</sup>) y
  - Galantamina (Reminyl<sup>®</sup>).
- Antagonista del receptor N-metil-D-aspartato:
  - Memantina (Axura<sup>®</sup>, Ebixa<sup>®</sup>).



# MEMANTINA



## Tratamiento sintomático de las alteraciones no cognitivas

- Antidepresivos: inhibidores de recaptación de serotonina (paroxetina, fluoxetina, trazodona).
- Antipsicóticos: risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona.
- Ansiolíticos: oxacepam, loracepam, buspirona.
- Hipnóticos: zolpidem, clormetiazol, loracepam
- Antiepilépticos

# Medidas no farmacológicas

- Fases iniciales : psicoestimulación o estimulación cognitiva.
- Fase moderada (alteraciones cognitivas obvias): la importancia del cuidador y la comunicación
- Fase moderada-grave (alteraciones de la conducta y del estado físico): ayuda domiciliaria
- Fase terminal (agotamiento, debilidad física e incomunicación): cuidados generales