

Demencias

Una visión panorámica

Temas derivados del

V SIMPOSIO DE MEDICINA
GERIÁTRICA
"DEMENCIAS"

realizado el 5 y 6 de septiembre del 2014

Demencias, Una visión panorámica

Temas derivados del
V Simposio de Medicina Geriátrica
realizado el 5 y 6 de septiembre del 2014

San Luis Potosí, S.L.P.

Demencias, una visión panorámica

Temas derivados del V Simposio de Medicina Geriátrica
realizado el 5 y 6 de septiembre del 2014

EDITORES:

Lic. María de Lourdes Reyna Carrizales
Dr. Marco Vinicio González Rubio
Dr. Francisco Javier López Esqueda
Dr. Gonzalo Ramón González González

DISEÑO Y FORMACIÓN:

Talleres Gráficos de la Editorial Universitaria

ISBN: 978-607-9453-21-3

Derechos Reservados by
© Universidad Autónoma de San Luis Potosí

AGRADECIMIENTOS:

El comité editor de este V Simposio de Medicina Geriátrica agradece encarecidamente a todo el equipo multidisciplinario e interdisciplinario que hizo posible esta publicación, en especial al Dr. Alejandro Javier Zermeño Guerra, Director de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, quien sin su valioso y decidido apoyo, en todas las actividades realizadas por el Departamento de Geriátrica y en especial el Congreso Regional de Geriátrica y Gerontología, esta publicación no hubiese sido posible.

A cada uno de los conferencistas y autores por su dedicación y tiempo invertido para esta publicación.

EDITORES:

Lic. en Enf. María de Lourdes Reyna Carrizales
Gericultista y Maestrante en Gerontología Social.

Dr. Francisco Javier López Esqueda

Profesor Titular y Coordinador de la Especialidad de Geriátrica

Dr. Marco Vinicio González Rubio

Profesor Titular de la Especialidad de Geriátrica

Dr. Gonzalo Ramón González González

Profesor Titular de la Especialidad de Geriátrica

Prólogo

Estimado lector tiene ante usted una obra realizada por un grupo entusiasta de clínicos e investigadores de un alto nivel con un tema que los apasiona y los une y que es el de deterioro cognitivo. Se me ha encomendado el honor y a la vez la tarea de escribir el prologo.

Como sabemos México es un país cuya población está envejeciendo, con una transformación radical en su antaño pirámide de base ancha que significaba una población joven mayoritaria y que va a paso acelerado hacia un rectángulo , semejante al de los países desarrollados, es además uno de los países latinoamericanos con mayor prevalencia con un 7.3% y con una incidencia de 27.3 (1000 persona/año) en la enfermedad de Alzheimer. Motivo por lo cual tenemos en nuestro presente y futuro próximo un verdadero problema médico-social con un costo alto económico y una situación de devastación del paciente y de su familia. En la actualidad hay más de 13 millones de adultos mayores de 60 años en México. Se estima que para el año 2050 si no es que antes el número de mexicanos afectados por la Enfermedad de Alzheimer será de más de 3.5 millones. Considerando que estamos por desgracia entre los primeros lugares en obesidad y diabetes mellitus a nivel mundial y que los factores de riesgo del síndrome metabólico contribuyen a que entre las primeras cinco causas de morbi-mortalidad estén la diabetes, las enfermedades cardiovasculares y el evento vascular cerebral no será sorprendente que no nada más disminuya el incremento de la longevidad proyectada para el 2050 que es de 80-83 años para hombres y mujeres sino que seguramente veremos un incremento en el deterioro cognitivo vascular y mixto. Si tomamos en cuenta que en el año 1970 había de 5 a 7 viejos por cada 100 jóvenes y que aun se mantenía un estilo de familia nuclear en nuestra sociedad la carga se compartía en el cuidado de nuestro viejo con o sin deterioro cognitivo por sus parientes. Sin embargo no solamente se ha quebrantado la familia nuclear sino que se estima que habrá 139 personas de más de 65 años por cada 100 jóvenes esto deja un defecit en cuanto a uno de principales cuidadores primarios en nuestro país que es el familiar directo. Es por este motivo entre muchos que México y sus profesionales de la salud se han encomendado a la tarea de hacer hincapié de la problemática que se nos avecina de ahí la importancia de una obra como la presente.

El contenido de esta obra engloba aspectos que van desde el estudio y análisis del fenómeno de deterioro cognitivo mayor a nivel mundial como problema de

salud, económico y social, así como nuestra postura ante el conflicto y medidas que se están adoptando como es el Plan de acción Alzheimer y Otras demencias propuesta del Instituto Nacional de Geriatria de Salud en México. A su vez subraya aspectos prodrómicos como son los factores de riesgo metabólicos y cardiovasculares, alteraciones del sueño, la asociación de la sarcopenia (fragilidad) en el viejo y el deterioro cognitivo leve. Se manejan los aspectos importantes de las distintas entidades demenciales y su diagnóstico diferencial. Se hace referencias a través de guías de revisión de Cochrane para el manejo de las alteraciones conductuales. La necesidad de la donación de cerebros humanos fundamental en la investigación de las enfermedades neurodegenerativas y el Banco Nacional de cerebros en México del Centro de Investigación y Estudios Avanzados del IPN (CINVESTAV) señalando una guía para poder realizar una donación. Además como corolario el capítulo de Demencia es Devastadora en donde se realiza una sinopsis a través de la mnemotecnia DEVASTADORA para puntualizar las distintas demencias y sus características clínicas.

Como observa el lector esta obra abarca los aspectos más importantes que debe conocer aquel profesional de la salud que este en contacto con una población susceptible de padecer cualesquiera de las entidades que den por resultado el Deterioro Cognitivo Mayor (Demencia) Mi más sincera felicitación a los autores en tan enriquecedor esfuerzo.

Dr. Guillermo Albert Meza

Índice

1.	Prólogo	05
2.	Demencias en México Luis Miguel F. Gutiérrez Robledo	09
3.	Neurodegeneración la demencia es devastadora Ildelfonso Rodríguez Leyva	21
4.	Factores de riesgo para enfermedad de Alzheimer Dr. Gonzalo Ramón González González Dr. Francisco Javier López Esqueda	33
5.	Estadios clínicos de las demencias Dr. Marco Vinicio González Rubio	45
6.	Deterioro Cognitivo Leve Mario Ulises Pérez Zepeda Leslie Viridiana Robles Jiménez Pamela Tella Vega	55
7.	Diagnóstico diferencial Carlos Alberto Cano Gutiérrez	63
8.	Demencias y Sarcopenia Mario Ulises Pérez Zepeda	75
9.	Manejo de las alteraciones conductuales Dr. Felipe de Jesús Ortega Zarzosa	79
10.	Trastornos del sueño en el adulto mayor con demencia Rosas-Carrasco Oscar Cajuste-Sequeira Fritz Peña-Pérez Jorge Rosales-Salinas Ana María Eloisa	87
11.	La donación del cerebro humano para la investigación de las demencias José Luna-Muñoz Luis Oskar Soto Rojas Amparo Viramontes Pintosa	113

12. Estado actual de la investigación en demencias
Carlos Alberto Cano Gutiérrez

121

Demencias en México: La necesidad de un Plan de Acción

Luis Miguel F. Gutiérrez Robledo

¹Dirección General, Instituto Nacional de Geriátría. Secretaría de Salud.
Ciudad de México.

Palabras clave: Demencia, México, Plan de Acción, Adultos mayores, Enfermedad de Alzheimer, Prevención, Promoción, Salud.

Resumen

La demencia es uno de los factores que más contribuyen a la discapacidad y a la dependencia en las personas adultas mayores. La Enfermedad de Alzheimer (EA), es el tipo de demencia más frecuente y actualmente se conoce que existe una prevalencia del 7.3% y una incidencia de 27.3 (1000 personas/año) de la población adulta mayor mexicana para la EA. Estudios en población mexicana han determinado que la presencia de EA es más evidente en las mujeres asociadas y el riesgo de padecer la EA se incrementa con la presencia de síndrome metabólico, enfermedad cardiovascular y depresión. La proyección del número de mexicanos afectados por la EA para el 2050 alcanzará la cifra de más de 3.5 millones, por lo que el impacto en el sistema de salud será severo. El Instituto Nacional de Geriátría de la Secretaría de Salud en México ha impulsado la creación de una primera propuesta para el Plan de Acción Alzheimer y Otras demencias. El objetivo central del Plan, es el promover el bienestar de las personas con EA y enfermedades afines y sus familiares, mediante el fortalecimiento de la respuesta del Sistema de Salud Mexicano, en sinergia con todas las instituciones responsables.

Dementia in Mexico: The need for a National Alzheimer's Plan

Abstract

Dementia is one of the facts than more contributes to the disability and dependence in the elderly people. Alzheimer's disease (AD) is the cause more common

of dementia in the world. In Mexico, the prevalence is 7.3% and incidence of 27.3 (1000 people/year) for AD. Mexican population studies have determined that AD is highly associated to women and their risk to develop AD is increased with metabolic syndrome, cardiovascular disease or depression. The projections will be 3.5 millions of elderly people affected for AD in the 2050 at Mexico; this will generate a strong impact to health care system. The National Institute of Geriatrics from Ministry of Health at Mexico has released a first proposal for a National Alzheimer and other dementias' Plan. The central aim of this Plan is promoting the well-being of the people affected for AD and their families through of the strengthening of the Mexican health care system and the support with other responsible institutions.

Key words: Dementia, Mexico, National Plan, Elderly People, Alzheimer's Disease, Health System

La demencia: un problema de salud pública mundial

La prevalencia mundial de la dependencia en las personas adultas mayores es del 13%. Esta cifra refleja la transformación de los requerimientos mundiales para su cuidado debido al acelerado envejecimiento de la población. Se estima que entre los años 2010 y 2050, el número total de personas dependientes a nivel mundial casi se duplicará, pasando de 349 millones a 613 millones, y más de un tercio de estas personas (de 101 a 277 millones) serán personas adultas mayores. El incremento del número de personas adultas mayores dependientes es desproporcionadamente mayor en países emergentes y en vías de desarrollo.

En México, el trabajo no remunerado en salud (TNS) es un rubro que representa el 19% del PIB de salud según el reporte de la cuenta nacional de salud del 2011. Este TNS refleja la carga económica de los cuidados en nuestro país.

¿Y por qué abrir esta discusión refiriéndonos a la dependencia? Pues en virtud de que el principal determinante de la misma, en la edad avanzada, es la demencia. Si ya los cuidados a largo plazo de las personas mayores dependientes son un enorme reto para cualquier sistema de salud, cuantimás considerando las necesidades particulares de aquellos con deterioro cognitivo mayor, como se le denomina ahora a la demencia. Las personas afectadas por esta condición requieren de cuidados especializados y de personal capacitado para su atención. Ello, más allá de la naturaleza del padecimiento, debido a la comorbilidad que presentan y que suele contribuir a la discapacidad y dependencia y al incremento en el costo de su atención y cuidado.

De acuerdo al reporte de la carga global e la enfermedad, se estima que la demencia contribuyó con el 12% de años vividos con discapacidad en personas mayores de 60 años. Esto es más que lo que contribuyen las enfermedades cardiovasculares (9%), o musculo-esqueléticas (8%) y el cáncer (4%) (1). Por lo que el impacto económico mundial por el cuidado de la demencia alcanza los 604 billones de dólares, lo que equivale casi a la mitad del producto interno bruto total de México (2).

La Enfermedad de Alzheimer (EA), es un padecimiento crónico, neurodegenerativo y progresivo caracterizado por alteraciones en los procesos cognitivos, la conducta y el estado de ánimo; generador de discapacidad y dependencia en quienes la padecen. La EA es el tipo de demencia más frecuente que afecta a las personas mayores. De acuerdo con el reporte mundial sobre la EA, en el año 2010, cerca de 35 millones de personas adultas mayores en el mundo la sufren. Se estima que para el año 2030 esta cifra se incremente a 66 millones para alcanzar una cifra de 115 millones de personas afectadas para el 2050. Esto significa que se presenta un nuevo caso de demencia cada 4 segundos (3). Para el 2020, se estima que el 60% de las personas afectadas con la EA vivirán en países en desarrollo, alcanzando hasta el 71% de todos los casos para el año 2040 (4). La prevalencia mundial estimada para la demencia en personas adultas mayores oscila entre el 5% al 7%, distribuida en cuatro regiones mundiales. En el caso de la región de Latinoamérica, la prevalencia alcanza el 8% superando regiones económicamente más desarrolladas, como América del Norte o Europa occidental (4).

La elevada prevalencia y el impacto económico de la enfermedad en las familias y los cuidadores, así como el estigma y la exclusión social que se derivan de ella, representan un importante reto para la salud pública. Fue por ello que la Organización Mundial de la Salud y la organización internacional de la EA (*ADI*, por sus siglas en inglés), desarrollaron en 2012 de manera conjunta el informe titulado “Demencia: una prioridad de salud pública” (5). Los conceptos centrales del informe son: a) Con un apoyo apropiado, las personas afectadas por la demencia pueden y deben tener la posibilidad de seguir participando y de contribuir a la sociedad, así como gozar de una buena calidad de vida; b) Los cuidadores primarios necesitan un apoyo adecuado por parte de los sistemas financieros, legales, sociales y de salud; c) Los países deben incluir a la demencia en sus agendas de salud pública, a través de la coordinación entre los distintos sectores; d) Las personas con demencia y sus cuidadores deben estar involucrados en la formulación de políticas, planes, leyes y servicios relacionados con el tema; e) Debe promoverse y difundirse la información de la enfermedad hacia la sociedad; f) Deben mejorar las actitudes públicas y de los

profesionales hacia la demencia y su comprensión de la misma; g) Hay que invertir en sistemas sociales y de salud para mejorar la atención de las personas con demencia y sus cuidadores y h) Debe incrementarse la investigación básica, clínica y social que favorezca la detección temprana y oportuna.

Como reflejo del impacto global de la EA, durante la pasada Cumbre de Líderes Mundiales del G8, realizada en el Reino Unido en el 2013, se emitió una convocatoria, para construir un esfuerzo internacional que aborde el problema de la demencia (6). Los puntos sobresalientes de dicha declaratoria son: 1) Promover el mejoramiento en la calidad de vida de las personas con demencia y sus cuidadores mientras se reduce la carga emocional y financiera; 2) Identificar una cura para la demencia antes del año 2025; 3) Compartir información sobre la investigación financiada para este fin e identificar áreas prioritarias estratégicas para la colaboración y cooperación entre las naciones; 4) Desarrollar un plan de acción coordinado de investigación internacional que identifique el estado actual de la ciencia en este campo para identificar brechas y oportunidades que permita generar un plan conjunto de trabajo; 5) Acceso a la información sobre la investigación en demencia, respetando y protegiendo la privacidad de los individuos y los lineamientos legales y políticos de los países en los cuales se lleva a cabo esta investigación; 6) Trabajar conjuntamente con la Organización para la Cooperación y Desarrollo Económico (OCDE) para considerar los cambios necesarios para promover y acelerar el descubrimiento de una cura; 7) Reconocer a las demencias como una amenaza creciente para la salud global y apoyar a los países para fortalecer los sistemas de asistencia social y salud para mejorar los servicios y cuidados de las personas con demencia.; 8) Trabajar conjuntamente con las Naciones Unidas sobre los derechos humanos para las personas mayores afectadas por la demencia; 9) Mejorar las intervenciones de prevención, cuidado y tratamiento de la demencia; 10) Involucrar a la sociedad civil para continuar con los esfuerzos globales para reducir el estigma, la exclusión y el miedo asociados a este padecimiento.

La enfermedad de Alzheimer y otras demencias en México

En la actualidad hay más de 13 millones de adultos mayores de 60 años en México, en este contexto, una amenaza significativa para la calidad de vida y la autonomía de nuestros mayores es la discapacidad que genera la demencia. Algunos de los factores de riesgo socio-demográficos para la aparición de la demencia son: la desventaja social, el analfabetismo, que propician la exposición temprana a factores de riesgo que alteran el proceso biológico del envejecimiento y la multimorbilidad en

particular cardiovascular y metabólica (diabetes). Por otra parte, el acceso limitado a los sistemas de salud y la calidad de atención médica heterogénea a este respecto, propician un diagnóstico tardío; y la ausencia de un sistema de cuidados a largo plazo hace que la carga de los cuidados recaiga totalmente sobre las familias.

El primer estudio nacional sobre prevalencia del deterioro cognoscitivo y factores asociados en adultos mayores se efectuó a partir de los datos del Estudio Nacional sobre Salud y Envejecimiento en México (ENASEM) en el año 2001. En aquel entonces, un 7% de la población mexicana presentaba deterioro cognoscitivo menor y 3.3% deterioro cognoscitivo mayor, con dependencia funcional. La prevalencia fue mayor entre las mujeres, y mayor a mayor edad. Los factores más claramente asociados fueron: el analfabetismo, la diabetes, la enfermedad cerebrovascular, cardíaca y la depresión ⁽⁷⁾. Los resultados obtenidos 6 años más tarde por el Grupo de Investigación de Demencia 10/66, de la ADI muestran una prevalencia sensiblemente mayor. Este grupo de investigación realizó encuestas poblacionales de prevalencia de la demencia del 2003 al 2007 en 14 áreas de diez países de ingresos bajos y medios (Brasil, China, Cuba, República Dominicana, India, México, Nigeria, Perú, Puerto Rico y Venezuela). La metodología para la evaluación fue rigurosamente estandarizada para asegurar su comparabilidad. En cada centro se evaluaron entre 1000 y 3000 personas. Los estudios tienen la misma información básica, establecida mediante evaluaciones validadas trans-culturalmente (diagnóstico de la demencia y subtipos, trastornos mentales, salud física, demografía, antropometría, cuestionarios generales sobre factores de riesgo de enfermedades no transmisibles, discapacidad/funcionamiento, utilización de los servicios de salud, planificación de la atención y la provisión de cuidados, y agotamiento del cuidador o cuidadora). El resultado final es un recurso único de información directamente comparable, proveniente de 21000 adultos mayores de los tres continentes. La información obtenida en estos estudios, ha permitido establecer la prevalencia de la demencia en México para el área urbana de 7.4% y para la región rural de 7.3% ⁽⁸⁾. En el 2010 se completó una fase de incidencia en la que se hizo el seguimiento de los participantes entre 3-5 años después del inicio del estudio en China, Cuba, República Dominicana, México, Perú y Venezuela. Esta fase del proyecto incluyó a más de 12000 personas mayores y más de 35000 personas-año de seguimiento, convirtiéndolo en el estudio más grande sobre la incidencia de la demencia y los factores de riesgo asociados, jamás realizado. Los datos obtenidos de este estudio para la incidencia de la demencia en México fueron de 16.9 por 1000 personas/año para la región urbana y de 34.2 por 1000 personas/año para la región rural, con un promedio de 25.55 por 1000 personas/año ⁽⁹⁾. Estos resultados han sido confirmados por los datos de incidencia obtenidos a través de la

ENASEM, donde se estima una incidencia de la demencia de 27.3 casos por 1000 personas/año a nivel nacional en personas adultas mayores de 60 años. Los factores de riesgo de demencia incidente identificados en esta cohorte son, en orden de importancia decreciente: el deterioro funcional instrumental preexistente, la presencia de diabetes, el deterioro sensorial (auditivo y /o visual), la depresión, la edad y el sexo femenino ⁽¹⁰⁾. Por otra parte actualmente contamos también, por primera vez, con datos de prevalencia procedentes de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012 (ENSANUT 2012). Esta encuesta confirma, ahora a nivel nacional, las cifras de prevalencia encontradas en la Ciudad de México y el Estado de Morelos en el estudio 10/66, así como los factores asociados ⁽¹¹⁾.

De los factores de riesgo más significativos asociados con el desarrollo de la EA en adultos mayores en México es la presencia de diabetes y el síndrome metabólico. Un estudio de casos y controles realizado en 270 pacientes adultos mayores mexicanos mostró que entre los pacientes con EA, la probabilidad de tener síndrome metabólico fue casi siete veces más elevada que con pacientes que no tienen demencia⁽¹²⁾. El factor de riesgo genómico más fuertemente asociado con la enfermedad de Alzheimer, es la presencia del alelo de la apolipoproteína ε4 (APOE-ε4). Los estudios disponibles demuestran que los hispanos de origen mexicano y los mexicanos mismos, son menos propensos a llevar un alelo APOE-ε4 y tienen menos riesgo de AD asociado al alelo ε4 que los blancos no hispanos. Estos hallazgos son consistentes con publicaciones previas, que informan de frecuencias de alelo APOE-ε4 similares entre los hispanos y los caucásicos y además, encuentran una asociación significativa entre el genotipo APOE y AD para los caucásicos, pero no para los hispanos ^(13, 14). Esta aparente paradoja podría explicarse por el mayor peso relativo de otros factores de riesgo muy prevalentes en esta población, como es el caso de la desventaja social⁽¹⁴⁾.

La necesidad de un Plan de Acción Alzheimer en México.

El impacto económico que representa el gasto por el trabajo no remunerado en salud que se deriva del cuidado de las personas afectadas por la demencia en el continente americano es de aproximadamente 236 billones de dólares. En el caso de México, el costo total per cápita estimado es de \$6,157 dólares para el cuidado de una persona con demencia. La proporción de pacientes con demencia que requieren atención especializada es del 40% del total de los afectados. El gasto de bolsillo catastrófico alcanza hasta al 60% de las familias que asumen el cuidado de una persona afectada por la demencia ⁽¹⁵⁾.

De acuerdo con los datos presentados sobre la prevalencia de la demencia en México, se estima que en el 2014 existen 860,000 personas afectadas en el país. La proyección del número de mexicanos afectados por demencia para el año 2050 alcanzará la alarmante cifra de más de 3.5 millones, por lo que el impacto de esta enfermedad en los sistemas económico, social y de salud será aún más grave. El impacto económico que tiene el cuidado de una persona afectada con la EA, la falta de una cura que evite el deterioro progresivo, la discapacidad y la dependencia; la fuerte carga física y emocional para la familia y los cuidadores, así como las limitaciones prevalentes en el sistema de salud a este respecto nos confrontan frecuentemente con dilemas éticos. El primer reto que se plantea a este respecto es: ¿cómo vivir bien con demencia? Es decir, ¿Cómo vivir con dignidad y calidad de vida para quien padece la enfermedad y quienes lo rodean? Y a ello se sigue: ¿Cómo responder a las necesidades que determina esta enfermedad tan sólo con los recursos médicos, familiares y sociales con los que contamos?

Por otra parte, en los últimos años venimos acumulando evidencia respecto a que es posible prevenir, o al menos diferir, la incidencia de estos padecimientos. Es destacable que la prevalencia de la demencia y el deterioro cognitivo en algunos países occidentales ahora es menor de lo esperado, posiblemente como resultado de cambios en el estilo de vida y la reducción de factores de riesgo cardiovascular, aunque esto puede no necesariamente significar que se reducirá sustancialmente las tendencias mundiales en la carga de la demencia. También se ha estimado que aproximadamente la mitad de los casos de la EA en todo el mundo podría ser atribuible a factores de riesgo conocidos. Tomar acción inmediata sobre los factores de riesgo conocidos quizás podría prevenir hasta una quinta parte de nuevos casos previstos para el año 2025. La prevención de la demencia no sólo evitaría el sufrimiento sino que también ahorraría enormes sumas de dinero. El avance científico ha arrojado pruebas suficientes para justificar una acción inmediata. Actualmente están en curso, y deben multiplicarse, los ensayos dirigidos a personas en riesgo de desarrollar demencia con una variedad de intervenciones: ejercicio; control glicémico, incluyendo el tratamiento de la diabetes; tratamiento de la depresión; tratamiento de la hipertensión arterial; Vitaminas del grupo B; ácidos grasos Omega-3; entrenamiento cognitivo; y actividades sociales.

Las políticas de salud pública deben animar a la gente de edad para dejar de fumar; hacer ejercicio; comer dietas ricas en frutas y verduras y pescado (dieta mediterránea); evitar convertirse en obesas y diabéticas; evitar el consumo excesivo de alcohol y tratar la hipertensión arterial. En otras palabras: adoptar un estilo

de vida saludable puede ayudar a alejar a la demencia como se hace para otras enfermedades.

Por todo lo anterior, el Instituto Nacional de Geriátrica de la Secretaría de Salud en México junto con la sociedad civil organizada interesada en mejorar la atención integral de los mexicanos que padecen algún tipo de demencia han impulsado la creación de una primera propuesta para el Plan de Acción Alzheimer y Otras demencias (PAA) ⁽¹⁶⁾.

El objetivo central del PAA es el promover el bienestar de las personas con EA y enfermedades afines y sus familiares, mediante el fortalecimiento de la respuesta del Sistema de Salud Mexicano, en sinergia con todas las instituciones responsables. Para cumplir con este objetivo, se han determinado cuatro líneas rectoras: 1) Incrementar la toma de conciencia sobre el problema; 2) Des-estigmatizar; 3) promover el bienestar tanto de las personas afectadas, como de sus familias y 4) Priorizar la atención a esta condición.

Para realizarse con éxito, se requiere de un trabajo interinstitucional concienzudo y coordinado, de manera que la acción concertada de los organismos de salud pública, el sector de desarrollo social y la sociedad civil organizada lo fortalezcan y enriquezcan para enfrentar con eficacia los efectos nocivos de esta enfermedad, favoreciendo a la vez una mayor calidad de vida a nivel individual y una mayor visibilidad social de este padecimiento.

Para asegurar el éxito de los objetivos del PAA propuesto, se ha formulado una propuesta factible, sin duplicidad de recursos y orientada a las necesidades específicas de la población mexicana. Para lograr esto, el PAA se ha alineado con dos de las metas nacionales: México Incluyente y México con Educación de Calidad que forman parte del Plan Nacional de Desarrollo (2013-2018) del Gobierno Federal. También el PAA, se ha alineado con los objetivos del Programa Sectorial de Salud (2013-2018), a través de: a) Consolidar las acciones de protección, promoción de la salud y prevención de enfermedades; b) Asegurar el acceso efectivo a servicios de salud con calidad y c) Asegurar la generación y el uso efectivo de los recursos en salud.

Las estrategias propuestas en el Plan de Acción son las siguientes:

1. Prevención y promoción de la salud mental.
2. Asegurar el acceso a servicios de calidad.

3. Diagnóstico y tratamiento oportunos de las personas afectadas por la enfermedad.
4. Formación de recursos humanos específicos y suficientes.
5. Promoción del respeto a los derechos humanos de las personas afectadas con demencia y de sus cuidadores.
6. Incrementar la investigación sobre la demencia.
7. Evaluar periódicamente la efectividad de las acciones propuestas.
8. Cuidados a largo plazo en las últimas etapas de la enfermedad.

Las acciones específicas y las metas pueden consultarse en el sitio web del Instituto Nacional de Geriátría ⁽¹⁶⁾.

En suma: La enfermedad de Alzheimer y otras afecciones relacionadas, progresan inexorablemente con la edad. A partir de los 85 años de edad una mujer de cada 4 y un hombre de cada 5 se ven afectados; en total, se estima que más de 800,000 mexicanos sufren de alguno estos padecimientos. La Organización Mundial de la Salud la reconoce como una prioridad en Salud Pública en países de ingreso medio como el nuestro.

Frente al triple desafío científico, médico y social que ello representa, los Institutos Nacionales de Salud, encabezados en este caso por el Instituto Nacional de Geriátría, el Instituto Nacional para las Personas Adultas Mayores y la Federación Mexicana de Alzheimer, han preparado una propuesta de Plan de Acción para enfrentar estas enfermedades con acciones específicas.

Enfocado en la persona enferma y su familia, el Plan tiene por objeto promover un esfuerzo sin precedentes en la prevención, la promoción del diagnóstico precoz y el apoyo a los pacientes y sus cuidadores.

Durante nuestro trabajo en la preparación del Plan, nunca olvidamos a aquellos por cuyo bienestar lo venimos desarrollando: las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias relacionadas y sus familias. Todos los miembros del grupo de trabajo, dedicamos una parte significativa de nuestros esfuerzos cotidianos a estos pacientes, por lo cual no hay exageración al decir que nos afecta también, y por ello quizás, recomendamos un abordaje profundamente humanístico y compasivo, centrado en la persona y preocupado por la calidad de la atención.

Si bien nuestro interés se dirige, sobre todo, a las personas afectadas por este flagelo, a quienes debemos respeto y excelencia en el cuidado bajo cualquier

circunstancia; nos preocupan también los miembros de sus familias, quienes les apoyan en el día a día con afecto, valor y frecuentemente a costa de grandes sacrificios. También nos preocupan los integrantes de los servicios de salud, cuya competencia, profesionalismo y dedicación son elementos clave para la ejecución exitosa del Plan de Acción; y para quienes hemos desarrollado programas específicos de formación⁽¹⁷⁾. El concurso de las organizaciones no gubernamentales dedicadas a la atención de estas personas, bajo la égida de la Federación Mexicana de Alzheimer, es también clave, pues sus miembros aportan generosamente su tiempo y energía; y también lo son los investigadores, quienes impulsados por la visión de futuros éxitos terapéuticos, luchan por alcanzar una mejor comprensión de la enfermedad en todas sus formas.

Referencias

1. The global burden of disease: 2004 update. Geneva, World Health Organization, 2008. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf
2. Alzheimer's disease international (ADI) Policy Brief for Heads of Government: The Global Impact of Dementia. Alzheimer's disease International. London, UK. 2013. <http://www.alz.co.uk/research/GlobalImpactDementia2013.pdf>
3. Prince M, Prina M, Guerchet M. World Alzheimer Report 2013: Journey of Caring An analysis of long-term care for dementia. Alzheimer's Disease International. London, UK. 2013.
4. Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*. 2005;366:2112-7.
5. World Health Organization: "Dementia: A Public Health Priority". Washington, DC. 2012. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/98377/1/9789275318256_spa.pdf
6. Global Action against Dementia. G8 Dementia Summit, UK: 2013 https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/265869/2901668_G8_DementiaSummitDeclaration_acc.pdf
7. Mejía-Arango S, Miguel-Jaimes A, Villa A, Ruiz-Arregui L, Gutiérrez-Robledo LM. Cognitive impairment and associated factors in older adults in Mexico. *Salud Publica Mex*. 2007;49:S475-81.
8. Llibre Rodriguez JJ, Ferri CP, Acosta D, Guerra M, Huang Y, Jacob KS, et al. Prevalence of dementia in Latin America, India, and China: a population-based cross-sectional survey. *Lancet*. 2008;372:464-74.

9. Prince M, Acosta D, Ferri CP, Guerra M, Huang Y, Llibre Rodriguez JJ, et al. Dementia incidence and mortality in middle-income countries, and associations with indicators of cognitive reserve: a 10/66 Dementia Research Group population-based cohort study. *Lancet*. 2012;380:50-8.
10. Mejia-Arango S, Gutierrez LM. Prevalence and incidence rates of dementia and cognitive impairment no dementia in the Mexican population: data from the Mexican Health and Aging Study. *J Aging Health*. 2011;23:1050-74.
11. Manrique-Espinoza B, Salinas-Rodríguez A, Moreno-Tamayo KM, Acosta-Castillo I, Sosa-Ortiz AL, Gutiérrez-Robledo LM, Téllez-Rojo MM. Condiciones de salud y estado funcional de los adultos mayores en México. *Salud Publica Mex* 2013;55 supl 2:S323-S331.
12. García-Lara JM, Aguilar-Navarro S, Gutiérrez-Robledo LM, Avila-Funes JA. The metabolic syndrome, diabetes, and Alzheimer's disease. *Rev Invest Clin*. 2010;62:343-9.
13. Villalpando-Berumen JM, Mejia-Arango S, Aguilar-Salinas CA, Ordonez-Sanchez ML, Gutierrez-Robledo LM. Apolipoprotein E epsilon4, Alzheimer's disease, and cognitive performance in elderly Mexican Mestizos. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56:677-82.
14. Campos M, Edland SD, Peavy GM. Exploratory study of apolipoprotein E ε4 genotype and risk of Alzheimer's disease in Mexican Hispanics. *J Am Geriatr Soc*. 201;61:1038-4.
15. ADI/Bupa report, 'Dementia in the Americas: Current and future cost and prevalence of Alzheimer's disease and other dementias', London, UK. 2013. <https://www.alz.co.uk/sites/default/files/pdfs/dementia-in-the-americas-SPANISH.pdf>
16. Gutiérrez Robledo LM, Arrieta Cruz I. Plan de acción Alzheimer y otras demencias, México. Instituto Nacional de Geriatria/Secretaría de Salud. http://inger.gob.mx/bibliotecageriatria/acervo/pdf/plan_alzheimer_WEB.pdf México. 2014.
17. Diplomado Alzheimer y otras demencias (en línea). http://www.geriatria.salud.gob.mx/contenidos/noticias/diplomado_alzheimer_linea.html

Demencia es “Devastadora”

Ildefonso Rodríguez Leyva,
Hospital Central, Facultad de Medicina UASLP.

Definición

Demencia es la pérdida progresiva de la cognición (memoria, comportamiento y capacidad para realizar las actividades de la vida diaria), es generalmente y con frecuencia está asociada a la edad.

Criterios Diagnósticos

Se caracteriza por la alteración de múltiples defectos cognitivos: Pérdida progresiva de la memoria, del lenguaje (afasia), de la capacidad de realizar tareas previamente aprendidas (apraxia), de la capacidad de reconocer lo previamente aprendido (agnosia), alteraciones ejecutivas (planeación, organización, secuenciación y abstracción).

Los pacientes suelen mostrar imposibilidad para funcionar laboral y socialmente. Para considerar ya como definido el diagnóstico de demencia, las alteraciones mencionadas no deben ocurrir solamente durante un episodio de delirium.

Evidencia por historia clínica, examen físico y por exámenes paraclínicos (biomarcadores) de que se trata de una condición médica persistente y que puede tener múltiples etiologías.

Aunque muchas funciones se van perdiendo con la edad, hay una gran variabilidad interindividual respecto a la cognición y otras funciones. Entre los factores que pueden estar involucrados se encuentran el género, el estado de salud, educación y cultura que tienen una relación importante, en el estado de normalidad o pérdida de la misma.

Parece ser normal perder memoria con la edad (por epidemiología). Longevidad suele tener una relación directamente proporcional a la demencia (es la regla, no la excepción), sin embargo, podemos encontrar longevos con una cognición nor-

mal y enfrentamos en medicina por desgracia, la situación de enfermos jóvenes que tienen demencia.

Entre las causas de pérdida de memoria con la edad están la depresión, el abuso de sustancias, la toma de medicamentos (algunos muy populares deberían de ser proscritos, como la cinarizina o la flunarizina e incluso algunos procinéticos que favorecen deterioro intelectual), la hipoxia y desde luego el envejecimiento (que de manera natural nos lleva a la apoptosis neuronal) y recientemente ha cobrado gran importancia el conocer más acerca de la neurodegeneración que está relacionada a las enfermedades ocasionadas por depósitos anormales de proteínas plegadas, formando cuerpos de inclusión (Alzheimer, Parkinson, Esclerosis Lateral Amiotrófica, demencia Fronto-Temporal).

Con la edad sufrimos cambios neuroendócrinos que afectan tanto al diencéfalo, como a la glándula endócrina central por excelencia: la hipófisis.

El HIPOTÁLAMO: se hace menos sensible a las variaciones en la glucosa, a cambios en niveles de estrógenos, tiene menos capacidad de retroalimentación a glucocorticoides (pérdida de receptores). Mientras que la HIPÓFISIS: padece de una fibrosis intersticial progresiva que nos lleva a la reducción de la hormona del crecimiento en el sueño especialmente en el anciano. En la mujer la caída de la prolactina y de los niveles de estrógenos provocan cambios de envejecimiento. El eje hipotálamo-hipófisis-tiroideo tiene una reducción del 50%, sin constituir un estado de hipotiroidismo necesariamente. En el eje hipotálamo-adrenal suele haber un decremento del cortisol en un en el anciano (25 %), reducción en angiotensina y la respuesta adrenocortical. Hay un Incremento en los niveles de norepinefrina (acción compensatoria cardiovascular), en el eje hipotálamo-hipófisis-ovario se suele ver un incremento en el nivel de la hormona folículo-estimulante y de las gonadotropias posterior a la menopausia, con caída dramática veinte años después. En los hombres el eje hipotálamo-hipófisis-testicular mantiene función reproductiva. Los niveles de testosterona declinan después de los 50 años. Por tanto, la función neuroendócrina declina con la edad con disminución de la capacidad adaptativa y por tanto mayor facilidad a la enfermedad.

Hay en general en la edad geriátrica caída en la producción de neuropéptidos y neurotransmisores, caída de la actividad mental.

Tabla 1. Enfermedades neurológicas asociadas a la edad

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER
DEMENCIA VASCULAR
EVC
PARKINSON
ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA
DESORDENES DEL SUEÑO: Apnea obstructiva del sueño, trastorno conductual del sueño MOR, insomnio
ESPONDILOSIS CERVICAL
DELIRIUM
HEMATOMA SUBDURAL CRÓNICO
ENFERMEDAD METASTÁSICA CEREBRAL
ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS IATROGÉNICAS

Para hacer el diagnóstico de demencia tenemos que hacer una evaluación clínica en donde además de la historia médica, debemos hacer una exploración física completa, en la esfera neurológica es especialmente importante evaluar la cognición, en ello podemos apoyarnos con pruebas bien establecidas y reconocidas en su capacidad de muestreo en demencia como son el Mini-mental status de Folstein (MMSE), el dibujo del reloj, la prueba canadiense de Montreal para la cognición (MOCA). La prueba de MMSE es un excelente biomarcador y en mi percepción debe ser parte de la exploración física. Nos podría ayudar a determinar la presentación del problema desde que la sospechamos y que puede aun no ser franca hasta cuando ya existe una clara presentación de la demencia. En términos generales se subdivide la posibilidad de deterioro cognoscitivo en tres etapas de presentación:

- A) Preclínica
- B) Deterioro cognitivo mínimo (MCI)
- C) Demencia

En un afán de facilitarle al médico el acercarse más adecuadamente y en forma más precisa al diagnóstico de la demencia, sugiero utilizar una técnica para recordar siempre que la Enfermedad de Alzheimer es la demencia frecuente, pero no es la única causa de demencia, propongo la NEMOTECNIA: **DEVASTADORA**: (**d**egenerativas, **v**asculares, **t**oxicas, **a**utoinmunes, **s**istemicas, **d**epresión, **o**ncologicas, relacionada al tratamiento **Rp** (iatrogénicas), y la más frecuente la enfermedad de Alzheimer).

DEGENERATIVAS: La asociación de factores genéticos y ambientales pueden facilitar la presencia de enfermedades caracterizadas por el depósito de proteínas plegadas que forman fibrillas o incluso cuerpos de inclusión que terminan provocando una alteración celular que finalmente lleva a la muerte neuronal y de otras células gliales en el tejido nervioso. Las enfermedades degenerativas se manifiestan clínicamente por tres síndromes principales: demencia, parkinsonismo y enfermedad de la neurona motora.

Tabla 2. Las enfermedades neurodegenerativas más importantes son: (con la proteionopatía relacionada).

ENFERMEDAD DE PARKINSON: alfa sinucleína
DEMENCIA POR CUERPOS DE LEWY: alfa sinucleína
ENFERMEDAD DE HUNTINGTON: poliglutamina
ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT-JACOB: proteína priónica
ATROFIA DE MÚLTIPLES SISTEMAS: alfa sinucleína
DEGENERACIÓN CORTICOBASAL: Taupatía
PARÁLISIS SUPRANUCLEAR PROGRESIVA: Taupatía
ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA: Superóxido dismutasa 1
DEMENCIA FRONTO-TEMPORAL: TDP-43, FUS y Tau
COMPLEJO DEMENCIA-ELA-PARKINSON: Progranulina

Vascular

Solo vemos una pequeña porción del total de enfermos con este desafortunado padecimiento, que podría ser prevenido si nuestra alimentación fuera más adecuada y practicáramos más ejercicio, evitando fumar y procuráramos tener un mejor control de nuestra presión arterial y de nuestra glucosa en sangre, especialmente si tenemos una historia familiar de diabetes, de hipertensión arterial y de hiperlipidemia.

Del total de los infartos cerebrales, 25% son subcorticales y por tanto muchas lesiones hiperintensas que ahora logramos ver con la Imagen por Resonancia Magnética son “silenciosas” por tanto, la prevalencia de la enfermedad vascular subcortical debe ser mayor. Hay un apartado de la enfermedad vascular cerebral que ha sido denominado “infartos estratégicos”, que son lesiones pequeñas pero como la misma demencia, son devastadoras, un infarto localizado a nivel talámico anterior nos puede causar una demencia, aunque sea una lesión pequeña pero localizada en un sitio clave de nuestro funcionamiento cerebral.

La demencia vascular es la segunda causa más frecuente de deterioro cognoscitivo después de la enfermedad de Alzheimer, es por tanto una demencia común, tiene múltiples patrones de presentación, con frecuente afección frontal y por tanto con alteraciones ejecutivas importantes, la previamente llamada Enfermedad de Binswanger ha sido denominada actualmente DEMENCIA VASCULAR SUBCORTICAL y se caracteriza por una leucoaraiosis (lesiones confluentes en la sustancia blanca cerebral) y es tan frecuente que probablemente el 90% de los ancianos de 80 años la presentan y no necesariamente cursarán con demencia, aunque por lo menos el 40 % de ellos están demenciados, especialmente si tienen factores de riesgo vascular (Tabla 3) asociados.

Tabla 3. Factores de riesgo vascular

NO MODIFICABLES
GENERO: Masculino
EDAD: A los 55 años (11%), a los 80 (40%)
RAZA (México-americanos mayor que caucásicos)
HERENCIA (deficiencia de Proteína S, C, antitrombina III)
HISTORIA VASCULAR PERSONAL (cardíaca, cerebral, periférica)
CRECIMIENTO VENTRICULAR IZQUIERDO
MODIFICABLES
HIPERTENSION ARTERIAL (2-4 ves mayor riesgo)
DIABETES MELLITUS
HIPERLIPIDEMIA
VIDA SEDENTARIA
TABAQUISMO (el riesgo desaparece hasta 5 años después de dejar de fumar)
ALCOHOLISMO
FIBRILACIÓN AURICULAR
APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO
HOMOCISTEINA, PROTEINA C REACTIVA ALTAS
ANTICONCEPTIVOS ORALES

Tratamiento

Tabla 4. El tratamiento de la enfermedad vascular cerebral, incluye el hacer una prevención secundaria, lo podemos resumir en un ABCD:

A: Antiagregantes plaquetarios (aspirina, clopidogrel, dipiridamol, ticlopidina)

B: Normalización de la presión arterial

C: Colesterol y triglicéridos deben estar controlados (estatinas, bezafibrato)

D: Dieta adecuada

E: Ejercicio

DEVASTADORA: Enfermedades Sistémicas

Encefalopatías Metabólicas, son muy frecuentes en medicina y desafortunadamente también provocan un deterioro cognoscitivo que por desgracia no es siempre reversible, entre ellas encontramos Tabla 5.

Tabla 5.

Encefalopatía Hepática

Crónica (encefalopatía porto-sistémica)
- Complicaciones de la encefalopatía hepática

Insuficiencia Renal

Aguda
Crónica
Complicaciones

Alteraciones endócrinas

Hipotiroidismo
Hipertiroidismo
Insuficiencia suprarrenal
Híper- e hipoparatiroidismo

Alteración de electrolitos

HIponatremia
HIpernatremia (hiperosmolar)
Hipocalcemia
Hipercalcemia
HIpomagnesemia
Hiper magnesemia
Hípo fosfatemia
Encefalopatías Metabólicas

Falla pulmonar

Hipercapnia
Hipoxemia

**Hipoglicemia
Hiperglicemia**

No cetótica (hiperosmolar)
Cetótica

Isquemia cerebral global o multifocal

Paro cardíaco breve
Síndromes de hiperviscosidad
Estados protrombóticos

Encefalopatías nutricionales:

Wernicke
Deficiencia de Vitamina B12
Deficiencia de Folato
Marchiafava-Bignami
Pelagra (deficiencia de niacina)

Asociado a sepsis

Falla orgánica múltiple

Relacionado a embarazo

Hiperémesis gravidarum:
Deficiencia vitamínica

La demencia es devastadora: tóxicas y traumáticas

El litio y el mercurio pueden causar encefalopatía demencial tóxica, el plomo inorgánico causa deterioro cognitivo en niños y neuropatía en adultos y el plomo orgánico que forma parte de la gasolina, causa agitación, parasomnias y alucinaciones.

La demencia postraumática es frecuente principalmente en dos deportes, el boxeo que ocasiona la denominada Demencia Pugilística que es una encefalopatía crónica postraumática asociada a parkinsonismo y síntomas psiquiátricos, cambios motores, afectivos y de personalidad asociados a los traumas repetidos múltiples, con disartria, rigidez, temblor, bradicinecia y ataxia y la segunda es la asociada al Fut-Bol Americano, que prácticamente se comporta con las mismas características.

Asociada a esta demencia se encuentra una patología clásica, caracterizada por una triada semiológica: demencia, apraxia de la marcha e hidrocefalia por imagen, cuyo nombre es el de **HIDROCEFALIA NORMOTENSA DEL ADULTO**, que en su fisiopatogenia, puede ser el resultado de traumas craneales únicos o repetidos, de procesos infecciosos o de toma crónica de medicamentos que modifiquen la dinámica de circulación del líquido cerebrospinal. El tratamiento de esta patología es el drenaje del LCR mediante un sistema ventrículo-atrial, ventrículo-peritoneal o lumbo-peritoneal.

La demencia es devastadora: depresión, desnutrición (Enfermedades deficitarias)

Dentro de las “D” podemos iniciar con la deficiencia de Niacina, que causa la pelagra y que da tres “D” características: dermatitis, diarrea y demencia y que ocurre en alcohólicos, desnutridos y pacientes que toman isoniazida. La deficiencia de Tiamina causa encefalopatía de Wernicke, presentándose como demencia con oftalmoparesia, ataxia, y demencia. La depresión crónica se manifiesta inicialmente como una pseudodemencia, pero puede complicarse hasta ocasionar una verdadera demencia si el paciente no es tratado adecuadamente de su problema.

La demencia es devastadora: origen genético y oncológicas)

La Enfermedad de Wilson que es una degeneración hepatolenticular, con parkinsonismo y demencia. Las Trinucleopatías: Huntington (demencia, herencia y corea). Las Ataxias Espinocerebelosas (SCAs), el síndrome de Frágil X, forman parte del grupo de padecimientos heredados. También en este grupo de enfermedades está el CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy) que es una encefalopatía vascular hereditaria manifestada por migraña y deterioro cognoscitivo progresivo.

Entre las demencias oncológicas, con componente inmunológico (paraneoplásicas) están las encefalitis límbicas, asociadas muchas veces a un cáncer a distancia o a una respuesta inmunológica que afecta el sistema central de la emoción (anticuerpos anti receptor NMDA).

La demencia es devastadora (relacionada al tratamiento: iatrogénicas)

Entre los fármacos asociados a provocar demencia se encuentran: los anticolinérgicos, los antiepilépticos, los antihipertensivos, los antineoplásicos, antipsicóticos, el bismuto (uso crónico), las estatinas, los corticoesteroides, la ciclosporina, las citoquinas incluyendo a los interferones e interleucinas, los estrógenos, el ibuprofeno, los neurolepticos, los sedantes-hipnóticos: difenhidramina y benzodiazepinas, los opioides, los antidepresivos tricíclicos, el triptofano.

La demencia es devastadora: autoinmune

Los procesos autoinmunes que provocan inflamación vascular (vasculitis) que a su vez ocasione disminución en el flujo sanguíneo cerebral focal, multifocal o en forma difusa, puede darnos demencia. La Encefalopatía de Hashimoto ha sido reconocida de manera mas frecuente y se asocia a una enfermedad autoinmune tiroidea relacionada a demencia y con títulos elevados de anticuerpos antitiroglobulina y antiperoxidasa.

La vasculitis primaria del SNC, la asociada a la presencia de anticuerpos anti-cardiolipina, a la vasculopatía Retinococleocerebral (Síndrome de Susac), al síndrome de Sjögren, a la arteritis de células gigantes, al lupus eritematoso sistémico, al síndrome de Sneddon, a la poliarteritis nodosa, a la enfermedad de Behçet. Están entre otras como causa también de demencia inmunológica.

En el abordaje diagnóstico de los pacientes con demencia, no solamente debemos realizar una historia clínica completa, con una exploración física detallada. Conviene que contemos con al menos estos exámenes paraclínicos, Tabla 6.

Tabla 6.

Estudios Serológicos:

BH, QS, PFHs, Amonio, VSG, PCR, ANAs, Perfil Tiroideo, Vitamina B12, Lyme,

HIV, Tiempos de Coagulación, perfil inmunológico completo, T3, T4, TSH, anticuerpos antitiroglobulina, antiperoxidasa.

Examen general de orina

Líquido Cefalorraquídeo, especialmente en la sospecha de infecciones: citoquímico, citológico, VDRL, Bandas Oligoclonales, cultivos: hongos, mycobacterias, Tau, alfa sinucleína y beta amiloide en LCR.

RMN de encéfalo (EN SUS DIFERENTES FORMAS): estructural SPECT, PET: Estudio funcional (beta amiloide, tau)

Electroencefalograma

Tomografía Computada extracraneal en la sospecha de neoplasia

El tratamiento puede ser **ESPECIFICO** intentando corregir los déficits en neurotransmisión que el paciente presenta. **DOPAMINÉRGICO**: para mejorar atención, memoria de trabajo y actividad motora (los agonistas dopaminérgicos y la levodopa). **COLINÉRGICO**: intentando mejorar la atención, la memoria, las funciones ejecutivas (se pueden intentar los anticolinesterasicos que actúan a nivel de los receptores muscarínicos M1: como serían la rivastigmina, el donezepilo y la galantamina). El manejo **SEROTONINÉRGICO**: para contrarrestar las alteraciones afectivas (antidepressivos inhibidores de la recaptura de serotonina). Los fármacos con actividad **NO-RADRENÉRGICA**: para mejorar el afecto y atención (atomoxetina, naftoxacina).

Cada paciente debe individualizarse y requerirá en ocasiones de un manejo **NO ESPECIFICO** pero necesario para modularle la hiperactividad o las ideas delirantes, ilusiones o actividad alucinatoria y requerirá de fármacos antipsicóticos (tendremos que considerar que hay pacientes muy sensibles a neurolépticos y que en las enfermedades neurodegenerativas debemos tratar de no usar antipsicóticos típicos). El manejo antidepressivos es conveniente cuando el paciente está dándose cuenta de su problema y esto le lleva a depresión (debemos evitar los fármacos tricíclicos porque afectan memoria por su función anticolinérgica), para mejorar memoria también podemos usar los **ANTICOLINESTERÁSICOS** y la **MEMANTINA** si fuese necesario.

Siempre habrá que intentar reintegrar al paciente a su vida familiar.

Conclusiones

Lo frecuente es lo común y aunque la enfermedad de Alzheimer es la causa más frecuente de demencia, no es la única y los trabajadores de la salud, debemos estar

atentos a otras posibilidades etiológicas en todo enfermo con deterioro cognoscitivo. Debemos ser lógicos, no pensemos de entrada en lo raro, pero si armemos siempre un rompecabezas clínico que nos ayude a realizar un abordaje diagnóstico más adecuado.

Hagamos siempre una buena historia clínica y una adecuada exploración (búsqueda de signos atáxicos, meníngeos, piramidales, cerebelosos).

Por tanto, debemos de hacer un esquema médico basado en hacer inicialmente un diagnóstico sindromático, luego un diagnóstico topográfico, establecer un diagnóstico etiológico que nos permita definir las posibilidades para explicar el problema del paciente, con el apoyo de la historia clínica y de los exámenes de apoyo establecemos un diagnóstico final y siempre tener en cuenta que nos podemos equivocar y que debemos tener siempre un diagnóstico diferencial, mi propuesta está en que usemos la nemotecnia DEVASTADORA para ayudarnos a hacer ese abordaje diagnóstico de manera más sencilla y ordenada.

Bibliografía recomendada

- Flicker, L. (1999). Dementia reconsidered: The person comes first. *BMJ*, 318(7187), 880.
- Román, G. C., Tatemichi, T. K., Erkinjuntti, T., Cummings, J. L., Masdeu, J. C., Garcia, J. A. & Scheinberg, P. (1993). Vascular dementia Diagnostic criteria for research studies: Report of the NINDS-AIREN International Workshop*. *Neurology*, 43(2), 250-250.
- Hachinski, V. C., Lassen, N. A., & Marshall, J. (1974). Multi-infarct dementia: a cause of mental deterioration in the elderly. *The Lancet*, 304(7874), 207-209.
- Fratiglioni, L. Launer, L. J., Andersen, K., Breteler, M. M., Copeland, J. R., Dartigues, J. F. & Hofman, A. (1999). Incidence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology*, 54(11 Suppl 5), S10-5.
- Perry, E. K., Tomlinson, B. E., Blessed, G., Bergmann, K., Gibson, P. H., & Perry, R. H. (1978). Correlation of cholinergic abnormalities with senile plaques and mental test scores in senile dementia. *BMJ*, 2(6150), 1457-1459.
- Hutton, M., Lendon, C. L., Rizzu, P., Baker, M., Froelich, S., Houlden, H. & Lynch, T. (1998). Association of missense and 5' splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17. *Nature*, 393(6686), 702-705.
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Kawas, C. H. & Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzhei-

mer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 7(3), 263-269.

- Bayles, K. A., Kaszniak, A. W., & Tomoeda, C. K. (1987). *Communication and cognition in normal aging and dementia*. College-Hill Press/Little, Brown & Co.
- McKeith, I. G., Dickson, D. W., Lowe, J., Emre, M., O'brien, J. T., Feldman, H., ... & Yamada, M. D. L. B. (2005). Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies Third report of the DLB consortium. *Neurology*, 65(12), 1863-1872.
- Vermeer, S. E., Prins, N. D., den Heijer, T., Hofman, A., Koudstaal, P. J., & Breteler, M. M. (2003). Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *New England Journal of Medicine*, 348(13), 1215-1222.
- Navia, B. A., Jordan, B. D., & Price, R. W. (1986). The AIDS dementia complex: I. Clinical features. *Annals of neurology*, 19(6), 517-524.
- Winblad, B., & Poritis, N. (1999). Memantine in severe dementia: results of the 9M-best study (benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine). *International journal of geriatric psychiatry*, 14(2), 135-146.
- Spillantini, M. G., Crowther, R. A., Jakes, R., Hasegawa, M., & Goedert, M. (1998). α -Synuclein in filamentous inclusions of Lewy bodies from Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(11), 6469-6473.
- Anthony, J. C., LeResche, L., Niaz, U., Von Korff, M. R., & Folstein, M. F. (1982). Limits of the 'Mini-Mental State' as a screening test for dementia and delirium among hospital patients. *Psychological medicine*, 12(02), 397-408.
- Anthony, J. C., LeResche, L., Niaz, U., Von Korff, M. R., & Folstein, M. F. (1982). Limits of the 'Mini-Mental State' as a screening test for dementia and delirium among hospital patients. *Psychological medicine*, 12(02), 397-408.

Factores de riesgo para demencia tipo Alzheimer

Dr. Gonzalo Ramón González González
Dr. Francisco Javier López Esqueda

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define como factor de riesgo cualquier atributo, característica o exposición que ocasiona que un individuo incrementa la probabilidad de desarrollar una enfermedad o lesión.

Según la Sociedad británica de Alzheimer todos los seres humanos estamos en riesgo de padecer demencia, sin embargo las probabilidades de padecerla son diferentes de unos a otros, por ejemplo, una mujer de 85 años está más en riesgo que otra del 33 años, considerando solo la edad, sin embargo, una persona quién tiene algún factor de riesgo para demencia, no significa necesariamente que la vaya a desarrollar, así como también el evitar estos factores, tampoco garantiza que va a permanecer libre de la enfermedad.

La demencia tipo Alzheimer es la causa más común de demencia en los adultos mayores, conformando aproximadamente entre un 60% a 70% de los casos ⁽¹⁾.

Se sabe que la EA es una enfermedad neurodegenerativa que predomina en la población senil, que no es una consecuencia normal del envejecimiento y que al igual que todas las demás enfermedades crónicas como la diabetes, la hipertensión, la osteoporosis y la dislipidemia, el abordaje debiera de ser eminentemente de prevención, pues a la luz de los conocimientos actuales no hay ningún tratamiento que pueda curar la demencia o revertir su evolución, por lo que el enfoque prioritario deberá ser el identificar los principales factores de riesgo (FR) para tratar de evitar o retrasar su desarrollo.

Factores de riesgo y prevención

Algunos factores de riesgo para enfermedad de Alzheimer han sido claramente identificados y otros están surgiendo paulatinamente a través del tiempo. Hoy la prevención se centra en los objetivos sugeridos por los estudios científicos disponibles, por ejemplo la lucha contra los factores de riesgo relacionados con las enfermedades

vasculares, como la diabetes, la hipertensión y la obesidad en la mediana edad, el tabaquismo y la inactividad física. Es aquí donde cobra sentido la frase “lo que es bueno para el corazón, es bueno para el cerebro”.

Con el fin de facilitar una intervención más adecuada, los FR pueden clasificarse en aquellos de tipo intrínseco (edad, sexo, grupo étnico, historia familiar, mutaciones genéticas, etc.) y aquellos de tipo extrínseco (estilo de vida, enfermedades o lesiones, condiciones socioeconómicas, los factores psicosociales y los ambientales).

Dentro de los factores intrínsecos es poco lo que se puede hacer al no poder ser controlados en el corto o mediano plazo, pues esto depende de las modificaciones celulares y moleculares que surgieran con el paso del tiempo en las diferentes generaciones, sin embargo, el conocerlos, nos puede orientar a identificar de manera temprana los casos de EA.

Se ha podido constatar que la edad sigue siendo el principal factor de riesgo observándose en los mayores de 85 años una prevalencia de 38%, en los de 75-84 años un 44%, en los de 65-74 años un 15% y en los menores de 65 años un 4%⁽²⁾.

Es así que ambos, edad y sexo son factores que influyen en la aparición de la EA observándose mayor prevalencia en mujeres, según se demuestra en algunos estudios entre ellos uno realizado en México cuyos resultados publicados en el 2008 nos muestran cómo a partir de la sexta década de la vida el desarrollo de la enfermedad predomina en el sexo femenino tanto en el medio urbano como en el rural⁽³⁾ Tabla 1.

Tabla 1. Prevalencia de demencia (IC 95%) por grupo de edad y sexo según área de residencia en México

Área por sexo	65-69 años	70-74 años	75-79 años	≥ 80 años	Prevalencia cruda IC 95%	Prevalencia estandarizada IC 95%
Urbana						
hombres	0	5.1% (1.1-9.1)	3.8% (0.0-8.1)	16.3% (7.5-25.0)	8.6% (6.8-10.4)	7.4% (5.9-8.9)
Mujeres	0.5% (0.0-1.6)	4.3% (1.5-7.0)	13.5% (7.4-19.5)	25.2% (18.1-32.3)		

Rural						
Hombres	0	0.2-9% (0.0-6.2)	6.9% (1.5-12.3)	20.7% (12.9-28.6)	8.5% (6.7-10.3)	7.3% (5.7-9.0)
Mujeres	2.0% (0.1-4.0)	6.0% (2.2-9.9)	9.7% (4.6-14.8)	22.9% (15.3-30.6)		

Respecto a los factores hereditarios, se sabe que existen dos formas de presentación de la EA: la familiar que se presenta de forma temprana que conforma menos del 5% de los casos y la esporádica que es más tardía donde se aglutinan el 95% de los pacientes⁽⁴⁾.

La demencia familiar generalmente ocurre antes de los 60 años de edad y es causada por mutaciones hereditarias en uno o más de los 3 siguientes genes: presenilina 1 (PS1), presenilina 2 (PS2) y proteína precursora amiloide (PPA), todos los cuales están involucrados en la producción de proteína beta amiloide que es la característica distintiva en la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer. Los individuos que heredan alguno de esos genes podrían desarrollar con mayor probabilidad la EA. Los miembros de la familia que no heredan esos genes tienen la misma probabilidad que la población general.

La forma esporádica ocurre más frecuentemente entre la 7ª y 8ª décadas de la vida. El legado hereditario y los factores de riesgo son más complejos que en la forma familiar. La apolipoproteína E (APOE) es el gen más estudiado que incrementa el riesgo de EA y en especial la presencia de su alelo ε4 el cual se considera necesario pero no suficiente para el desarrollo de la enfermedad, puesto que solo el 35% al 50% de los pacientes con EA tienen al menos una copia de ese alelo. Los individuos homocigotos para la APOE ε4 tienen un mayor riesgo para EA, pero nuevamente, ser homocigoto no garantiza que va a desarrollar la enfermedad. Tampoco se ha definido si la presencia de éste alelo tiene relación con la aparición del deterioro cognitivo leve (DCL). No se recomiendan las pruebas genéticas de manera general incluso ni en aquellos miembros de la familia con un enfermo de demencia Alzheimer excepto después de haber realizado un consejo genético exhaustivo⁽⁵⁾.

En torno a los factores extrínsecos, que son a los que principalmente se va a hacer alusión en éste análisis, el impacto puede ser muy importante en el corto, mediano y largo plazo.

¿Qué factores de riesgo susceptibles de modificar han sido actualmente identificados en la prevención de la enfermedad de Alzheimer?

En un estudio publicado recientemente cuyos resultados se muestran en el cuadro 2, se pueden observar los principales factores de riesgo para la EA que son potencialmente modificables en el mundo y en un área específica como es los Estados Unidos de América ⁽⁶⁾.

	Prevalencia en la población	Riesgo relativo (IC 95%)	Riesgo atribuible a la población (rango de confianza)	Número de casos atribuibles (miles; rango de confianza)
Mundial				
Diabetes mellitus	6.4%	1.39 (1.17-1.66)	2.4% (1.1-4.1)	826 (365-1374)
Hipertensión en la edad media de la vida	8.9%	1.61 (1.16-2.24)	5.1% (1.4-9.9)	1746 (476-3369)
Obesidad en la edad media de la vida	3.4%	1.6 (1.34-1.92)	2.0% (1.1-3.0)	678 (387-1028)
Depresión	13.2%	1.9 (1.55-2.33)	10.6% (6.8-14.9)	3600 (2295-5063)
Inactividad física	17.7%	1.82 (1.19-2.78)	12.7% (3.3-24.0)	4297 (1103-8122)
Tabaquismo	27.4%	1.59 (1.15-2.20)	13.9% (3.9-24.7)	4718 (1338-8388)
Baja educación	40.0 %	1.59 (1.35-1.86)	19.1% (12.3-25.6)	6473 (4163-8677)
Combinado (máximo)	-	-	50.7%	17 187 028*
Estados Unidos de América				
Diabetes mellitus	8.7%	1.39 (1.17-1.66)	3.3 % (1.5-5.4)	174 (77-288)
Hipertensión en la edad media de la vida	14.3%	1.61 (1.16-2.24)	8.0 % (2.2-15.1)	425 (119-798)

Obesidad en la edad media de la vida	13.1%	1.6 (1.34-1.92)	7.3 % (4.3-10.8)	386 (226-570)
Depresión	19.2%	1.9 (1.55-2,33)	14.7 % (9.6-20.3)	781 (506-1078)
Inactividad física	32.5%	1.82 (1.19-2.78)	21.0 % (5.8-36.6)	1115 (308-1942)
Tabaquismo	20.6%	1.59 (1.15-2.20)	10.8 % (3.0-19.8)	574 (159-1050)
Baja educación	13.3%	1.59 (1.35-1.86)	7.3 % (4.4-10.3)	386 (236-544)
Combinado (máximo)	-	-	54.1%	2 866 951*

Estilo de vida

Dieta:

Existe una fuerte evidencia respecto a que una dieta saludable, rica en frutas y vegetales, con pocos alimentos procesados y baja en grasas saturadas, disminuye el riesgo de padecer demencia vascular al reducir el riesgo de hipertensión arterial, enfermedad cardíaca, elevación de los niveles de colesterol y diabetes.

La evidencia es menos clara respecto a la enfermedad de Alzheimer. Algunos estudios sugieren que el mantenimiento de un peso corporal saludable es un factor protector importante, y que la gente con obesidad tiene un mayor riesgo de desarrollar demencia ⁽⁷⁾.

Las vitaminas son compuestos químicos orgánicos solubles en agua que no pueden ser sintetizados en suficientes cantidades por el organismo, por lo que tienen que ser adquiridos a través de la dieta. Las vitaminas del complejo B (B6, B9 y B12) son las más ligadas al proceso de cognición. Cuando hay deficiencia de vitamina B9 (ácido fólico) o vitamina B12, los niveles de homocisteína aumentan, lo cual predispone a la acumulación de proteína amiloide y proteína tau que desencadenan la muerte celular al estimular la apoptosis, la neurotoxicidad y la activación plaquetaria ⁽⁸⁾.

Estudios controlados aleatorizados han mostrado que al suplementar la dieta con las vitaminas del complejo B señaladas, se reducen consistentemente los niveles

de homocisteína ^(9,10), sin que eso signifique que necesariamente habrá de observarse una disminución o mejoría en la declinación cognitiva o una reducción de la incidencia. Sin embargo, en aquellos individuos en quienes se han observado niveles elevados de homocisteína, ellos sí podrían mejorarse con suplementación de esas vitaminas y disminuir el riesgo de EA.

Respecto a los antioxidantes, actualmente existe insuficiente evidencia basada en estudios longitudinales o estudios controlados aleatorizados que apoyen su papel beneficioso en el deterioro cognitivo.

Los ácidos grasos polinsaturados omega-3 no pueden ser sintetizados por el cuerpo humano pero debido a que son muy importantes para el cerebro, deben ser un constituyente esencial de la dieta. Sin embargo no ha podido probarse que su suplementación ayude a prevenir, tratar o atenuar la demencia.

La dieta mediterránea basada en la alta ingesta de cereales, frutas, pescado, legumbres y vegetales, ha probado ser eficiente en la prevención de enfermedades cardiovasculares, diabetes tipo 2, cáncer y la mortalidad en general. Los tres principales mecanismos biológicos implicados son el impacto sobre el sistema vascular, el estrés oxidativo y la atenuación sobre la respuesta inflamatoria. Su efecto sobre la prevención de la demencia se explica por esos mismos procesos ⁽¹¹⁾.

En conclusión, tener una dieta saludables es altamente recomendable, pero actualmente no hay suficiente evidencia que relacione los micro y macro nutrientes como vitamina B6, B9, B12, vitamina c, vitamina E, flavonoides, omega-3 o dieta mediterránea) con la función cognitiva.

Tabaquismo:

Aunque a la fecha aún existen resultados contradictorios en los diferentes estudios realizados, la evidencia orienta a que el tabaquismo directo o la inhalación de humo de segunda mano e incluso el uso de productos derivados del tabaco incrementan el riesgo de demencia a través de los mismos mecanismos biológicos relacionados con daño cardiovascular ⁽¹²⁾. El riesgo relativo para desarrollar demencia Alzheimer reportado en al menos dos metanálisis realizados en países de alto ingreso per capita en derredor del año 2000 ^(13,14), comparando fumadores contra no fumadores, fue de 1.79 (IC 95% 1.43–2.23) y 1.59 (95% CI 1.15–2.20) respectivamente. Esos hallazgos también han sido confirmados en países en desarrollo como México ⁽¹⁵⁾.

Actualmente se estima que el 14% de los casos de EA en el mundo son atribuibles al tabaquismo ⁽⁶⁾, por lo que insistir en la suspensión del tabaquismo, aún en edades tardías, siempre será beneficioso y podría reducir el riesgo de demencia de cualquier tipo y en aquellos pacientes que ya la tienen podría reducir el riesgo de morir tempranamente.

Los médicos sean neurólogos, psiquiatras, internistas, geriatras, integrados o de familia, deberían aconsejar rutinariamente a sus pacientes respecto a los beneficios de dejar de fumar o evitar la exposición al humo de segunda mano así como controlar otros factores de riesgo asociados lo que contribuiría a disminuir el riesgo de enfermedades cardiovasculares y demencia.

Alcoholismo:

La asociación entre el consumo de alcohol y deterioro cognitivo ha sido controversial, pero el riesgo parece presentarse en una curva en J, donde los pacientes que toman alcohol de una forma moderada tienen bajo riesgo de EA comparados con los abstemios ((RR 0.62, 95% CI: 0.54-0.69) pero los grandes bebedores tienen igual riesgo que los abstemios (RR 1.02, 95% CI: 0.36-1.67). La controversia continúa hasta la fecha debido a que existen mecanismos biológicos que explican ambos fenómenos: de daño y de protección, tal como fue publicado recientemente por la Asociación Internacional de Alzheimer en su reporte del 2014.

En la actualidad y con base en la evidencia disponible sobre el impacto del consumo de alcohol y la incidencia de EA, se considera irrelevante formular políticas de Salud Pública al respecto, sin dejar de considerar que el consumo excesivo de alcohol es dañino para la salud y se debe desestimular este hábito.

Actividad física:

Existen una gran cantidad de estudios observacionales que han indagado sobre la relación de EA y actividad física, sin embargo no hay estudios controlados aleatorizados que muestren específicamente el potencial efecto protector de programas de actividad física para reducir el riesgo de EA. Por lo tanto y a pesar de conocer los efectos beneficiosos que da el ejercicio (tabla 3) no puede hacerse una recomendación específica de la actividad física como una forma de prevenir o retrasar el inicio de la demencia (Alzheimer's Disease International: World Alzheimer report 2014). Por el contrario, la inactividad física podría considerarse un factor de riesgo ⁽⁶⁾.

Tabla 3. Efectos beneficiosos de la actividad física apoyada en la evidencia epidemiológica y los mecanismos generales (adaptada de Rolland et al. 200888)

Mecanismos generales	Acciones específicas
Vía metabólica y vascular	Disminución de la presión sanguínea; mejorar la tolerancia a la glucosa y reducir la resistencia a la insulina; mejorar el perfil de lípidos; mantener un peso saludable
	Mejora la perfusión cerebral (del oxígeno y glucosa)
	Acciones antioxidantes y antiinflamatorias
Mejora la estructura y función del cerebro	Mejora la estructura vascular de las dendritas y de la microglía
	Incrementa la neurogénesis (nuevas neuronas)
	Reduce la pérdida de neuronas del hipocampo
	Mejora la función sináptica y síntesis de los neurotransmisores
Impacto sobre la neuropatología relacionada con la demencia	Reduce la carga amiloidea

Educación:

Las personas con menos escolaridad tienen más riesgo de padecer EA que aquellos que han acudido a una educación formal. Esto se piensa que es debido a que se crea una “reserva cognitiva” que permite compensar mejor los cambios que ocurren en el cerebro de los pacientes con EA u otras demencias. Esa reserva cognitiva incrementa las conexiones entre las neuronas del cerebro permitiendo utilizar rutas alternativas de comunicación interneuronal y completar así las tareas cognitivas limitando su deterioro. Sin embargo existe la contraparte que señala que el bajo nivel educacional por sí solo no explica la presentación de la EA, sino que está determinado por el bajo nivel socioeconómico de ese grupo de individuos que los hace más susceptibles de padecer la enfermedad además de la carencia o limitación para hacer uso de los servicios de salud ⁽¹⁷⁾.

Enfermedades o lesiones

Dislipidemia:

Existe débil evidencia de que la dislipidemia (elevación del colesterol) que aparece en la edad media de la vida puede incrementar el riesgo de demencia, sobre todo la EA.

Hipertensión arterial:

Existe fuerte y contundente evidencia de que la hipertensión diagnosticada en la edad media de la vida incrementa el riesgo de demencia, particularmente la de tipo vascular.

Obesidad:

Existe una débil evidencia de que la obesidad presente en la edad media de la vida incrementa el riesgo de EA.

Diabetes mellitus:

Existe fuerte y contundente evidencia de que la diabetes de inicio tardío y quizá también la de la edad media de la vida, sea asociada con un incremento de todas las formas de demencia, sobre todo la de tipo vascular.

Traumatismos cráneo encefálicos (TCE).

Los traumatismos cráneo encefálicos moderados a severos incrementan el riesgo de desarrollar EA y otras demencias. Un TCE moderado se define como una lesión que conlleva pérdida del estado de conciencia o amnesia postraumática al menos durante 30 minutos. Si la pérdida de la conciencia o la amnesia duran más de 24 horas, entonces se considera una lesión severa. Los pacientes que sufren TCE moderados se asocian con el doble de riesgo para EA y otras demencias en comparación con los individuos sin esas lesiones, y TCE graves se asocian a 4.5 veces de incremento en el riesgo. Los grupos que la experimentan repetidas lesiones en la cabeza, como los boxeadores, los futbolistas y los veteranos de guerra, están en mayor riesgo de presentar demencia, deterioro cognitivo y enfermedad neurodegenerativa que los individuos que no experimentan esas lesiones.

Condiciones socioeconómicas:

El bajo nivel educacional, sobre todo en las mujeres se ha asociado con incremento en el riesgo de muerte asociado con demencia independientemente de las comorbilidades y conductas de riesgo ⁽¹⁸⁾.

Factores psicosociales

La depresión o los síntomas depresivos son comunes en los pacientes con EA. Cuando tal sintomatología se presenta justo antes del diagnóstico, podrían ser un componente primario de la propia enfermedad demencial, sin embargo se ha

encontrado mayor asociación en pacientes con demencia que han tenido síntomas depresivos incluso hasta 25 años antes del diagnóstico de EA, por lo que podría ser considerado como un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad ⁽¹⁹⁾.

Factores ambientales

El uso de benzodicepinas se ha asociado con un mayor riesgo para desarrollar EA. Ésta fuerte asociación fue observada por la exposición a largo plazo, reforzando la sospecha de una asociación directa, por lo que podría considerarse un marcador primario de la posible aparición de demencia. El uso injustificado de estos fármacos debería ser considerado como un problema de salud pública ⁽²⁰⁾.

Aluminio como factor de riesgo:

La EA está asociada a una disminución general del tejido cerebral, con una pérdida localizada de neuronas, principalmente en el hipocampo y en los núcleos basales del cerebro anterior.

Dos aspectos microscópicos son característicos de la EA; las placas amiloides extracelulares, también llamadas placas seniles, que consisten en depósitos extracelulares de proteína A β , y los ovillos neurofibrilares intraneuronales, que consisten en filamentos de una forma fosforilada de una proteína asociada a microtúbulos (Tau).

Un metanálisis realizado en el 2008 ⁽²¹⁾, confirmó que el Aluminio (Al) aumenta la neurotoxicidad de la proteína A β , la degeneración de neuronas expuestas al Al y también la agregación de la proteína A β .

Se encontró también que hay una fuerte influencia de los iones del Al en la fosforilación, y que esa puede ser la causa para que los ovillos neurofibrilares contengan microtúbulos hiperfosforilados asociados a la proteína Tau. Es posible que la fosforilación de la proteína Tau sea intensificada debido a la existencia de placas amiloides.

En resumen, el aumento en la concentración de Aluminio favorece la formación de la proteína Tau y consecuentemente la formación de ovillos neurofibrilares y enfatizar que los cerebros maduros son más susceptibles a la toxicidad del Al que los cerebros inmaduros.

Un objetivo deseable sería Disminuir la ingesta de Aluminio sea en alimentos o bebidas.

Conclusiones:

Hablar sobre factores de riesgo para EA aparentemente pudiera parecer relativamente fácil, sin embargo cuando se analiza a la luz de los conocimientos actuales y en base a la evidencia disponible, hay resultados contradictorios y se torna complicado. Sin embargo no hay duda, que el desarrollo de la EA se puede asociar directamente con algunos factores intrínsecos como la edad, el sexo femenino, factores genéticos como la presencia del Alelo Apo-E $\epsilon 4$ y factores extrínsecos como la HTA y la DM, mientras que evitar los demás factores de riesgo por separado no ha sido suficiente para prevenir o retrasar la enfermedad, pero que al interactuar sobre la combinación de los mismos quizá sí podrían tener un efecto significativo en su prevención y desarrollo, de tal manera que recomendar una dieta saludable, un ejercicio moderado, mantenimiento de una buena red social y ejercicios mentales podría ser de gran utilidad, además de suspender el hábito tabáquico, permanecer con un peso en parámetros aceptables y beber alcohol de manera moderada.

Lo cierto es que aún nos falta evidencia de mayor peso para poder generar políticas públicas de prevención de la EA, que permita enfrentar la importante y creciente prevalencia de esa enfermedad.

Bibliografía:

1. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/es/> recuperado el 16 de febrero del 2014.
2. Hebert LE, Weuve J, Scherr PA, Evans DA. Alzheimer disease in the United States (2010-2050) estimated using the 2010 Census. *Neurology* 2013;80(19):1778-83.
3. Juan J Llibre Rodriguez et al. Prevalence of dementia in Latin America, India, and China: a population-based cross-sectional survey. *Lancet* 2008; 372: 464-74.
4. Jen-Hau Chen, Kun-Pei Lin, Yen-Ching Chen. Risk Factors for Dementia. *J Formos Med Assoc* 2009; 108(10):754-764.
5. Manju Beier. Alzheimer's Disease: Epidemiology and Risk Factors. *Adv Stud Pharm.* 2005; 2(4):116-125.
6. Deborah E Barnes, Kristine Yaffe. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol* 2011; 10: 819-28.
7. Alzheimer Scotland. Risk factors in dementia April 2011

8. <http://www.alz.co.uk/sites/default/files/pdfs/nutritionand-> ; recuperado 10 marzo del 2015.
9. Garcia A, Zanibbi K. Homocysteine and cognitive function in elderly people. *CMAJ* 2004; 171(8): 897-904,
10. Hankey GJ, Ford AH, Yi Q, et al. Effect of B vitamins and lowering homocysteine on cognitive impairment in patients with previous stroke or transient ischemic attack: a prespecified secondary analysis of a randomized, placebo-controlled trial and metaanalysis. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2013; 44(8):2232-9
11. Sofi F, Cesari F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *Bmj* 2008; 337: a1344.
12. Broadstock M. Systematic review of the health effects of modified smokeless tobacco products. New Zealand Health Technology Assessment report, 2007, 10(1):1-131
13. Anstey K et al. Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *American Journal of Epidemiology*, 2007, 166(4):367-378.
14. Barnes B, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *The Lancet Neurology*, 2011,10(9):819-828.
15. Ferri C et al. Tobacco use and dementia: evidence from the 10/66 dementia population based surveys in Latin America, China and India. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 2011, 26(11):1177-1185.
16. http://www.who.int/mental_health/publications/dementia recuperado en marzo del 2015.
17. Alzheimer's Association, 2014 Alzheimer's Disease Facts and Figures, *Alzheimer's & Dementia*, Volume 10, Issue 2.
18. Tom C et al. Socioeconomic status as a risk factor for dementia death: individual participant meta-analysis of 86 508 men and women from the UK. *The British Journal of Psychiatry* (2013) 203, 10-17.
19. Robert c. Green et al. Depression as a risk factor for Alzheimer Disease. *Arch neurol.* 2003;60:653-759.
20. Sophie Billioti de Gage et al. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease:case-control study. *BMJ* 2014;349.
21. Pricilla Costa Ferreira,Kamila de Almeida Piai,Angela Maria Magosso Takayanagui, Susana Inés Segura-Muñoz. Aluminio como factor de riesgo para la enfermedad de Alzheimer.*Rev Latino-am Enfermagem* 2008 janeiro-fevereiro; 16(1).

Diagnóstico y estadios clínicos de la demencia

Dr. Marco Vinicio González Rubio

La demencia o síndrome demencial ha sido definido de múltiples formas al igual que su panoplia de presentación, así el Diccionario de la Real Academia Española la define como: Locura, trastorno de la razón, o deterioro progresivo e irreversible de las facultades mentales que causa graves trastornos de conducta ⁽¹⁾.

Desde finales del Siglo XIX varios psiquiatras y neurólogos se dieron a la tarea de caracterizar los diferentes tipos de trastornos mentales, así en Francia, el psiquiatra Jean Étienne Dominique Esquirol (1782-1840) ⁽²⁾ realizó un estudio profundo sobre el estado mental de las personas en asilos de todo el país y junto con el gobierno desarrolla un plan nacional para su tratamiento y mejora de la calidad de vida, esto constituye la base para los Hospitales Psiquiátricos.

Por otro lado Aloysius Alois Alzheimer (1864-1915) neuro-patólogo alemán, realizó la descripción clínica y estudios anatomopatológicos que caracterizaron a la demencia que le dieron su nombre. Así se inició la correlación entre la clínica y los hallazgos patológicos cerebrales para determinar que la demencia era una enfermedad cerebral orgánica.

Desde entonces, se han hecho múltiples esfuerzos para desarrollar herramientas psicológicas, de imagenología y de estudios patológicos para determinar el diagnóstico, sin embargo, el síndrome demencial sigue siendo un diagnóstico de exclusión ya que hay otros trastornos metabólicos, psicológicos, infecciosos y tumorales que pueden simular la misma sintomatología ⁽³⁾.

En este esfuerzo por desarrollar pruebas diagnósticas y de tamizaje y caracterizar a la demencia como una entidad nosológica, el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM por sus siglas en inglés) editado por la Asociación de Psiquiatras Estadounidenses, tuvo como objeto el clasificar a las enfermedades mentales con fines estadísticos y poder realizar estudios epidemiológicos y clínicos con criterios estandarizados, siguiendo la metodología utilizada para la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE). Sin embargo, la pretensión de esta clasificación no fue la de dar un cuadro clínico detallado u orientación terapéutica ⁽⁴⁾.

En el DSM-I,⁽⁵⁾ publicado en 1952, en su página 14, hace referencia a los Trastornos Causados por o Asociados con el Deterioro de la Función del Tejido Cerebral. Este deterioro fue caracterizado como: 1) Deterioro de la orientación, 2) Deterioro de la Memoria, 3) Deterioro de las funciones cerebrales superiores, 4) Deterioro del Juicio y 5) Labilidad emocional. Clasificado como enfermedad mental orgánica, se dividió en leve, moderada o severa y puede ser aguda o crónica y de etiologías diversas. Se hace mención de Síndrome Cerebral Crónico asociado con enfermedad cerebral senil (009-79x) y el Síndrome Cerebral Crónico asociado a otros trastornos del metabolismo, crecimiento o nutrición (009-700) en donde se incluye a la Enfermedad de Alzheimer como una entidad presenil.

En el DSM-III-R, aparte de pedir como algo fundamental un trastorno de la memoria, incluye al menos otra característica clínica como la afasia, apraxia, agnosia o trastornos de las funciones ejecutivas además de ofrecer un diagnóstico diferencial más amplio, es aquí en donde el DSM comienza a tomar la delantera comparado con el CIE-9 publicados en 1980 y 1978 respectivamente.

En el DSM-IV ⁽⁶⁾ ya se hace referencia a los diferentes tipos de demencia, desaparece el “trastorno mental orgánico” y además se incluye el criterio clínico de trastorno de la funcionalidad.

La característica esencial de una demencia consiste en el desarrollo de múltiples déficit cognoscitivos que incluyen un deterioro de la memoria y al menos una de las siguientes alteraciones cognoscitivas: afasia, apraxia, agnosia o una alteración de la capacidad de ejecución. La alteración es lo suficientemente grave como para interferir de forma significativa las actividades laborales y sociales y puede representar un déficit respecto al mayor nivel previo de actividad del sujeto.

La Demencia, en contraste con el delirio o delirium, es una enfermedad progresiva y crónica del sistema nervioso central que afecta las funciones cognoscitivas superiores (pensamiento, lenguaje, memoria) y puede ser:

1. Demencia tipo Alzheimer
2. Demencia vascular
3. Demencia debida a enfermedad por VIH
4. Demencia debida a traumatismo craneal
5. Demencia debida a enfermedad de Parkinson
6. Demencia debida a enfermedad de Huntington

7. Demencia debida a enfermedad de Pick
8. Demencia debida a enfermedad de Creutzfeldt-Jakob
9. Demencia debida a otras enfermedades médicas
10. Demencia persistente inducida por sustancias
11. Demencia debida a múltiples etiologías
12. Demencia no especificada

Criterios para el diagnóstico de demencia tipo Alzheimer según el DSM-IV:

- A) La presencia de los múltiples déficit cognoscitivos se manifiesta por:
 - 1) deterioro de la memoria (deterioro de la capacidad para aprender nueva información o recordar información aprendida previamente)
 - 2) una (o más) de las siguientes alteraciones cognoscitivas:
 - a) afasia (alteración del lenguaje)
 - b) apraxia (deterioro de la capacidad para llevar a cabo actividades motoras, a pesar de que la función motora está intacta)
 - c) agnosia (fallo en el reconocimiento o identificación de objetos, a pesar de que la función sensorial está intacta)
 - d) alteración de la ejecución (p. ej., planificación, organización, secuenciación y abstracción)
- B) Los déficit cognoscitivos en cada uno de los criterios A1 y A2 provocan un deterioro significativo de la actividad laboral o social y representan una merma importante del nivel previo de actividad.
- C) El curso se caracteriza por un inicio gradual y un deterioro cognoscitivo continuo.
- D) Los déficit cognoscitivos de los Criterios A1 y A2 no se deben a ninguno de los siguientes factores:
 - 1) otras enfermedades del sistema nervioso central que provocan déficit de memoria y cognoscitivos (p. ej., enfermedad cerebrovascular, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, hematoma subdural, hidrocefalia normotensiva, tumor cerebral)
 - 2) enfermedades sistémicas que pueden provocar demencia (p. ej., hipotiroidismo, deficiencia de ácido fólico, vitamina B12 y niacina, hipercalcemia, neurosífilis, infección por VIH)
 - 3) enfermedades inducidas por sustancias
- E) Los déficit no aparecen exclusivamente en el transcurso de un delirium.
- F) La alteración no se explica mejor por la presencia de otro trastorno del Eje I (p. ej., trastorno depresivo mayor, esquizofrenia).

Finalmente en el DSM-V ⁽⁷⁾ todo se reagrupa en el rubro de Trastornos Neurocognoscitivos y hace referencia a “Trastorno cognoscitivo mayor o leve debido a la Enfermedad de Alzheimer” y debe cumplir con los siguientes criterios:

- A) Se cumplen los criterios de un trastorno neurocognitivo mayor o leve.
- B) Presenta un inicio insidioso y una progresión gradual del trastorno en uno o más dominios cognitivos (en el trastorno neurocognitivo mayor tienen que estar afectados por lo menos dos dominios).
- C) Se cumplen los criterios de la enfermedad de Alzheimer probable o posible, como sigue:

Para el trastorno neurocognitivo mayor:

Se diagnostica la enfermedad de Alzheimer probable si aparece algo de lo siguiente; en caso contrario, debe diagnosticarse la enfermedad de Alzheimer posible.

1. Evidencias de una mutación genética causante de la enfermedad de Alzheimer en los antecedentes familiares o en pruebas genéticas.
2. Aparecen los tres siguientes:
 - (a) Evidencias claras de un declive de la memoria y del aprendizaje, y por lo menos de otro dominio cognitivo (basada en una anamnesis detallada o en pruebas neuropsicológicas seriadas).
 - (b) Declive progresivo, gradual y constante de la capacidad cognitiva sin mesetas prolongadas.
 - (c) Sin evidencias de una etiología mixta (es decir, ausencia de cualquier otra enfermedad neurodegenerativa o cerebrovascular, otra enfermedad neurológica, mental o sistémica, o cualquier otra afección con probabilidades de contribuir al declive cognitivo).

A RETENER

El DSM tiene como objetivo el ofrecer una definición estandarizada para la codificación, clasificación y diagnóstico de los trastornos mentales, que tienen amplios efectos sobre muchas especialidades.

Esta referencia práctica contiene todos los códigos CIE-9-MC y CIE-10-MC, notas de codificación y procedimientos de registro usados en el DSM-5.

Propone el diagnóstico probable o posible de los Trastornos Neurocognoscitivos Mayores y Leves, incluida la Enfermedad de Alzheimer, su severidad en leve, moderada o grave, asociado con o sin alteraciones del comportamiento.

Por otro lado, el Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Comunicativos y Accidentes Cerebrovasculares y la Asociación de la Enfermedad de Alzheimer y Trastornos Relacionados (NINCDS-ADRDA por sus siglas en inglés) propusieron, en 1984 una forma clínica para el Diagnóstico de la Enfermedad de Alzheimer. Así presentan la siguiente clasificación ⁽⁸⁾ ⁽⁹⁾:

1. Enfermedad de Alzheimer (EA),
2. Probable Enfermedad de Alzheimer,
3. Posible Enfermedad de Alzheimer e
4. Improbable Enfermedad de Alzheimer.

EA probable:

- Síndrome demencial demostrado mediante un cuestionario concreto y confirmado mediante un test neuropsicológico.
- Constatación de déficit en dos o más áreas cognitivas
- Empeoramiento progresivo de la memoria y otras funciones cognitivas o
- Existe un trastorno del nivel de conciencia,
- Inicio entre los 40 y 90 años de edad,
- Ausencia de enfermedades sistémicas o cerebrales que puedan causar los síntomas que presenta el enfermo.

La demencia se define por un declinar de la memoria y de otras funciones cognitivas respecto al estado del enfermo previo al comienzo de la enfermedad.

Los datos que apoyan el diagnóstico, aunque no son exigibles, incluyen una alteración progresiva de funciones específicas, como el lenguaje (afasia), habilidades motoras (apraxia) y de la percepción (agnosia), afectación de las actividades diarias y trastornos de la conducta, historia familiar de una enfermedad semejante, sobre todo si se confirmó neuropatológicamente, normalidad en los estudios rutinarios de LCR, cambios inespecíficos en el EEG, datos de atrofia cerebral en la TAC, que aumentan si se comprueban seriadamente.

Otros datos que refuerzan el diagnóstico de EA probable, pero que tampoco se exigen, son:

- Curso en meseta.
- Síntomas asociados como depresión, insomnio, incontinencia, ideas delirantes,

alucinaciones, reacciones catastróficas, trastornos de la conducta sexual, pérdida de peso, aumento del tono muscular, mioclonías o trastornos de la marcha, especialmente en la fase tardía, y crisis epilépticas cuando la enfermedad está avanzada.

- TAC de cráneo normal para la edad del paciente

El diagnóstico es menos probable si los síntomas comienzan de forma aguda, si se constatan signos neurológicos de déficit focal o si hay crisis epilépticas o trastornos de la marcha en la fase inicial de la enfermedad.

EA posible:

El diagnóstico de EA posible se basa en lo siguiente:

- Síndrome demencial sin causa aparente aunque haya variaciones en el comienzo del proceso, su presentación y curso clínico con respecto a la EA característica.
- Si hay otro trastorno cerebral u otro proceso sistémico suficientes para causar una demencia, pero no se considera que sean la causa real de ésta.
- Si el enfermo tiene un déficit cognitivo aislado, gradualmente progresivo y no se demuestra otro síntoma.

EA segura:

Se exige que el enfermo haya cumplido en vida los criterios diagnósticos de EA probable y que existan datos confirmatorios patológicos obtenidos mediante biopsia cerebral o necropsia.

Sin embargo no especifica su estadio como lo hace el DSM-V.

Con el fin de identificar cada uno de los criterios propuestos por el DSM para el diagnóstico de los Trastornos Neurocognoscitivos, se han realizados múltiples pruebas y una de las más utilizadas es la evaluación neuropsicológica completa como con el Test Neuropsi batería neuropsicológica breve en español ⁽¹⁰⁾. Los dominios cognoscitivos que abarca esta batería son:

- a) Orientación
- b) atención y concentración
- c) lenguaje
- d) memoria
- e) funciones ejecutivas

- f) lectura
- g) escritura
- h) cálculo

En personas con demencia leve o moderada tiene una sensibilidad del 83.5% y una especificidad del 82% ⁽¹¹⁾. La gran ventaja de este Test es que esta estandarizado para personas de habla hispana y tiene en cuenta el nivel de escolaridad, se puede aplicar tanto a personas analfabetas como a personas de alta escolaridad. La dificultad principal es que toma entre 20-30 minutos para realizarlo y es difícil utilizarlo en atención primaria del adulto mayor.

El test de Folstein y su traducción en español con la escala de Lobo han sido los instrumentos de tamizaje más empleados en nuestro medio, sin embargo tienen la limitante del grado de escolaridad que puede dar falsos positivos.

En un intento de correlacionar el grado o estadio de la demencia y la funcionalidad, se desarrollo una escala de Deterioro Global (GDS-FAST) ¹²

Así se le dan 7 grados de acuerdo al estadio:

- GDS 1. Ausencia de déficit cognitivo Normal
- GDS 2. Déficit cognitivo muy leve Normal para su edad.
- GDS 3. Déficit cognitivo leve Deterioro límite
- GDS 4. Déficit cognitivo moderado Enfermedad de Alzheimer leve
- GDS 5. Déficit cognitivo moderadamente grave Enfermedad de Alzheimer moderada
- GDS 6. Déficit cognitivo grave Enfermedad de Alzheimer moderadamente grave
- GDS 7. Déficit cognitivo muy grave Enfermedad de Alzheimer grave

En conclusión diríamos que hay múltiples formas de estadificar a la demencia y depende del interés y objetivo que busquemos lo que nos hará elegir el instrumento o la forma de clasificación. Es importante hacerlo que elementos que nos permitan comparar nuestros resultados con otros equipos y continuar con la estandarización de la evaluación de nuestros pacientes con demencia, tanto para saber su estadio como el diagnóstico estructural o etiológico, al final de cuentas lo que se pretender es dar una buena calidad de vida tanto al enfermo como a sus cuidadores.

Bibliografía:

- ¹ Diccionario de la Real Academia Española
<http://buscon.rae.es/drae/srv/search?id=0wdsOY4UKDXX27Rr02Ng>
- ² Esquirol, Jean-Étienne-Dominique (1772-1840)
<http://www.mcnbiografias.com/app-bio/do/show?key=esquirol-jean-etienne-dominique>
- ³ Josep Garre Olmo, Criterios diagnósticos de demencia: a las puertas del cambio de paradigma <http://www.revistaalzheimer.com/PDF/0161.pdf>
- ⁴ Victoria del Barrio, Raíces y Evolución del DSM, revista de historia de la psicología 2009: Publicacions de la Universitat de València 2009, vol. 30, núm. 2-3 (junio-septiembre) 81-90 Valencia (España). ISSN: 0211-0040
<https://www.google.com.mx/webhp?sourceid=chrome-instant&ion=1&espv=2&ie=UTF-8#q=Dialnet-Raices+Y+Evolucion+Del+DSM>
- ⁵ DIAGNOSTIC AND STATISTICAL MANUAL, MENTAL DISORDERS, Prepared by The Committee on Nomenclature and Statistics of the American Psychiatric Association PUBLISHED BY AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION MENTAL HOSPITAL SERVICE, 1785 MASSACHUSETTS AVE., N. W. WASHINGTON 6, D. C. 1952
<http://www.turkpsikiyatri.org/arsiv/dsm-1952.pdf>
- ⁶ DSM-IV Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales
<http://www.mdp.edu.ar/psicologia/cendoc/archivos/Dsm-IV.Castellano.1995.pdf>
- ⁷ DSM-V Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales
<http://www.integratek.es/wp-content/uploads/2014/05/DSM5ESP.pdf>
- ⁸ McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984 Jul;34(7):939-44. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6610841>
- ⁹ Anexo 1.6. Criterios NINCDS/ADRDA para la EA,(131) traducidos en la guía SEN, 2009 (6),(44)
http://www.guiasalud.es/egpc/alzheimer/completa/documentos/anexos/anexo1_6.pdf
- ¹⁰ Ostrosky, Ardila y Rosselli, Test Neuropsi- Batería Neuropsicológica breve en Español <http://elpsicoasesor.com/test-neuropsi-bateria-neuropsicologica-breve-en-espanol/>

- ¹¹ Georgina Corte Franco, Psic. Xochitl Ortiz, Neuropsic Feggy Ostrosky-Solis. Detección de deterioro cognoscitivo y demencia leve en población mexicana utilizando la escala breve del estado mental, la escala de Blessed y Neuropsi
<http://www.geragogia.net/editoriali/scale.html>
- ¹² ESCALA DE DETERIORO GLOBAL (GDS-FAST)
http://www.fbjoseplaporte.org/rceap/docs/art04_pdf08.pdf

Deterioro Cognoscitivo Leve

Mario Ulises Pérez Zepeda
Leslie Viridiana Robles Jiménez
Pamela Tella Vega

Introducción

Desde las primeras descripciones de este fenómeno, se ha intentado encontrar el eslabón entre la cognición pre-mórbida y la demencia; el deterioro cognoscitivo leve descrito por Petersen es uno de los temas que ocupan más al personal de salud que está a cargo de los adultos mayores (1). Una de las motivaciones que han impulsado el estudio de este fenómeno es la evidencia de que hay estados intermedios entre una cognición intacta y la demencia; que abre un campo de oportunidad para la detección temprana y en su caso para una intervención que pudiese retrasar la aparición de la demencia e incluso prevenirla.

Es importante no confundir el deterioro cognoscitivo leve (DCL) con el simple deterioro cognoscitivo, el cual se describe más bien como un síndrome geriátrico (2). Los problemas de memoria (o de cualquier otro ámbito cognoscitivo) tienen una presentación como síndrome geriátrico, entendido como una manifestación clínica con múltiples causas que interactúan entre sí, tal como sucede en las caídas. Es decir, la queja de un problema de memoria (o de otro problema cognoscitivo) por un adulto mayor puede ser resultado no sólo de un proceso demencial, sino también de depresión, efectos secundarios de medicamentos, deterioro sensorial (visual y auditivo), entre otras causas; incluido el deterioro cognoscitivo leve, entendido este último como una fase prodrómica de la demencia, como se explica en los siguientes apartados.

Definición

Desde su incorporación a la jerga geriátrica, el concepto de DCL se consideró una etapa intermedia entre una estado cognoscitivo intacto y demencia. Una definición muy general del DCL es: fase sintomática pre-demencia dentro de la trayectoria del deterioro cognoscitivo (3). En general los síntomas son de cualquier ámbito cognoscitivo, el individuo puede quejarse directamente de ellos —hay una diferencia

con un estado previo— y la mayor parte de las veces la situación puede ser corroborada por los familiares o personas cercanas. La característica que define al DCL como un estado pre-demencial es la ausencia de afectación funcional —definido como un estado funcional idéntico al que presentaba antes de los problemas cognoscitivos— tanto en actividades básicas como instrumentales de la vida diaria. No obstante que dentro de la definición del DCL no se incluyen los síntomas del comportamiento o neuropsiquiátricos, existen reportes en donde se ha evidenciado la presencia de mayor sintomatología depresiva o ansiosa en personas con DCL (4). Lo anterior es importante de tomar en cuenta ya que muchas veces esta características pasa desapercibida, perdiendo la oportunidad de detectar un nuevo caso de DCL.

Tal como sucede en la demencia, la definición de las distintas alteraciones cognoscitivas está dada por los puntajes bajos en pruebas neuropsicológicas y que en particular son puntajes bajos para el mismo grupo de edad y escolaridad.

Tal como se mencionó previamente, es importante no confundir el DCL con otros términos como el de deterioro cognoscitivo, problema cognoscitivo sin demencia, problema cognoscitivo mínimo, entre otros. Desafortunadamente y a pesar de que existe consenso alrededor del tema, aún se acuñan nuevos términos que dan lugar a confusión alrededor del tema.

Epidemiología

Un reporte de Mejía y cols. mostró que el DCL en población adulta mayor mexicana al ser evaluados con instrumentos que ajustan a edad y escolaridad (NEUROPSI) tuvieron una frecuencia de 23.5% y que uno de los factores que más se asociaron a dicha entidad fue la escolaridad. Sin embargo, esta muestra es limitada (n=314) y algún sesgo de muestra, como para definir concluyentes estos resultados (5). En el estudio 10/66 de Sosa y cols. en donde se tuvo una muestra representativa de la ciudad de México, se encontró una prevalencia de 3.2%, y sólo se demostró una asociación independiente con estado económico de la persona (a mejor estado, menor prevalencia de DCL) (6).

Fisiopatología

En los últimos años se ha descubierto que el DCL puede dividirse en al menos dos tipos: amnésico y de múltiples dominios. El primero se trata de el estado que más

se ha asociado a progresión a enfermedad de Alzheimer, por otro lado, el de múltiples dominios es un estado de transición hacia otro tipo de demencias principalmente vascular, cuerpos de Lewy y asociada a Parkinson. Por lo anterior, se ha aceptado que la fisiopatología del DCL es un estado temprano de aquella enfermedad hacia la que va a evolucionar. Es bien conocida la presencia de amiloide en mayor proporción en pacientes cuyo DCL es amnésico y evolucionarán hacia enfermedad de Alzheimer (7).

Diagnóstico

No obstante que hay disponibilidad de varios estudios para la evaluación de los adultos mayores con sospecha de DCL, sigue siendo el diagnóstico clínico a través de pruebas neuropsicológicas y la historia clínica, el principal medio utilizado para su detección.

Clínico

Los criterios diagnósticos han ido evolucionando a través de los años, comenzando por los de Petersen donde se consideraba que alguien presentaba DCL si reunía las siguientes condiciones (8):

- Estado intermedio entre cognición normal y demencia
- Queja de alteración en la memoria, corroborada por un observador
- Deterioro objetivo de la memoria o algún otro ámbito cognitivo
 - Disminución de al menos 2.5 desviaciones estándar en pruebas cognitivas después de ser ajustadas a edad y educación
- Sin problemas de funcionalidad

La historia clínica debe hacer énfasis en las siguientes características del problema: temporalidad (agudo, subagudo, crónico) y comorbilidad (psiquiátrica, trauma, epilepsia, cáncer, enfermedades vasculares, etcétera). Las características del DCL son las de una enfermedad crónica y no asociada a una causa subyacente aparente (9).

Imagen

Aunque los estudios de neuroimagen no son habituales en la práctica clínica cotidiana, hay una extensa oferta de los mismos con aplicaciones distintas y en algunos casos muy útiles. Principalmente la tomografía, la resonancia y el PET son los que han demostrado su utilidad; los primeros dos sugieren la presencia de DCL cuando hay disminución en el volumen cerebral y el segundo más específico, cuando

se detectan placas de amiloide, sobre todo en la porción media de los lóbulos temporales (hipocampos)(10).

Gabinete

Aún no hay biomarcadores que se consideren útiles para fines de diagnóstico de. De los más investigados se encuentra el APOE4, que no ha mostrado utilidad clínica hasta la fecha.

Tratamiento

El tratamiento para pacientes con DCL la mayoría de las veces resulta ser no específico, teniendo un enfoque en el tratamiento de eventos concomitantes, tal es el caso de depresión e hipotiroidismo (11). Sin embargo actualmente se disponen de medidas terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas, que se pueden enfocar hacia la disminución del deterioro cognitivo, la elección de cada uno de ellos, varía de acuerdo a la sintomatología y estado en el que se encuentre el paciente.

Farmacológico

Los inhibidores de la colinesterasa (rivastigmina, donepezil, galantamina) han demostrado una mejoría en la memoria y retraso en el deterioro cognitivo. Por otro lado la Vitamina E al secuestrar radicales libres parece retrasar la progresión a EA, lo que puede demostrarse en un estudio que refiere que niveles bajos de esta vitamina en adultos mayores se relaciona de manera significativa con un mayor deterioro cognitivo. Existen pocos estudios que demuestran el papel que tienen los ácidos grasos poliinsaturados así como la vitamina B12, sin embargo existe evidencia de la importante relación de estos y las funciones cognitivas (12).

No Farmacológico

Está enfocado en la mejora de la calidad de vida a través de diferentes actividades como el entrenamiento cognitivo, implementación de actividad física para mejora de la función incluyendo terapias de estimulación y ejercicio aeróbico (13).

Pronóstico

Existe fuerte evidencia sobre la evolución de pacientes bien diagnosticados con DCL amnésico a enfermedad de Alzheimer, presentando tasas de conversión hasta

del 33% a los dos años (14). Peor aún, estudios demuestran que una vez instaurado el estado demencial, la progresión hacia el deterioro del mismo es inevitable (15, 16).

Así pues, se habla de ciertos predictores de la conversión (DCL→ Demencia): atrofia hipocampal, lesiones en sustancia blanca y la presencia de síntomas neuropsiquiátricos como apatía, depresión y ansiedad (17).

Gabryelewicz y colaboradores, en su estudio con 105 pacientes seguidos durante 3 años, demuestran diferencia significativa entre los grupos “demenciados” y “en progresión de demencia” contra el grupo “estable” en los resultados de la escala MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale)(18). Por otro lado, existen pacientes que no progresan o incluso revierte el cuadro clínico, en ellos estamos obligados a identificar los factores protectores en juego y alentar su reforzamiento en los pacientes (19).

Conclusiones

El DCL es un tema completamente de vanguardia y que aún le queda mucho por ser explorado tanto por parte de los clínicos como por parte de los investigadores dedicados a atender temas de envejecimiento. Sin embargo, hoy por hoy se puede caracterizar como una entidad que antecede a la demencia y donde se pueden comenzar a implementar acciones que serán útiles en el futuro para el paciente y sobre todo para su familia, que redunden en un mejor cuidado.

Referencias

1. Petersen RC. Mild cognitive impairment : aging to Alzheimer's disease. Oxford ; New York: Oxford University Press; 2003. xiv, 269 p. p.
2. Pérez-Zepeda MU. Deterioro Cognoscitivo como Sndrome Geritrico. Gutierrez-Robledo LM, Gutierrez-vila HJ, Rojas-Mayorqun A, Ortuio-Sahagn D, Palls-Lliberia M, Beas-Zrate C, et al., editors. Guadalajara, Jalisco, Mxico: Instituto Nacional de GeriatriaUniversidad de Guadalajara; 2011. 12 p.
3. Langa KM, Levine DA. The diagnosis and management of mild cognitive impairment: a clinical review. *Jama*. 2014;312(23):2551-61.
4. Lyketsos CG, Lopez O, Jones B, Fitzpatrick AL, Breitner J, DeKosky S. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the cardiovascular health study. *Jama*. 2002;288(12):1475-83.

5. Mejia-Arango S, Gutierrez LM. Prevalence and incidence rates of dementia and cognitive impairment no dementia in the Mexican population: data from the Mexican Health and Aging Study. *J Aging Health*. 2011;23(7):1050-74.
6. Sosa AL, Albanese E, Stephan BC, Dewey M, Acosta D, Ferri CP, et al. Prevalence, distribution, and impact of mild cognitive impairment in Latin America, China, and India: a 10/66 population-based study. *PLoS Med*. 2012;9(2):e1001170.
7. Markesbery WR. Neuropathologic alterations in mild cognitive impairment: a review. *J Alzheimers Dis*. 2010;19(1):221-8.
8. Lam LC, Tam CW, Lui VW, Chan WC, Chan SS, Chiu HF, et al. Screening of mild cognitive impairment in Chinese older adults--a multistage validation of the Chinese abbreviated mild cognitive impairment test. *Neuroepidemiology*. 2008;30(1):6-12.
9. Agronin ME, Maletta GJ. Principles and practice of geriatric psychiatry. 2nd ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2011. xxii, 862 p. p.
10. Aguilar C, Westman E, Muehlboeck JS, Mecocci P, Vellas B, Tsolaki M, et al. Different multivariate techniques for automated classification of MRI data in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Psychiatry Res*. 2013;212(2):89-98.
11. Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M, Petersen RC, Ritchie K, Broich K, et al. Mild cognitive impairment. *Lancet*. 2006;367(9518):1262-70.
12. Ogawa S. Nutritional management of older adults with cognitive decline and dementia. *Geriatr Gerontol Int*. 2014;14 Suppl 2:17-22.
13. Ayalon L, Gum AM, Feliciano L, Arean PA. Effectiveness of nonpharmacological interventions for the management of neuropsychiatric symptoms in patients with dementia: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2006;166(20):2182-8.
14. Ritchie K. Mild cognitive impairment: an epidemiological perspective. *Dialogues Clin Neurosci*. 2004;6(4):401-8.
15. Morris JC, Storandt M, Miller JP, McKeel DW, Price JL, Rubin EH, et al. Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2001;58(3):397-405.
16. Wilson RS, Aggarwal NT, Barnes LL, Mendes de Leon CF, Hebert LE, Evans DA. Cognitive decline in incident Alzheimer disease in a community population. *Neurology*. 2010;74(12):951-5.
17. Jack CR, Jr., Petersen RC, Xu Y, O'Brien PC, Smith GE, Ivnik RJ, et al. Rates of hippocampal atrophy correlate with change in clinical status in aging and AD. *Neurology*. 2000;55(4):484-89.

18. Gabryelewicz T, Styczynska M, Luczywek E, Barczak A, Pfeffer A, Androsiuk W, et al. The rate of conversion of mild cognitive impairment to dementia: predictive role of depression. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007;22(6):563-7.
19. Rockwood K, Chertkow H, Feldman HH. Is mild cognitive impairment a valid target of therapy. *Can J Neurol Sci*. 2007;34 Suppl 1:S90-6.

Demencias, diagnóstico diferencial

Carlos Alberto Cano Gutiérrez

Médico Geriatra

Director Instituto de Envejecimiento, Facultad de Medicina, Pontificia

Universidad Javeriana

Director Intellectus, Centro de memoria y cognición, Hospital Universitario San Ignacio

Introducción

Todos tenemos conciencia de que debemos afrontar el acelerado envejecimiento poblacional que caracteriza al siglo XXI, pero parece que nuestra sociedad no tiene claro el reto de atender la presencia de enfermedades dependientes de la edad, como es el caso de las demencias que se pueden presentar entre el 5 y el 7% en los mayores de 60 años y en el caso de la enfermedad de Alzheimer (EA) se puede duplicar cada 5 años luego de los 65, sin tener en cuenta para ello otras demencias ⁽¹⁾. A diferencia de algunas otras entidades clínicas, la demencia compromete muchos aspectos que trascienden los aspectos neurológicos y llegan en algunos casos a alterar la dignidad del propio individuo, a la familia y a la sociedad.

Existen muchos tipos de demencia, siendo la EA la más prevalente en la mayoría de estudios ⁽²⁾, aunque existe un gran número de entidades clínicas que se deben tener en cuenta en el diagnóstico diferencial.

Conceptos básicos para el diagnóstico

El aspecto más importante en el diagnóstico y en la diferenciación del mismo es la historia clínica. Un primer elemento a tener en cuenta es el tiempo de evolución de los síntomas y su edad de aparición. En nuestro grupo de clínica de memoria y al ser un centro de referencia, tenemos un gran número de demencias no Alzheimer, en especial en los menores de 65 años, en donde las Demencias Frontotemporales (DFT) son las más prevalentes, gráfica No. 2.

Clasificación de las demencias

Son varias las propuestas que se han hecho, teniendo en cuenta aspectos clínicos o neuropatológicos. Una de las más referidas es aquella que divide a las demencias

en corticales, subcorticales o mixtas, teniendo en cuenta el compromiso o no de la sustancia blanca. El prototipo de la demencia cortical es la EA y el de la demencia subcortical es la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson⁽³⁾.

La mayoría de las clasificaciones coinciden en agruparlas en al menos tres grupos básicos: las Demencias Degenerativas Primarias (DDP), las vasculares y las secundarias o simplemente otras (Tabla No. 1).

Las DDP son las más prevalentes y corresponden en algunas series a más del 80%, destacando entre ellas a la EA, pues no solo es la más frecuente sino que es una de las entidades clínicas más estudiadas en la últimas décadas. Destacan igualmente otras entidades clínicas como las DFT y la Demencia por cuerpos de Levy, entre otras. Como se puede ver, se tiene un gran número enfermedades que pueden producir demencia y algunas de ellas llaman la atención por su frecuencia y otras por lo dramático de los síntomas y de los signos. En el primer grupo destacamos la demencia asociada al Parkinson y en la segunda las enfermedades priónicas.

Las demencias vasculares suelen acompañarse de enfermedad cardiovascular, generalmente crónica, aunque se puede relacionar en algunos casos con situaciones clínicas agudas tales como los accidentes cerebrovasculares y los infartos cerebrales estratégicos. La demencia multinfarto es la más reconocida de ellas, destacando que un número importante de pacientes puede cursar con un componente mixto, es decir vascular y degenerativo primario.

Las demencias secundarias suelen ser raras, pero siempre se deben tener en cuenta y es necesario descartarlas, al menos en el contexto clínico. Es así como se debe solicitar función tiroidea para descartar hipotiroidismo, serología en el caso de la neurosífilis y vitamina B 12 y ácido fólico en las demencias de tipo carencial.

Criterios diagnósticos

La pérdida de memoria es el principal criterio a la hora del diagnóstico y esta debe estar acompañada al menos de una de las siguientes alteraciones: afasias o cambios en el lenguaje, apraxia o alteraciones en la coordinación, agnosia o cambios en la capacidad de reconocimientos o compromiso en las funciones ejecutivas. Todo esto debe tener como consecuencia deterioro en su funcionamiento social, familiar o laboral.

Recientemente la Sociedad Americana de Psiquiatría ha publicado los criterios diagnósticos en su quinta versión y allí se hace referencia a “Evidencias de un declive cognitivo significativo comparado con el nivel previo de rendimiento en uno o más dominios cognitivos (atención compleja, función ejecutiva, aprendizaje y memoria, lenguaje, habilidad perceptual motora o cognición social)”⁽⁴⁾. Así mismo se habla de especificar la entidad etiológica, tal cual se destaca en la Tabla No. 2. En esta clasificación hace alusión a un trastorno cognitivo mayor o leve y la diferencia radica en el compromiso o no de la funcionalidad y divide el trastorno cognitivo mayor en leve, moderado o severo.

Síntomas cognoscitivos

Los síntomas cognoscitivos son los que mayor protagonismo han tenido a la hora de realizar el diagnóstico de una demencia y dicha importancia radica en que son una parte crucial, siendo considerados por todos los criterios diagnósticos.

La mayoría de los estudios tienen como principal componente de estas funciones a la memoria, aunque estas son más amplias y más complejas. Sabemos que para el diagnóstico se requiere compromiso de la propia memoria, pero en algunos tipos de demencia el inicio puede comprometer otras áreas como el lenguaje o incluso la marcha. Pero muchas veces olvidamos o no indagamos sobre otros aspectos de gran relevancia en los pacientes con demencia y que también tienen un papel protagónico. Para tal fin se les denomina como los aspectos que trascienden la esfera cognoscitiva

Trastornos del comportamiento

Uno de los aspectos que más impactan a la familia y a quienes rodean a los pacientes con demencia son los trastornos del comportamiento⁽⁵⁾. Podríamos decir que las demencias tienen tres pilares fundamentales que son las alteraciones en las funciones cognitivas, la declinación funcional y las alteraciones en el comportamiento, y es muy posible que estas últimas tengan un mayor peso a la hora de consultar al médico. Se sabe que entre un 53 y un 98% de las personas tendrán alguna alteración en el comportamiento, dependiendo del tipo de estudio realizado, del instrumento aplicado y de lo que consideremos alteración en el comportamiento, dado que el término es bastante vago, tanto en castellano como en inglés⁽⁶⁾.

Si revisamos la literatura, para la mayoría de autores los síntomas más frecuentes y molestos son la apatía, la agitación, la agresividad y los delirios⁽⁵⁾; sin embargo, la lista es muy larga y por ende tiende a confundir en su real dimensión.

Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer es el prototipo de las DDP y es la más prevalente en el mundo occidental. Suele aumentar su prevalencia conforme avanza la edad, por lo cual se ha convertido en un problema de salud pública. La incidencia anual es de 0.5% a los 65 años de edad y aumenta hasta el 8% después de los 85 años. De la misma forma la prevalencia pasa de 3% en la década de los 60, a 40% después de los 85; sin embargo en algunas poblaciones estos indicadores pueden ser mayores. A nivel mundial se espera que en los próximos 20 años el número de enfermos se duplique.

Las variaciones clínicas observadas en la evolución de la EA pueden hacer referencia al deterioro de las manifestaciones clínicas a través del tiempo, y se habla de una fase de olvidos, seguido por confusión y un síndrome afaso-aprático-agnóstico, es decir con alteraciones en el lenguaje, en la coordinación motora y en el reconocimiento. Pero es importante aclarar que en la mayoría de las veces el compromiso de las diversas áreas cognitivas es simultáneo y progresivo.

Otra forma de ver la evolución de la enfermedad es dividiéndola en tres etapas:

- **Etapla inicial:** Corresponde al proceso de instauración de la enfermedad y es un deterioro progresivo e insidioso de la memoria; la mayoría de las veces es difícil para el paciente y las familias precisar el momento de inicio. El compromiso mnésico se caracteriza por olvidar las cosas de la vida cotidiana (dónde deja los objetos, nombres de personas, números de teléfonos, repite la misma pregunta, etc). En otras áreas puede hacerse notorio el compromiso de la orientación e iniciar ciertas alteraciones en el lenguaje, principalmente la dificultad para precisar los nombres de los objetos (anomias). La mayoría de las veces los cuidadores notan una tendencia al aislamiento social y en ocasiones aparecen trastornos del afecto asociados. En este punto, aunque ya hay deterioro laboral o social, lo correspondiente a actividades básicas (bañarse, vestirse, comer, etc.) e instrumentales (manejar dinero, cocinar, salir de casa, etc.) de la vida diaria están conservadas.

- **Etapa intermedia:** Los trastornos son moderados y hay empeoramiento marcado de todas las funciones cognitivas. Hay deterioro evidente en las actividades instrumentales (corresponde al inicio del síndrome afaso-aprático-agnóstico), e incipiente en las actividades básicas de la vida diaria. Los trastornos del comportamiento aparecen en este punto de la enfermedad y se caracterizan por agresividad verbal o física, trastornos de la sensorpercepción o del pensamiento -tales como ideas delirantes- generalmente de autorreferencia.
- **Etapa Terminal:** Es el estado más severo de la entidad. El individuo pierde totalmente la autonomía instrumental y básica. Requiere soporte para todas sus actividades, hay incontinencia urinaria y fecal, el lenguaje es monosilábico o mutista y hay completo aislamiento del medio.

El examen físico de las etapas inicial y moderada puede aparecer normal. En la medida que el deterioro progresa aparecen reflejos primitivos de liberación frontal y parkinsonismo. Este último en etapas severas de la demencia y generalmente con un componente vascular asociado ⁽⁷⁾.

Demencias Frontotemporales

Las DFT representan la segunda causa de DDP y la primera en menores de 65 años en nuestra serie. Dado que en la práctica clínica no siempre es fácil su reconocimiento, es relevante aclarar algunos términos confusos con respecto a su clasificación y descripción.

Mientras algunas escuelas se refieren a la DFT como un síndrome clínico sin implicaciones histológicas específicas (por ejemplo Afasia Progresiva, Demencia Semántica, demencia del tipo frontal, demencia del lóbulo frontal, o demencia por atrofia selectiva frontal, etc.), otras describen ciertas entidades neuropatológicas específicas. Un ejemplo de lo anterior es la Enfermedad de Pick, vista por ciertos autores como un cuadro clínico y por otros como una entidad neuropatológica, con los característicos cuerpos de Pick. Luego de esta consideración, se sugiere utilizar la clasificación basada en la presentación clínica. Esta clasificación en particular retiene la DFT como un síndrome amplio, y permite subdividirla en tres grandes síndromes clínicos: la variante Frontal de la Demencia Frontotemporal, también conocida como demencia de tipo Frontal, la Demencia Semántica y la Afasia Progresiva no Fluida ⁽⁸⁾.

La variante frontal es un desorden clásicamente presenil, con una alta incidencia familiar, de hasta un 50% y que se caracteriza por cambios profundos del carácter y alteración en la conducta social y personal. Los desórdenes en el afecto y síntomas psiquiátricos pueden ser manifestaciones tempranas del declive en las esferas comportamental y cognoscitiva. Típicamente hay compromiso del lenguaje, y en estados avanzados se llega al mutismo a pesar de una conservación de las funciones lingüísticas (comprensión, escritura, etc.)⁽⁸⁾. La memoria puede estar comprometida, pero no existe una franca amnesia. Las habilidades espaciales se mantienen a través de la enfermedad. Las características más importantes incluyen los cambios marcados de personalidad y la disfunción ejecutiva, como la alteración en el razonamiento y la autocrítica, la dificultad en la generación de información, problemas con la abstracción y la organización de información; todo esto confluye en la dificultad para planear y secuenciar la información. En general, las habilidades relacionadas con el funcionamiento del lóbulo frontal están comprometidas.

La Afasia Progresiva Primaria es un trastorno selectivo del lenguaje que permanece aislado durante mínimo dos años. El síntoma característico es una carencia de la palabra junto con la presencia de parafasias semánticas (por ejemplo decir silla por mesa) y fonológicas (por ejemplo masa por casa). Finalmente el lenguaje termina en mutismo; la lectura y la escritura también están alteradas y la memoria está intacta hasta fases más avanzadas de la enfermedad⁽⁸⁾.

La Demencia Semántica se caracteriza por presentar pérdida del significado de las palabras conservando los aspectos fonológicos y sintácticos del lenguaje, así como la preservación de la memoria. Compromete el recuerdo del significado de las palabras tanto en el lenguaje como en el reconocimiento visual de los mismos. Por ejemplo, es incapaz dentro de un grupo de cubiertos escoger la cuchara, es incapaz de usar una palabra dentro del vocabulario, pero al entregársela sabe usarla perfectamente⁽⁸⁾.

Demencia Vascular

Suele ser la segunda en frecuencia, luego de las degenerativas. Las demencias lacunares se presentan luego de lesiones cerebrales extensas, generalmente secundarias a eventos cerebro vasculares. Se caracterizan en general por tener un deterioro cognoscitivo escalonado y súbito. Los hallazgos al examen físico dependen del territorio vascular comprometido.

En algunos casos no es fácil diferenciar entre una DDP y una vascular, inclusive pueden presentarse asociadas. La coexistencia de ambas entidades clínicas es frecuente y se correlaciona con la anatomía patológica.

- **Demencia Vascular de Origen Cortical**

La Demencia vascular de origen cortical hace referencia a las lesiones de los grandes vasos cerebrales y a las alteraciones cognoscitivas de rápida evolución que se acompañan de alteraciones motoras, sensitivas y afasia.

- **Demencia Vascular Subcortical**

La Demencia vascular subcortical se relaciona con infartos lacunares y alteraciones importantes de la sustancia blanca. Se acompaña de una hemiparesia pura motora, síndromes lacunares, disartria, labilidad emocional, alteraciones en las funciones ejecutivas, falta de espontaneidad, etc. Todos los hallazgos dependen del área comprometida y del tiempo de evolución de la lesión.

Demencias Secundarias

Por último, se debe hacer referencia a las demencias secundarias, destacando que algunas de ellas pueden ser reversibles o controlables en su evolución. Las más importantes en este grupo son el hipotiroidismo y la hidrocefalia de presión normal, teniendo ambas un componente subcortical.

- **Demencia por Hipotiroidismo**

Cinco por ciento de los pacientes con hipotiroidismo, pueden desarrollar deterioro cognoscitivo de características subcorticales. Puede comportarse con síntomas parecidos a la depresión o coexistir con ésta. Se ha demostrado, cómo aún en presencia de hipotiroidismos subclínicos, hay mayor riesgo de desarrollar demencia, al compararlo con individuos que tienen función tiroidea normal. En caso de detectarse tempranamente, el deterioro cognoscitivo puede revertirse totalmente.

- **Hidrocefalia de Presión Normal**

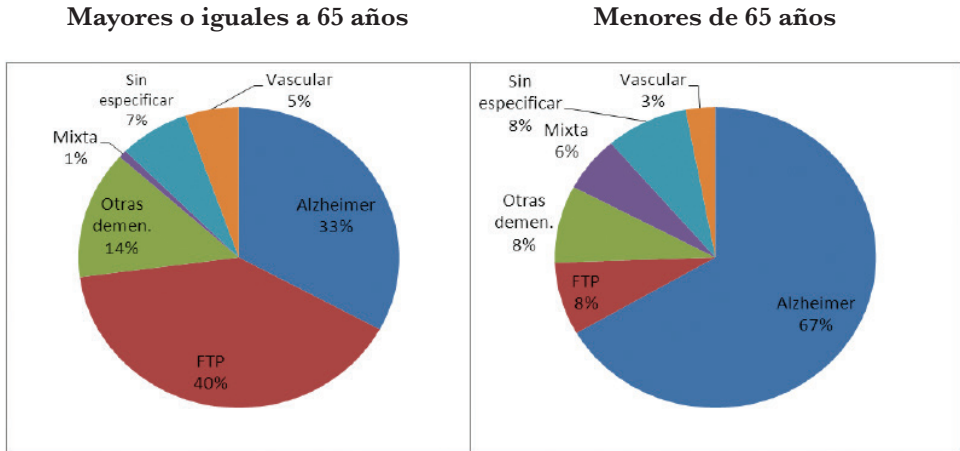
La sintomatología clásica se caracteriza por una triada diagnóstica: alteraciones de la marcha, incontinencia urinaria y deterioro cognoscitivo. El cambio en la marcha puede oscilar desde ligero “enlentecimiento” a una franca marcha magnética, e incluso inmovilismo total. Este es el síntoma que mayor respuesta tiene al evacuar la máxima cantidad de líquido cefalorraquídeo.

Como conclusión podríamos decir que las causas de demencia son múltiples, pero entre la enfermedad de Alzheimer, las demencias de tipo frontotemporal y las demencias vasculares, se encuentran la gran mayoría de ellas. Una buena historia clínica y la orientación de las ayudas diagnósticas, se podrá tener una buena certeza

Referencias bibliográficas

1. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement*. 2013 Jan; 9 (1):63-75.
2. Weuve J, Hebert LE, Scherr PA, Evans DA. Prevalence of Alzheimer disease in US states. *Epidemiology*. 2015 Jan; 26(1):e4-6.
3. Salmon DP, Filoteo JV. Neuropsychology of cortical versus subcortical dementia syndromes. *Semin Neurol*. 2007 Feb;27(1):7-21.
4. American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders, ed 5. Washington, DC, American Medical Association, 2013.
5. Edmond Teng and Jeffrey L Cummings. "Behaviour". pp: 189 to 205. in: Gauthier Serge, *Clinical Diagnosis and Management of Alzheimer's Disease*, Third edition. 2007. 394 pages. Informa UK Limited, London, UK.
6. Thompson C, Brodaty H, Trollor J, Sachdev P. Behavioral and psychological symptoms associated with dementia subtype and severity. *Int Psychogeriatr*. 2009; 12:1-6.
7. Nelson NW. Differential diagnosis of Alzheimer's dementia and vascular dementia. *Dis Mon*. 2007;53(3):148-51.
8. Graff-Radford NR, Woodruff BK. Frontotemporal dementia. *Semin Neurol*. 2007; (1):48-57

Gráfica No. 1. Clasificación de las demencias por grupos de edad (mayores y menores de 65 años), 1996-2013 (n:4.960 pacientes)



Cano C., Matallana D. y otros.
 Base de datos Intellectus. HUSI, diciembre de 2013

Tabla No. 1. Clasificación etiológica de las demencias

Demencias Degenerativas Primarias	
Enfermedad de Alzheimer	Demencia frontotemporal
Enfermedad de Pick	Degeneración córtico-basal
Parálisis Supranuclear Progresiva	Afasia Progresiva Primaria
Enfermedad de Huntington	Gliosis Subcortical Progresiva
Enfermedad de Parkinson	Demencias por cromosoma 17
Complejo ALS/Parkinson/demencia	Demencia por Cuerpos de Lewy
Enfermedades desmielinizantes	
Esclerosis múltiple	
Enfermedades priónicas	
Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob	Enfermedad de German-Strausler-Scheinker
Demencias vasculares	
Demencia Multiinfarto	Vasculopatías cerebrales inflamatorias
Demencia Lacunar	Hemorragias subaracnoideas repetidas
Enfermedad de Binswanger	Hipoxia cerebral

Demencias secundarias	
Enfermedades infecciosas o transmisibles	
Meningitis tuberculosa	Encefalitis parasitarias
Meningoencefalitis por hongos	Complejo demencia/SIDA
Meningoencefalitis crónicas virales	Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva
Neurosífilis	Abscesos cerebrales
Deficiencias vitamínicas	
Deficiencia de vitamina B12	Síndrome de Wernicke-Korsakoff
Pelagra	Deficiencia de folatos
Enfermedades metabólicas	
Hiper e hipoparatiroidismo	Complejo demencia/diálisis
Hipotiroidismo	Síndrome de Cushing
Hiper e hiponatremia	Enfermedad de Addison
Hipoglucemia recurrente	Insuficiencia pulmonar crónica
Porfiria Aguda Intermitente	Enfermedad de Wilson
Insuficiencia hepática crónica	Insuficiencia renal crónica
Enfermedades causadas por drogas o toxinas	
Medicación múltiple	Intoxicación con bromuros
Componentes orgánicos	Metales pesados Hg, Pb, As
Trauma cerebral	
Trauma cráneo-encefálico cerrado o abierto	Demencia pugilística y hematomas subdurales
Tumores Cerebrales	
Primarios y metastásicos	Síndrome paraneoplásico
Otros	
Hidrocefalia de Presión Normal	Enfermedad de Marchiafava-Bignami
Sarcoidosis del SNC	Enfermedades neuronales de Depósito

Tabla No. 2. Clasificación de los trastornos cognoscitivos. DSM 5

Trastorno neurocognitivo mayor	Trastorno neurocognitivo menor
Enfermedad de Alzheimer	Enfermedad de Alzheimer
Degeneración del lóbulo frontotemporal	Degeneración del lóbulo frontotemporal
Enfermedad por cuerpos de Lewy	Enfermedad por cuerpos de Lewy

Enfermedad vascular	Enfermedad vascular
Traumatismo cerebral	Traumatismo cerebral
Consumo de sustancia o medicamento	Consumo de sustancia o medicamento
Infección por VIH	Infección por VIH
Enfermedad por priones	Enfermedad por priones
Enfermedad de Parkinson	Enfermedad de Parkinson
Enfermedad de Huntington	Enfermedad de Huntington
Otra afección médica	Otra afección médica
Etiologías múltiples	Etiologías múltiples
No especificado	No especificado
Los déficits cognitivos interfieren en la capacidad de independencia en las actividades cotidianas	Los déficits cognitivos NO interfieren en la capacidad de independencia en las actividades cotidianas
Con o sin alteración del comportamiento	
Clasificar en leve, moderado o severo	

Resumido de “American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders, ed 5. Washington, DC, American Medical Association, 2013”.

Demencias y Sarcopenia

Mario Ulises Pérez Zepeda

Introducción

En los últimos años se ha despertado el interés por desentrañar la interacción que hay entre el estado cognoscitivo y el desempeño físico en el adulto mayor. Sin embargo, hasta la fecha los resultados que se han obtenido son poco concluyentes y se continúa la búsqueda de esta convergencia. La presunción de que la demencia (o el deterioro cognoscitivo) y la fragilidad (o la sarcopenia) tengan un origen común o se trate de un mismo fenómeno se debe principalmente a que ambos fenómenos están estrechamente asociados con el envejecimiento ⁽¹⁾. Otras características que comparten son el incremento en su prevalencia con la edad, desenlaces adversos (principalmente discapacidad), asociación con enfermedades crónicas, entre otros ⁽²⁾. Por otro lado, es extremadamente atractivo que ambos fenómenos tuviesen una fisiopatología común (al ser tratados ambos como entidades patológicas), ya que daría la posibilidad de contar con un mismo tratamiento para ambas entidades. Es en este mismo sentido que se han probado las llamadas intervenciones multidominio (nutrición, actividad física, optimización de tratamiento farmacológico) con un éxito relativo sobre todo en el retraso de la aparición de la discapacidad ⁽³⁾. Por lo anterior, la revisión de este tema será sobre lo que se dispone en la actualidad de información, con la salvedad de que esta información evoluciona y cambia día a día.

Definiciones

La demencia en su definición más simplista se trata de un problema cognoscitivo asociado a cambios en la funcionalidad (disminución de la capacidad para hacer actividades de la vida diaria); los problemas cognoscitivos pueden ser de cualquier ámbito de la misma (memoria, función ejecutiva, praxias, gnosias, etcétera). Existen distintas causas de demencia, dentro de las que destacan la enfermedad de Alzheimer, la vascular, la asociada a Parkinson y la enfermedad por cuerpos de Lewy ⁽⁴⁾. Por otro lado, se considera a la sarcopenia como una disminución en la masa y función muscular asociada al envejecimiento ⁽⁵⁾.

En la introducción se hizo mención no sólo a las demencias sino al deterioro cognoscitivo y a la fragilidad además de la sarcopenia. Lo anterior se debe a que

ambas entidades son un continuo en el camino de la propia entidad y desenlace principal: la discapacidad. En el caso de las demencias, como se menciona en el capítulo de deterioro cognoscitivo leve, éste se trata de un estado intermedio entre el estado cognoscitivo normal o pre-mórbido y la demencia. En el caso de la sarcopenia, desde que se ha comenzado a indagar en el tema se sabe que la sarcopenia es uno de los componentes esenciales de la fragilidad, un estado asociado a una respuesta inapropiada a estímulos estresantes que desemboca en un peor estado que el que previamente tenía el sujeto que la padece. Incluso se ha sugerido que la sarcopenia es una de las primeras manifestaciones en aparecer en los sujetos frágiles ⁽⁶⁾. Se ha pretendido últimamente acuñar el término de fragilidad cognoscitiva (cognitive frailty), siendo hasta el día de hoy una entidad poco definida y que poco aporta al crecimiento en el conocimiento de ambas entidades ⁽⁷⁾.

Fisiopatología

Es probablemente en este ámbito en donde más se ha avanzado en este tema. En como la integridad neurológica o su daño pueden estar en relación con un mal desempeño físico, sobre todo con la marcha y en particular con la velocidad de la marcha, que según el algoritmo europeo forma parte íntegra de la sarcopenia. Estudios epidemiológicos han encontrado una menor velocidad de la marcha en personas que tienen algún grado de deterioro cognoscitivo, incluso si no tienen demencia ⁽⁸⁾. No obstante estos hallazgos alentadores, uno de los pocos estudios que han intentado encontrar una relación causal entre la sarcopenia y el deterioro cognoscitivo en adultos mayores en Francia, los resultados fueron negativos ⁽⁹⁾.

En etapas avanzadas de las demencias los problemas de nutrición se hacen más evidentes y suelen tener un impacto mayor en el adulto mayor, es en este momento cuando la desnutrición proteico calórica del adulto puede provocar disminución en la masa muscular y eventualmente un cuadro de sarcopenia

Evaluación

Una de las principales herramientas con las que cuenta la geriatría es la llamada evaluación geriátrica integral, a través de la cual se pueden obtener datos y establecer estrategias de intervención para los adultos mayores. Dentro de esta evaluación, destaca la del desempeño físico, la nutricional y la evaluación del estado cognoscitivo que han sido descritas ampliamente en algunos otros textos. En este caso en particular se llama la atención sobre pruebas que se conocen como de “doble tarea”, que en

general esa doble tarea se refiere por un lado a una prueba cognoscitiva y por el otro a una del desempeño físico. Un ejemplo es lo que han encontrado investigadores en pacientes frágiles, que al pedírseles que realicen un ejercicio mental al estar siendo medido el balance postural, este balance se ve alterado en aquellos sujetos frágiles cuando hacen la prueba mental, en comparación con aquellos que no se consideran frágiles⁽¹⁰⁾. Es así como algunos investigadores han postulado que estas pruebas son útiles para detectar la interacción existente entre los problemas cognoscitivos y el desempeño físico que como se ha mencionado es un componente de la sarcopenia.

Conclusión

Es un tema extremadamente interesante, con mucho por conocer aún. El mensaje final de este capítulo es el de siempre entender al adulto mayor como un todo, en el cual la cabeza y el cuerpo no están separados e interactúan entre sí, lo que obliga a evaluar por completo a un adulto mayor para conocer cuál es el impacto del envejecimiento sobre una persona dada.

Referencias

1. Perez-Zepeda MU, Arango-Lopera V, Garcia-Pena C. Frailty and Cognition: Not as Straight-Forward as it Might Appear. *J Frailty Aging*. 2013;1(4):2.
2. Avila-Funes JA, Carcaillon L, Helmer C, Carriere I, Ritchie K, Rouaud O, et al. Is frailty a prodromal stage of vascular dementia? Results from the Three-City Study. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(9):1708-12.
3. Murray E, Treweek S, Pope C, MacFarlane A, Ballini L, Dowrick C, et al. Normalisation process theory: a framework for developing, evaluating and implementing complex interventions. *BMC Med*. 2010;8:63.
4. Geldmacher DS. Alzheimer's disease and dementia. *Clin Geriatr Med*. 2004;20(1):XI-XII.
5. Laviano A, Gori C, Rianda S. Sarcopenia and nutrition. *Advances in food and nutrition research*. 2014;71:101-36.
6. Morley JE, von Haehling S, Anker SD, Vellas B. From sarcopenia to frailty: a road less traveled. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2014;5(1):5-8.
7. Ruan Q, Yu Z, Chen M, Bao Z, Li J, He W. Cognitive frailty, a novel target for the prevention of elderly dependency. *Ageing Res Rev*. 2014;20C:1-10.
8. Abellan van Kan G, Rolland Y, Andrieu S, Bauer J, Beauchet O, Bonnefoy M, et al. Gait speed at usual pace as a predictor of adverse outcomes in commu-

- nity-dwelling older people an International Academy on Nutrition and Aging (IANA) Task Force. *J Nutr Health Aging*. 2009;13(10):881-9.
9. Abellan van Kan G, Cesari M, Gillette-Guyonnet S, Dupuy C, Nourhashemi F, Schott AM, et al. Sarcopenia and cognitive impairment in elderly women: results from the EPIDOS cohort. *Age Ageing*. 2013;42(2):196-202.
 10. Kang HG, Costa MD, Priplata AA, Starobinets OV, Goldberger AL, Peng CK, et al. Frailty and the degradation of complex balance dynamics during a dual-task protocol. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009;64(12):1304-11.

Manejo de las alteraciones conductuales

Dr. Felipe de Jesús Ortega Zarzosa
Médico Psiquiatra

Los cambios de conducta son muy frecuentes en personas de edad avanzada, estos cambios en ocasiones dificultan las cosas para el anciano y para su familia o las personas que cuidan de él, para que estas alteraciones sean tratadas adecuadamente y así mejorar su calidad de vida es necesario hacer una identificación adecuada del problema consistente en :

- Descripción del síntoma.
- Buscar posibles causas subyacentes.
 - Enfermedad de base
 - Personalidad premórbida
 - Problemas médicos intercurrentes
 - Situaciones ambientales
- Definir el grado de severidad del síntoma y el grado de sobrecarga que provoca en el ambiente.

Se han realizado algunos estudios clínicos basándose en el uso de Antipsicóticos para mejorar los distintos síntomas a continuación mencionaremos algunos de ellos así como sus resultados:

Antipsicóticos típicos: Haloperidol para la agitación en la demencia

Lonergan E. Luxemburg J. Colford J.

Revisión Cochrane traducida. En: *La biblioteca Cochrane Plus*, 2008 N°1. Oxford: Update Software Ltd.

Resultados

1. No hubo mejoría significativa de la agitación entre los pacientes tratados con haloperidol, comparados con los controles.
2. La agresión disminuyó en los pacientes con demencia agitada tratados con haloperidol; otros aspectos de la agitación no se vieron modificados significativamente.
3. A pesar que dos estudios revelaron mayor número de abandonos debido a los efectos adversos entre los pacientes tratados con haloperidol, no hubo diferencia

significativa en las tasas de abandono al comparar todos los pacientes tratados con los controles.

4. Los datos no fueron suficientes para analizar la respuesta al tratamiento en relación con la duración del mismo, el grado de demencia, la edad o el sexo de los pacientes y la causa de la demencia.

Efectividad de los fármacos antipsicóticos atípicos para el tratamiento de la agresividad y la psicosis en la enfermedad de Alzheimer

Ballard C. Walte J

Resultados

Hubo una mejoría significativa en la agresividad con el tratamiento con risperidona y olanzapina en comparación con el placebo.

1. Hubo una mejoría significativa en la psicosis entre los pacientes tratados con risperidona.
2. Los pacientes tratados con risperidona y olanzapina tuvieron una incidencia significativamente mayor de eventos adversos cerebrovasculares graves (incluido el accidente cerebrovascular), efectos secundarios extrapiramidales y otros resultados adversos importantes.
3. Hubo un aumento significativo de los abandonos entre los pacientes tratados con risperidona (2 mg/día) y olanzapina (5-10 mg/día).
4. Los datos fueron insuficientes para examinar la repercusión sobre la función cognitiva.

Efectividad de los fármacos Antipsicóticos Atípicos para el tratamiento de la agresividad y la psicosis en la enfermedad de Alzheimer

Ballard C. Walte J

Revisión Cochrane traducida. En: *La biblioteca Cochrane Plus*, 2008 N°1. Oxford: Update Software Ltd.

Conclusiones

1. La evidencia sugiere que la **risperidona y la olanzapina** son útiles para reducir la agresividad y que la **risperidona reduce la psicosis**, pero ambas se asocian con eventos adversos graves cerebrovasculares y síntomas extrapiramidales.

2. A pesar de su moderada eficacia, el aumento significativo de los eventos adversos confirma que **ni la risperidona ni la olanzapina deberían usarse en forma sistemática para tratar a los pacientes con demencia con agresividad o psicosis, a menos que hubiera un riesgo marcado o perturbación severa.**

A pesar que no hubo suficientes datos disponibles en los ensayos considerados, un metanálisis de 17 ensayos controlados con placebo sobre los neurolépticos atípicos para el tratamiento de los síntomas conductuales en personas con demencia, realizado por la FDA (*con datos que no eran del dominio público*) sugirió un aumento significativo de la mortalidad (OR 1,7).

Algunas cuestiones a debate sobre la seguridad y tolerabilidad de los antipsicóticos son:

Riesgo de ACV (3,3% frente al 1,1%).

Población basal a estudio con alto riesgo de ECV.

No se conocen los pacientes que puedan tener más riesgo del efecto adverso.

Riesgo de mortalidad (1,6-1,7); (4,5% vs 2,6%).

Efecto farmacológico común.

Datos no publicados

No se disponen datos sobre riesgo en comorbilidad específica.

No conocemos el riesgo de mortalidad de los trastornos conductuales graves.

Los antipsicóticos típicos han demostrado un riesgo de muerte en ancianos similar al de los atípicos (*Wang et al. N Engl J Med, 2005; 353 (22): 2335-41*).

Algunas de las recomendaciones para el uso de antipsicóticos en el tratamiento de alteraciones conductuales en el adulto mayor serían las siguientes:

- Valorar el contexto en el que se produce la agresividad.
- Identificar el tipo de síntomas psicóticos que relata el enfermo
- Delirios
- Alucinaciones
- Falsos reconocimientos
- Describir la agitación.

Los antipsicóticos más recomendados en estos casos son:

Risperidona: 0,5 – 2 mg/día

Quetiapina: 25 – 400 mg/día

Olanzapina: 2,5 - 10 mg/día

Haloperidol 1 a 2 mg en gotas

Evidencias sobre el tratamiento farmacológico de los síntomas no cognitivos demuestran que:

De 6 ensayos con antidepresivos (citalopram, moclobemida y tricíclicos), tres demostraron mejoría frente a placebo y tres no. Tasa elevada de respuesta a placebo.

- La depresión ocurre con frecuencia en el curso de la demencia, fluctúa espontáneamente y tiene una alta tasa de respuesta a placebo.
- No está claro si la depresión mayor, la distimia u otros subtipos responden mejor a antidepresivos. No hay diferencias entre antidepresivos.
- Los efectos adversos en pacientes dementes son similares a los referidos por pacientes ancianos no dementes.
- Parece aconsejable el uso de AD durante 6 meses a 1 año.
- Antidepresivos para los trastornos conductuales en EA, demencia vascular y demencia mixta.

Es recomendable el uso de antidepresivos si se detecta algún trastorno depresivo u otro síntoma conductual como irritabilidad o ansiedad.

Los ISRS pueden ser eficaces en pacientes con desinhibición sexual.

Los antidepresivos más recomendados son:

- Citalopram: 10-40 mg/día
- Escitalopram: 5-20 mg/día
- Sertralina: 50-200 mg/día
- Mirtazapina: 15-45 mg/día

También se han realizado algunos estudios con antiepilépticos buscando la solución a síntomas tales como agitación, los resultados se presentan a continuación:

Valproato para la agitación en la demencia

Lonergan ET, Cameron M, Luxemberg

Revisión Cochrane traducida. En: *La biblioteca Cochrane Plus*, 2008 N°1. Oxford: Update Software Ltd.

Estudios:

- Porsteinsson, 2001 (no cumplió el criterio de encubrimiento en la asignación)
- Tariot, 2001 (elevada tasa de abandonos que obligó a interrumpir el estudio)
- Sival 2002 (diseño cruzado)

Conclusiones:

- Los informes individuales sugieren que las dosis baja de valproato de sodio no es efectiva para tratar la agitación en los pacientes con demencia y que la dosis alta de divalproato de sodio se asocia con una tasa inaceptable de efectos adversos.
- Se necesitan más investigaciones sobre el uso de las preparaciones de valproato para la agitación de las personas con demencia.
- En base a las pruebas actuales, las preparaciones de valproato no pueden recomendarse para el tratamiento de la agitación en la demencia.

Carbamazepina

Tariot, 1998

- Carbamazepina superior a placebo en el tratamiento de la agitación y la agresividad.
- Efectos secundarios significativamente superiores (sobre todo, ataxia y desorientación).

Olin, 2001

- Estudio realizado en pacientes agitados resistentes al tratamiento con antipsicóticos.
- Carbamazepina no superior a placebo.
- Buena tolerancia.

Actualmente los antiepilépticos son utilizados para controlar algunos síntomas en la demencia tales como:

Ansiedad que provoca agitación:

- Pregabalina (LYRICA) Antineurálgico y anticonvulsivante.
- Gabapentina (NEURONTIN) Antineurálgico y anticonvulsivante.

Impulsividad:

- Topiramato (TOPAMAX)
- Oxcarbamazepina (TRILEPTAL)

Los antiepilépticos recomendados actualmente son:

- Gabapentina
- Pregabalina
- Oxcarbamazepina
- Topiramato
- Valproato

Los efectos encontrados al utilizar IACE y la memantina en los síntomas conductuales fueron los siguientes:

- Resultados positivos en la disminución de síntomas conductuales a largo plazo.
- Mejoría en alucinaciones, ansiedad, apatía y conducta motora aberrante.
- El tratamiento con IACE podría disminuir la necesidad de tto con antipsicóticos.
- Efecto más débil para la memantina (¿resultados clínicamente significativos?)

Otro problema frecuente en los adultos mayores es el trastorno del sueño, algunas de sus causas se mencionan a continuación:

- Insomnio por mala higiene del sueño y hábitos inconvenientes
- Insomnio psicofisiológico
- insomnio primario
- Alteraciones psiquiátricas asociadas con insomnio
- Alteraciones cronobiológicas
- Por enfermedades Médicas y Neurológicas-

Principales causas de insomnio secundario

- Trastornos del humor
- Trastornos afectivos
- Insuficiencia cardiaca congestiva
- EPOC
- SAOS
- Asma
- Enfermedad cerebrovascular
- Ulcus péptico
- Reflujo gastroesofágico
- Insuficiencia renales causas de insomnio secundario
- Hipertiroidismo
- Embarazo
- Menstruación
- Menopausia
- Disfunción adrenal
- Enfermedad de Parkinson
- Demencia
- Dolor crónico
- Alergia alimenticia

En las siguientes tablas se mencionan las principales características de los hipnóticos:

Nombre genérico	Inicio de acción	Vida media (horas)
Benzodiazepinas ansiolíticas		
Alprazolam	Rápido a intermedio	12-15
Clordiazepóxido	Intermedio	8-28
Clonazepam	Lento	18-50
Clorazepato	Rápido	48
Diazepam	Rápido	20-50
Estazolam	Rápido	10-24
Lorazepam	Intermedio	10-20
Oxazepam	Intermedio a lento	5-20
Prazepam Lento 70		
Temazepam	Intermedio a lento	9,5-12

Hipnóticos benzodiazepínicos

Nombre genérico	Inicio de acción	Vida media (horas)
Triazolam	Rápido	1,7-5
Midazolam	Rápido	1-4
Brotizolam	Rápido	5
Loprazolam	Rápido	5-8
LormetazepamRápido	12-20	
Flunitrazepam	Rápido	19-22
Flurazepam	Rápido	40-114
Nitrazepam	Rápido	24
Quazepam	Rápido	25-41

Hipnóticos no-benzodiazepínicos

Nombre genérico	Inicio de acción	Vida media (horas)
Zolpidem	Rápido	1,5-4,5
Zopiclona	Rápido	3-6
Zaleplón	Rápido	1

Los hipnóticos más recomendados son los siguientes:

Zolpidem	5 a 10 mg
Triazolam	0.125 a 0.250 mg
Lorazepam	1 a 2 mg
Clonazepam	0.5 mg a 1.5 mg
Alprazolam	0.125 a 0.250 mg

Ansiolíticos:

Es necesaria la vigilancia continua por efectos adversos.

Para comenzar el tratamiento de las alteraciones conductuales es necesario:

1. Definir los síntomas a tratar.
2. Establecer o revisar los diagnósticos médicos.
3. Establecer o revisar los diagnósticos psiquiátricos.
4. Valorar y revertir factores agravantes o déficit sensoriales
5. Adaptarse a los déficit cognitivos específicos.
6. Identificar factores psicosociales relevantes.
7. Educar a los cuidadores.
8. Emplear los principios del manejo conductual
9. Utilizar fármacos psicótropos para síndromes psiquiátricos específicos.
10. Para los problemas que persistan, valorar farmacoterapia sintomática.

Tariot PN. *Clinics in Geriatric Medicine, 2001; 2: 359-376*

Al iniciar el uso de psicótropos es importante tomar en cuenta lo siguiente :

Principios del uso de Psicótropos

1. Identificar el síntoma a tratar.
2. Utilizar fármacos específicos para dicho síntoma y con evidencia empírica de eficacia.
3. Comenzar con dosis bajas y aumentarlas de forma lentamente progresiva.
4. Evitar toxicidad.
5. Utilizar la menor dosis efectiva.
6. Retirar después de un tiempo apropiado y observar si reaparecen los síntomas.
7. A veces son necesarios varios ensayos farmacológicos.
8. El papel de la combinación de varios fármacos no está claro.

Tariot PN. *Clinics in Geriatric Medicine, 2001; 2: 359-376*

Trastornos del sueño en adultos mayores con demencia

Rosas-Carrasco Oscar¹

Cajuste-Sequeira Fritz²

Peña-Pérez Jorge³

Rosales-Salinas Ana María Eloisa⁴

¹ Especialista en Medicina Interna y Geriátrica. Investigador en Ciencias Médicas C, Sistema nacional de Investigadores nivel 1, Instituto Nacional de Geriátrica (1)

²⁻⁴ Residentes de la especialidad de Medicina Interna. Universidad La Salle, Hospital Ángeles Mocol (2-5)

Introducción

Los trastornos del sueño son comunes en pacientes con demencia, afectan desde el 25 hasta el 80% de los pacientes dependiendo del subtipo de demencia. Aunque los trastornos del sueño son también comunes en la población general, el impacto de estos en la demencia puede ser mayor. Este tipo de trastornos pueden magnificar las alteraciones cognitivas, alterar el estado de ánimo, ser una razón importante para la pérdida de la función lo que podría llegar a representar cargas psicológicas, físicas y financieras para los cuidadores. (1)

Los pacientes con demencia pueden tener insomnio, hipersomnia, hiperactividad motora nocturna, alucinaciones y otros trastornos del comportamiento. Sin embargo, estos trastornos aparecen sobre todo en las fases avanzadas del sueño. Por otro lado, dependiendo de las zonas del encéfalo afectadas en la demencia específica, diferentes patrones de trastorno del sueño pueden resultar. Por ejemplo: las demencias degenerativas afectan a los sistemas cerebrales que son críticos para la regulación del ciclo sueño-vigilia. Identificando el trastorno del sueño específico que podría estar afectando a un paciente y conociendo cómo los distintos tipos de demencias particularmente afectan a los sistemas de sueño, podemos brindar una mejor orientación y tratamiento del sueño. En las siguientes páginas abordaremos las fases del sueño, la fisiopatología de este en el paciente con demencia, además de su tratamiento. (1)

Epidemiología de los tipos de demencia y su relación con los trastornos del sueño

La demencia es un padecimiento común, su incidencia y prevalencia está relacionada con la edad y es aumenta después de los 65 años. Las estimaciones basadas en diferentes estudios sugieren que aproximadamente el 2% de la población sufre de demencia entre las edades de 65 y 75 años, el 10% entre los 75 y 85 años y el 35% de las personas mayores de 85 años. (2) En un reporte de la Organización Mundial de la Salud en 2012, se estimó que el número de personas con demencia en América, Europa, Asia y todo el mundo se duplicará en el 2030 y se triplicará en el 2050. (2) La demencia tipo Alzheimer es la más común, especialmente en adultos mayores y la demencia frontotemporal en pacientes menores a 60 años es la más común, la demencia de cuerpos de Lewy representa el 20% de todas las demencias. (3) En cuanto a la relación entre demencia y trastornos del sueño; estudios observacionales confirman que el 25%-35% de pacientes con demencia tipo Alzheimer presentan hipersomnía diurna y trastornos conductuales relacionados con el sueño como el vagabundeo y el síndrome del anochecer (consiste en la aparición o exacerbación de alteraciones conductuales coincidiendo con la disminución de la luminosidad en el contexto de un síndrome demencial). (1)

En México, el 25% de personas de 18 a 77 años, reportan tener trastornos del sueño moderado a severo, situación que aumenta con la edad. (4) En las siguientes páginas haremos una breve revisión sobre las fases del sueño y su duración.

Sueño y sus fases

El sueño no es sólo un fenómeno activo necesario y periódico sino que es también un proceso variado y complejo. Aún no se tiene una idea clara de porque dormimos, además es poco probable que exista una sola respuesta, sin embargo, si resulta evidente que diversos procesos fisiológicos están estrechamente relacionados o incluso determinados por el sueño, por ejemplo: el restablecimiento o conservación de la energía, eliminación de radicales libres acumulados durante el día, regulación y restauración de la actividad eléctrica cortical, regulación metabólica y endocrina, homeostasis sináptica, activación inmunológica y consolidación de la memoria. (5,6)

Desde el punto de vista funcional se conceptualiza que en la regulación global del sueño participan tres subsistemas anatómico-funcionales:

- 1) Un sistema homeostático que regula la duración, la cantidad y la profundidad del sueño, en este sistema se ha involucrado especialmente el área preóptica del hipotálamo
- 2) Un sistema responsable de la alternancia cíclica entre el sueño REM y no REM que ocurre en cada episodio de sueño y el estado de alerta, en el cuál se ha involucrado al tallo cerebral rostral
- 3) Un sistema circadiano que regula el momento en el que ocurre el sueño y el estado de alerta, en la cual se adjudica al hipotálamo anterior.

Se ha demostrado que paralelamente a la participación de distintas estructuras cerebrales, también diferentes neurotransmisores participan en las fases del sueño y vigilia. Ahora revisaremos las diferencias en cada fase del sueño. (7)

Sueño No MOR. Fase 1 se caracteriza por somnolencia o el inicio del sueño ligero, en esta fase es muy fácil despertarse, la actividad muscular disminuye paulatinamente y pueden observarse algunas breves sacudidas musculares súbitas, representan del 3 al 8% de sueño. (8,9,10) En el electroencefalograma se aprecia con sincronización desde los husos del sueño de la fase 2, hasta las ondas lentas de gran voltaje de las fases 3 y 4. [10] Se aprecian ritmo de ondas alpha de 8 a 13 Hz, beta mayor a 13 y timo theta de 4 a 7 Hz. (9) Las fases 3 y 4 constituyen el sueño de ondas lentas, situado en las primeras 5 horas de la noche, con una duración total de 80 a 90 minutos. Fase caracterizada por la inhibición de neuronas promotoras de vigilia y sueño. (8,9). Representan 75 a 80 % del sueño en adultos (9)

Sueño MOR. Se caracteriza por movimientos oculares rápidos, es el sueño en el que se producen los sueños más ricos en contenido y mejor estructurados. En el electroencefalograma se aprecia bajo voltaje y alta frecuencia parecido al de vigilia. (8,9) Inicia 60 a 90 minutos después de haber iniciado el sueño, representa de 20 a 25% de sueño. Un adulto joven pasa aproximadamente entre 70-100 minutos en el sueño no MOR para después entrar al sueño MOR, el cuál puede durar entre 5-30 minutos, y este ciclo repite cada hora y media durante toda la noche de sueño. Por lo tanto, a lo largo de la noche pueden presentarse normalmente entre 4 y 6 ciclos de sueño MOR. (8,9).

Envejecimiento y cambios en el sueño

Los cambios que a lo largo de la vida se presentan en los patrones del sueño, son un tema que continúa siendo de gran interés médico. En los adultos mayores se ha

visto que la edad cronológica no siempre es equiparable a la edad fisiológica. Por lo tanto, los cambios en los patrones del sueño pueden ocurrir en ciertos pacientes a una edad más temprana que en otros.

Existen cuatro cambios principales en el sueño relacionados con la edad que han sido demostrados consistentemente en estudios de polisomnografía lo cuáles se encuentran enumerados en la tabla 1. El tiempo total de sueño es uno de los factores que más correlaciona con el paso de los años, este cambio ocurre por grupos de edad y dicha modificación se ve desde la infancia. El tiempo de sueño va disminuyendo conforme avanza la vida. En cuanto a la eficiencia del sueño y el tiempo de sueño de ondas lentas, las cuales están relacionadas, ambas se han visto que disminuyen en adultos sanos, pero un descenso más abrupto al habitual se asocia con mayor riesgo de presentar demencia y alteraciones cognitivas. El incremento de episodios al despertar muestra una mayor superficialidad del sueño, la cual también suele ser mayor (11)

Sin embargo, éstos no deben ser confundidos con los trastornos del sueño, fisiológicamente anormales y comúnmente asociados a otras patologías, la mayor parte de índole psiquiátrica. Los trastornos primarios del sueño más comunes en ancianos se mencionan también en la tabla 1 y se describirán más adelante. (12)

Alteraciones del sueño asociadas con demencias

Las demencias degenerativas afectan sistemas del cerebro que son críticos para la regulación del ciclo sueño – vigilia. Dependiendo del sitio afectado en cada tipo específico de demencia son los trastornos del sueño que más comúnmente encontraremos. Conforme se han ido conociendo los procesos neuropatológicos de las demencias, se han ido esclareciendo también los trastornos del sueño asociados a cada tipo, sin embargo la fisiopatología exacta de los mismos continúa siendo del todo desconocida. (1)

En la tabla 2 se mencionan los trastornos del sueño encontrados en los tipo más comunes de demencia así como su característica principal.

Características clínicas y fisiopatología de los trastornos del sueño

Trastorno del comportamiento asociado a la fase REM: se presenta en un 50 a 80% de los pacientes con demencia por cuerpos de Lewy. Se caracteriza porque

existe una tendencia del paciente a actuar sus sueños, lo cual puede llegar a ser peligroso para el compañero de cama, ya que durante estos episodios el paciente puede pelear o incluso huir. Existe una pérdida de la inhibición musculoesquelética normal. El sueño REM se encuentra incompleto ya que no se presenta la atonía, lo que permite la actividad motora durante el sueño; sin embargo aún no queda claro si ocurre por disminución de la variante tónica o por incremento de la fásica ya que la fisiopatología no se encuentra del todo clara en este trastorno. (13) Se cree en base a modelos animales estudiados, que el sitio afectado es el tegmento pontino. Este trastorno está presente en sinucleinopatías que afectan la región pericoerulea, sitio que habitualmente envía señales glutamérgicas al núcleo reticular magnocelular y de ahí se envían señales inhibitorias glicinérgicas a las astas anteriores medulares. Cuando las sinucleínas afectan la región pericoerulea, las señales inhibitorias disminuyen, siendo ésta una de las probables explicaciones para el trastorno. (1). Las neuronas contenedoras de encefalinas también se han visto implicadas en la hiperpolarización del tallo cerebral y en motoneuronas espinales somáticas durante la fase REM. Existen ciertas sustancias que pueden empeorar este trastorno como los antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, antidepresivos con acción dual (venlafaxina, mirtazapina) e ingesta excesiva de caféina, chocolate y/o alcohol. (13)

Trastorno circadiano del sueño: el más común en enfermedad de Alzheimer. Los pacientes presentan un período de sueño corto, pudiendo dormir durante menos de 4 hrs y posteriormente permanecer despiertos durante el mismo tiempo y mantenerse ciclando durante el día de esta manera. En la enfermedad de Alzheimer el núcleo supraquiasmático se encuentra afectado, se ha mostrado en estudios histopatológicos que presenta nudos y pérdida neuronal con gliosis reactiva; existe una disminución en la secreción de vasopresina en estos pacientes y el ritmo al cual se secreta también deja de ser normal. A nivel de la glándula pineal ocurren alteraciones en la secreción de melatonina, presentando niveles más altos durante el día. Los axones adrenérgicos que hacen sinapsis a nivel de la glándula pineal se vuelven anormales, los genes relacionados con el ritmo circadiano *per 1* y *cry 2* dejan de oscilar a ritmo normal y hay un incremento en los niveles de monoaminooxidasa, lo que a su vez depleta los niveles de serotonina que también es un precursor de la melatonina. La alteración en los niveles de melatonina son un marcador temprano de enfermedad y se ha establecido una relación directa con el deterioro cognitivo consecuente. (1) Los pacientes con Alzheimer también tienen alteraciones en algunos factores que son críticos para la entrada en el ritmo circadiano, estos son señales ambientales que incluyen actividades sociales y físicas, horario de alimentación, ciclos ambientales de

luz/oscuridad; el más importante y estudiado parece ser la exposición a la luz, muy comúnmente afectada en estos pacientes y también en pacientes con alteraciones visuales como cataratas. A menor exposición a la luz solar, mayor número de despertares durante el día. (14)

No existe evidencia acerca del papel que tiene la genética en los trastornos circadianos del sueño sin embargo en estudios de actigrafía realizados a pacientes con enfermedad de Alzheimer han demostrado un deterioro longitudinal de la calidad del sueño y esta variación parece estar relacionada con rasgos inherentes del sujeto estudiado, por lo que la genética pudiera estar relacionada más bien con el nivel de deterioro. Se requieren más estudios para determinar si ciertas mutaciones o polimorfismos genéticos repercuten de manera importante en estos pacientes. (15)

Síndrome del atardecer o del ocaso: se utiliza para definir un trastorno neuropsiquiátrico que se presenta sobretodo en pacientes con demencia moderada a severa y más común en pacientes con Alzheimer. La característica clínica principal son periodos de agitación y agresividad acompañados de alucinaciones, ocurren temprano durante la noche entre 6 y 11pm, también se pueden presentar con delirium, combatividad física, producción de sonidos fuertes y en ocasiones los pacientes tienden a deambular (16) En pacientes con Alzheimer tiene una prevalencia del 10 al 25%, mientras que en pacientes que habitan en casas de asistencia, independientemente del trastorno que tengan de base, se presenta hasta en un 66%. (1) Se ha asociado con cambios en la secreción de melatonina y en los receptores de la misma, temperatura corporal, deficiencia de agentes colinérgicos del núcleo basal de Meynert y a alteraciones en la función del núcleo supraquiasmático que también pueden contribuir a que estos síntomas se presenten sobre todo por la tarde y por la noche. (17) Una de las hipótesis de su fisiopatología se basa en lo observado en pacientes con enfermedad de Alzheimer, en quienes ocurren cambios degenerativos y pérdida de las proyecciones enviadas del núcleo basal de Meynert, el cual siendo parte del sistema reticular activador ascendente, envía proyecciones colinérgicas a la corteza prefrontal para modular el despertar (18). Hay autores que establecen que el trastorno se debe a una desincronización en los procesos de excitación y descanso del cerebro, mientras ocurren factores que desencadenan excitación, al mismo tiempo, por la hora en la que ocurren, la neocorteza ya se encuentra “apagada” en preparación para dormir, esto hace que el sujeto no tenga la capacidad de atención que requiere para manejar dichos factores y genere mayor ansiedad y agitación. (19) Existen factores que pueden exacerbar esta sintomatología, como el cansancio, la disminución de la exposición a la luz, cambios en el entorno o en los cuidadores, o

los cambios de turno en los asilos. Incluso se ha llegado a sugerir que este síndrome es secundario a una percepción alterada por parte del cuidador, quien durante la tarde se encuentra más cansado. (1)

Trastornos de la respiración durante el sueño, son más comunes en pacientes con deterioro cognitivo y demencia e incluyen a la apnea del sueño, siendo el más común. La importancia de este tipo de trastorno, radica en que son un factor de riesgo independiente de presentar eventos vasculares cerebrales, de ahí que se vean asociados a demencia vascular. Los factores de riesgo para padecerlos son: la obesidad, el género masculino, algunas etnias (africanos, americanos, asiático y nativos americanos) y ser portador del alelo de la lipoproteína APOE4, este último sobretudo en pacientes con el síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS). Este trastorno tiene la peculiaridad de que se ha encontrado asociado con la historia familiar y la susceptibilidad genética de manera importante. (20) Por ejemplo, pacientes con familiares de primer grado que padecen SAOS tienen un riesgo relativo de 1.5 a 2 veces de padecerlo durante la vida. (21) En algunos estudios recientes, se ha visto que los pacientes con APOE4 (+) tienen mayor deterioro en la memoria el cual correlaciona con apnea (hipoxia neuronal o privación crónica del sueño), por lo que este alelo puede llegar a ser un marcador para los pacientes vulnerables. [22]. El SAOS se caracteriza por un estrechamiento recurrente y colapso de la parte posterior de la faringe por pérdida del tono muscular durante el sueño lo que puede llegar a causar obstrucción; y existen también apneas centrales cuyo mecanismo de acción se desconoce pero ambos resultan en eventos repetitivos de flujo aéreo insuficiente lo que lleva a hipoxemia crónica (16). Algunos neurotransmisores importantes en la apnea central como la serotonina, cuya secreción disminuye durante el sueño; existe también evidencia de la denervación de los músculos del paladar en SAOS secundarios a las vibraciones continuas durante el sueño. (22) La fragmentación del sueño juega un papel importante en la somnolencia excesiva de estos pacientes durante el día, ya que existen oscilaciones en las vías simpáticas que causan eventos de apnea – hipopnea, esto produce patrones de oxigenación y desoxigenación que a su vez llevan a episodios de isquemia / reperfusión que ocasionan producción y liberación de radicales libres y cambios oxidativos lo que contribuye al deterioro cognitivo de los pacientes. (21) En estudios con animales, se ha sugerido incluso que la privación del sueño puede ocasionar depósito de amiloide. [47] La importancia de identificar estos trastornos radica en el tratamiento que se les puede brindar a los pacientes y evitar más complicaciones.

La hipersomnolia puede ser consecuencia de falta de sueño durante la noche. Puede también ser resultado de un trastorno intrínseco del ciclo sueño vigilia que

es específico de ciertos tipos de demencia, como por ejemplo, en los pacientes con demencia por cuerpos de Lewy, en quienes el factor más importante es la reducción de la actividad física y excitación durante el día y cuya latencia para dormir es de apenas 5 minutos, comparados con pacientes con Alzheimer cuya latencia para conciliar el sueño es mayor. Los pacientes con demencia asociada a enfermedad de Parkinson también pueden llegar a presentar estados de somnolencia diurna de los cuales es difícil despertar y los pacientes normalmente son incapaces de comunicarse y de realizar actividades físicas. La fisiopatología se desconoce, pero se cree que existe disfunción del hipotálamo lateral productor de histamina y orexina/hipocretina las cuales ayudan a mantener el estado de alerta durante el día. Esta entidad comparte alguna sintomatología con la narcolepsia (19)

El síndrome de piernas inquietas se puede manifestar con agitación y deambulación durante las tardes o incluso insomnio, por lo que es importante identificarlo en pacientes con demencia. Más del 80% de los pacientes que lo padecen tienen dificultad para conciliar el sueño, puede ser idiopático aunque también se ha visto en pacientes con enfermedades asociadas como enfermedad renal, anemia por deficiencia de hierro, neuropatía, artritis reumatoide y enfermedad de Crohn. Se ha visto una asociación familiar en casi el 50% de los pacientes que sugiere una predisposición genética, aun poco definida. La patogénesis se desconoce, pero se cree está relacionada con anomalías en la transmisión neural dopaminérgica o en el metabolismo del hierro. (20)

El movimiento periódico de extremidades durante la noche, es otro trastorno relacionado que se encuentra sobretodo en pacientes con demencia tipo Alzheimer y consiste en dorsiflexión de los pies y piernas en secuencias repetidas a intervalos regulares mientras la persona se encuentra dormida o inconsciente. La fisiopatología de ésta parece estar relacionada con la del síndrome de piernas inquietas aunque se les considera entidades distintas y también se desconoce. (12)

Tabla 1. Cambios principales en el sueño relacionados con la edad y trastornos primarios del sueño más comunes en pacientes ancianos.

Cambios principales en el sueño relacionados con la edad:
• Disminución en el tiempo total de sueño
• Disminución en la eficiencia del sueño
• Disminución en el sueño de onda lentas
• Incremento en los episodios de despertar después de iniciado el sueño

Trastornos primarios del sueño más comunes en los ancianos:

- Insomnio
- Trastornos de la respiración y el sueño (por ej: SAOS)
- Trastornos del comportamiento en fase REM
- Síndrome de piernas inquietas
- Movimiento periódico de las extremidades durante el sueño

Tabla 2. Trastornos del sueño encontrados en los tipos más comunes de demencia.

Tipo de demencia	Trastorno del sueño	Alteración eeg/características principales
Alzheimer	Trastornos del ciclo sueño – vigilia Síndrome vespertino Mayor riesgo de padecer SAOS (APOE4)	Incrementa la fase I del sueño. En etapas más tardías disminución de ondas delta y de la duración de la fase no REM
Atrofia multi-sistemas	Trastorno del comportamiento asociado a fase REM, estridor nocturno, disregulación autonómica	REM sin atonía
Demencia de cuerpos de Lewy	Trastornos del comportamiento asociados a la fase REM. Hipersomnias, movimientos periódicos de extremidades, anomalías del ciclo sueño – vigilia.	REM sin atonía
Demencia relacionada con Parkinson	Trastorno del comportamiento asociado a fase REM, insomnio o hipersomnias, movimientos periódicos de extremidades o síndrome de piernas inquietas.	Parpadeo rápido al inicio del sueño, intrusiones REM en fase no REM, anomalías en EEG en etapas más tardías.
Parálisis supranuclear progresiva	Insomnio o hipersomnias	Ausencia total o disminución importante de la fase REM, ausencia de movimientos oculares verticales en la fase REM

Modificado de Roth L. Dementia and Sleep (1)

Tabla 3. Características clínicas y fisiopatología de los trastornos del sueño.

Trastorno	Descripción	Sitio anatómico afectado	Neurotransmisores/ sustancias involucradas	Exacerbantes
Trastorno del comportamiento asociado a la fase REM	Tendencia del paciente a actuar sus sueños: pelear, huir, etc. Pérdida de la inhibición musculoesquelética normal	Tegmento pontino: región pericoeruleus	Glicina, encefalinas	Antidepresivos tricíclicos, ISRS, cafeína, chocolate, alcohol
Trastorno circadiano del sueño	período de sueño corto, duermen durante 4 hrs y luego permanecen despiertos durante el mismo tiempo y ciclan durante el día	Núcleo supraquiasmático, glándula pineal,	Vasopresina, serotonina, melatonina	Poca exposición a la luz, cambio en los horarios de alimentación, etc
Síndrome del ocazo	periodos de agitación y agresividad acompañados de alucinaciones que ocurren temprano durante la noche, también delirium, combatividad física, producción de sonidos fuertes y tendencia a deambular	Núcleo supraquiasmático, núcleo basal de Meynert	Melatonina	Disminución en la exposición a la luz, cambios en el entorno y cuidadores, cambios de turno en asilos, etc
Trastorno de la respiración durante el sueño	Fragmentación del sueño, eventos de apnea o hipopnea, ronquidos	Vía aérea, SNC (¿)	Serotonina, lipoproteína APOE4,	Obesidad, alteraciones en la anatomía facial, portador del alelo APOE4

Hipersomnia	Latencia para dormir corta, episodios de somnolencia durante el día	Hipotálamo lateral (ç)	Histamina, orexina, hipocretina	Reducción de la actividad física y excitación durante el día
Síndrome de piernas inquietas ó periódico de extremidades durante la noche	Agitación y deambulación durante las tardes, insomnio, dificultad para conciliar el sueño // dorsiflexión de pies y piernas en secuencias repetidas a intervalos regulares	---	Dopamina, hierro	Enfermedad renal crónica, anemia por deficiencia de hierro, neuropatías, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn

Consecuencias de los trastornos del sueño en demencias

Los trastornos del sueño en el anciano son uno de los factores que impactan negativamente de manera importante en la calidad de vida física y emocional de los pacientes; además, contribuyen de gran manera a la dependencia inmediata de otros miembros de la familia, haciendo el cuidado del paciente una carga muy pesada. (21) En el contexto de la demencia, la definición de la calidad de vida es multidimensional y abarca aspectos sociales, del entorno, de la salud, emocionales y espirituales. [22]

Dos de los factores que se ha visto que influyen más la calidad de vida en los pacientes con demencia son los trastornos del sueño y el dolor crónico; la evidencia clínica muestra una relación bidireccional entre dolor – sueño, es decir, la percepción del dolor puede causar dificultad para dormir, lo que conlleva a una peor calidad de vida. Sin embargo determinar cuál de los dos factores son el que más contribuye a una mala calidad de vida, es difícil de saber. Otra de las consecuencias de la falta de sueño, es la interferencia que genera con la capacidad de una persona para participar en las actividades diarias que requieren atención. (23)

Sin embargo, dentro de las consecuencias de los trastornos del sueño, es de particular importancia la relación que existe entre el sueño y la función cognitiva

en el envejecimiento normal y patológico, los eventos en EEG durante las fases no REM del sueño, incluyendo el sueño de ondas lentas y los husos del sueño, se han visto relacionados con la plasticidad cerebral. En pacientes con deterioro cognitivo leve y demencia por Alzheimer se han visto alteradas precisamente estas fases. En pacientes con Parkinson que posteriormente desarrollan demencia es en quienes se han visto estas alteraciones, aún hay pocos estudios que han investigado este tema, por lo que será importante estar al tanto de los avances de los años por venir. (24)

Tratamiento

Antes de iniciar cualquier medida terapéutica descartar otros factores que puedan interferir con el patrón normal del sueño incluyendo dolor, parestesias, rigidez trastornos psiquiátricos (depresión, ansiedad) y efectos secundarios de medicamentos. Ver tabla 4

Tratamiento no farmacológico

Considerar siempre las opciones no farmacológicas como tratamiento de primera línea y usar con criterio las medidas farmacológicas evaluando los potenciales efectos secundarios.

Terapia de luz

En los trastornos del sueño en pacientes con demencia existe falta de regulación del ciclo sueño-vigilia, la terapia de luz es un método para ajustar el ritmo circadiano de sueño-vigilia al incrementar el estado de alerta durante el día y reducir el sueño diurno, lo que aumenta la presión homeostática para dormir de noche. Por lo que la luz juega un papel importante en la regulación del ritmo de melatonina.

Actualmente no existe un estándar de oro aceptado para dosis (longitudes de onda seguras), tiempo y método de exposición a la luz. La luz azul con longitud de onda corta (460 nm) se ha estudiado administrándola con cúpula de Ganzfeld y se ha observado gran sensibilidad del sistema circadiano [25], sin embargo aún no se ha estudiado en pacientes con demencia

En un ensayo aleatorio y controlado de pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA), la exposición a la luz se asoció con reducción significativa (32%) de vigilia

nocturna. Otros estudios que utilizan luz brillante con diferente intensidad y duración ya sea por la mañana o por la tarde han mostrado aumento del tiempo total de sueño durante la noche, disminución del tiempo de vigilia nocturna, somnolencia diurna y síndrome del ocaso o sundowning [25]. Se informó de mejoras en el tiempo total de sueño por la noche después de 4 semanas de exposición a luz brillante durante el día con una caja de luz durante 1 h/día (dosis > 2500 lux). Otro estudio con una muestra de 70 pacientes, encontró que dos horas de luz brillante no mejora la calidad del sueño durante la noche, sin embargo observaron mejoras en el patrón sueño vigilia y disminución de la somnolencia diurna. [26]

Los pacientes que reciben la terapia deben permanecer despiertos durante la sesión, sentados, frente a la fuente de luz durante al menos 30 minutos, lo que es difícil para los pacientes con demencia ya que pueden ser incapaces de entender y seguir instrucciones sin la ayuda de un cuidador. Por otra parte la terapia de luz también puede aumentar la agitación en algunos pacientes, por lo que se han probado sistemas de iluminación de pared en comedores y áreas comunes de hogares de ancianos y se ha encontrado que la exposición a la luz brillante por la mañana o todo el día (8.4 h) mejoró significativamente el sueño nocturno total. Se ha encontrado que la terapia de luz durante todo el día se asocia con reducciones en el déficit cognitivo y síntomas de depresión en pacientes ancianos institucionalizados. [31]

Se ha estudiado la combinación de melatonina con terapia de luz y se ha demostrado su mayor eficacia que las terapias solas. Se informó que los residentes de hogares de ancianos que recibieron >2.500 lux de luz por la mañana (a través de caja de luz) que equivale a un nivel de iluminación de una bombilla incandescente de 150 W o una LED de 30 W, más 5 mg de melatonina por la noche durante 10 semanas tuvieron significativamente mayor actividad durante el día y mejora de la relación del sueño de día/noche en comparación con los pacientes que recibieron solo luz brillante. [32] Otro estudio encontró que la combinación de melatonina (2,5 mg) y terapia de luz (montada en el techo) durante todo el día redujo la agitación y mejoró el tiempo total de sueño. [31]

Intervenciones conductuales

El mantener un patrón regular de sueño/vigilia es el componente principal de la “higiene del sueño”, que se refiere a los hábitos de sueño que son necesarios para tener un sueño nocturno de calidad y mantener un estado de alerta durante el día.

La programación individualizada del patrón sueño-vigilia, es uno de los elementos en el tratamiento. Incluye mantener horarios regulares de sueño, limitar las siestas durante el día y restringir el tiempo en la cama. Otras recomendaciones incluyen el establecimiento de horarios de comidas, evitar alcohol, nicotina y caféina. La temperatura de la habitación no debe ser demasiado caliente o fría, reducir el exceso de luz y ruido ambiental durante la noche.

Se puede esperar que las intervenciones conductuales son más eficaces en pacientes con demencia que viven en sus hogares, que por lo general tienen menos complicaciones médicas, deterioro cognitivo y tienen cuidadores que controlan mejor las rutinas de sueño-vigilia. [33]

Actividades sociales

La actividad social individualizada de una a dos horas por día muestra disminución significativa del sueño durante el día en pacientes institucionalizados. Igualmente disminuye la agitación y confusión, sin embargo no aumenta la duración del sueño nocturno. En residentes con trastornos del sueño asignados al azar para recibir treinta minutos de actividades sociales individualizadas durante veintiún días se redujo significativamente el sueño durante el día, la latencia del sueño y el número de despertares nocturnos en comparación con los controles. [33]

Medidas ambientales

El ruido y la luz ambiental durante la noche en hogares de ancianos contribuye a la interrupción del sueño, las intervenciones que se centran en la adecuación del medio ambiente mejoran la calidad del sueño.

Actividad física

El aumento de actividad física, se ha asociado con la mejoría del estado de alerta durante el día y del sueño nocturno a través de la termorregulación y disminución de la depresión y ansiedad. Los cuidadores pueden ser capacitados como entrenadores físicos para las personas con demencia.

Las actividades deben ser individualizadas y adaptadas a cada paciente en relación a preferencias y estado funcional para mejorar el apego al tratamiento. El entrenamiento consiste en ejercicios de fuerza y resistencia, algunos pacientes presen-

tan sería limitación de movilidad y sarcopenia, en estos es de utilidad las máquinas de resistencia neumática que producen fuerza isotónica, como la prensa de pierna que permite la extensión de la cadera y prensa de pecho que permite la extensión de brazo. El entrenamiento de resistencia se basa en la caminata. Se recomienda la actividad física cinco días a la semana, durante cuarenta minutos, tres días de entrenamiento de fuerza y dos de resistencia. Recordar que antes de cualquier tipo de actividad física realizar un estudio cardiovascular completo. El horario ideal es de dos a cinco de la tarde, pues el sueño inicia cuando la temperatura corporal cae. [33]

Terapias mixtas

Las terapias mixtas como la combinación de actividad social, ejercicio durante el día y estimulación con luz brillante han mostrado mayor efectividad en comparación con las terapias únicas. Estudio que consistía en estimulación diurna, ejercicio diario por treinta min y terapia de luz durante el día demostró que hay una reducción de la vigilia nocturna y somnolencia diurna a las seis semanas de terapia mixta.

La terapia de luz, horarios establecidos de sueño, actividad física y reducción de ruido durante la noche han mostrado beneficio en la reducción del sueño diurno y reducción del tiempo de vigilia durante la noche, con mantenimiento de los efectos hasta por 6 meses, en comparación con monoterapia [34].

En conclusión, los trastornos del ciclo circadiano de sueño-vigilia pueden ser susceptibles a la modificación con terapia mixta que incluye higiene del sueño (horarios establecidos para dormir/despertar), terapia con luz y aumento de las actividades físicas y sociales. Los centros de día para adulto mayor ofrecen actividades físicas y sociales grupales, lo que resulta en una opción a considerar.

Otro punto de intervención es la capacitación de cuidadores para que contribuyan en la atención integral del paciente. Es necesario también determinar el nivel de carga del cuidador y referir con geriatra, psiquiatra y/o psicólogo en caso de ser necesario. [35]

Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico debe ser considerado como segunda línea debido a la alta frecuencia de las interacciones fármaco-fármaco, fármaco enfermedad y reacciones adversas.

Los siguientes medicamentos deben usarse con precaución ya que pueden desencadenar o empeorar los trastornos del sueño: difenhidramina, (acción anticolinérgica que puede causar delirium), hidroxicina, prometazina, clorfeniramina, antidepresivos tricíclicos (amitriptilina), benzodiazepinas (flurazepam, diazepam, clorazepato, clordiazepoxido, temazepam, oxazepam, triazolam, estazolam, calizepam), relajantes musculares y antiespasmódicos. [36]

Un meta-análisis de uso de hipnóticos sedantes en ancianos concluyó que el riesgo de eventos adversos incluyendo caídas y decline cognitivo es mayor al beneficio en la calidad del sueño. Las benzodiazepinas disminuyen la latencia del sueño y aumentan el tiempo total de sueño, sin embargo se asocian con mayor incidencia de sedación, confusión, amnesia anterógrada, somnolencia durante el día e insomnio de rebote. [37]

Los antidepresivos son comúnmente indicados para pacientes con demencia y trastorno del sueño, especialmente cuando es difícil distinguir si el trastorno del sueño es secundario a depresión o a demencia. Los más usados son los inhibidores de la recaptura de la serotonina (paroxetina, sertralina, citalopram, fluoxetina) pues son eficaces en la disminución de la latencia del sueño. Sin embargo presentan efectos secundarios tales como somnolencia, sedación, mareos, aumento de peso y falta de concentración [38]. Sin embargo se ha observado que la doxepina es eficaz y segura en dosis bajas. [39]

Los antihistamínicos, particularmente difenhidramina, tienen tasas altas de efectos secundarios como sedación, deterioro cognitivo, aumento de somnolencia diurna y respuesta anticolinérgica. Deben ser evitados como tratamiento de primera línea en la población adulta mayor. [38]

Tratamiento de insomnio/trastorno circadiano del sueño

La medicación para tratar el insomnio se debe prescribir con precaución ya que puede agravar el deterioro cognitivo o empeorar el síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) si existiese.

Estudio informó que el 83% de los sujetos de edad adulta que usan benzodiazepinas presentaron trastornos del sueño asociados con su uso [34].

Los fármacos efectivos para el insomnio primario incluyen trazodona y melatonina Ver tabla 4.

Se ha encontrado que la trazodona mejora la calidad del sueño de los pacientes con trastornos del sueño y demencia con pocos efectos adversos. Bloquea los receptores serotoninérgicos 2A (5HT_{2A}) e inhibe la recaptura de serotonina. La dosis diaria varía entre 150 y 200 mg/24h. Debido a su baja inhibición de los receptores colinérgicos, permite su uso en pacientes de edad avanzada con problemas cardiovasculares y delirium. El efecto terapéutico de la trazodona sobre el sueño es independiente de su efecto antidepressivo. [40]

Aunque aún existe evidencia controvertida, se recomienda iniciar melatonina a dosis de 1-3 mg, las dosis mayores > 9 mg pueden provocar cefalea y síntomas gastrointestinales. La melatonina es una neurohormona con pico nocturno con mecanismos reguladores del ritmo sueño / vigilia. Se ha demostrado que aumenta la duración del sueño nocturno aproximadamente 100 minutos y mejora las pruebas de función cognitiva [41]. La combinación de terapia de luz y melatonina reduce el tiempo de sueño diurno y aumenta el tiempo total de sueño por la noche [30]. Por lo que es recomendado asociar siempre la terapia de luz con melatonina.

Ramelteón pertenece a una nueva clase de agonistas de los receptores de la melatonina recibió la aprobación de la FDA para tratar el insomnio en 2005. Estimula los receptores MT₁ y MT₂ ubicados en el marcapasos circadiano del SCN para inducir el sueño y aumentar las horas de sueño. Las ventajas de ramelteón incluyen tolerabilidad, no induce deterioro cognitivo y dependencia [42].

Pacientes con ansiedad o alteraciones del estado afectivo pueden usar medicamentos que no afecten el ciclo sueño vigilia tales como sertralina, escitalopram o citalopram por la mañana. La mirtazapina un antidepressivo sedante empeora el sueño nocturno y favorece la somnolencia diurna, por lo que no está recomendado. Una nueva generación de hipnótico sedantes no benzodiazepínicos (eszopiclona, zaleplon, zolpidem y zolpidem RM) presentan menos efectos secundarios y vida media más corta, su uso y estudios sobre la eficacia y seguridad son limitados. [43]

En SAOS es recomendable usar zolpidem que actúa sobre receptores selectivos de las benzodiazepinas y tiene una acción muy corta, con menos efectos secundarios que evitan la hipoxia. [43]

El insomnio secundario al tratamiento con inhibidores de la acetilcolinesterasa puede tratar de modificarse administrando la dosis por la mañana, en el caso de donepezilo o no dando la segunda dosis nocturna para rivastigmina y galantamina,

otra opción será el prescribir medicamentos de larga duración como el parche de rivastigmina durante la mañana. [43]

Tratamiento del trastorno del comportamiento asociado a la fase REM

La terapia con melatonina en el trastorno del comportamiento asociado a la fase REM (TCSR) no es recomendada, por no encontrar beneficio en estudios aleatorizados. En pacientes con demencia se pierden receptores de melatonina (MT1) en el SNC, lo que reduce su efectividad. Ciertos medicamentos desencadenan o empeoran el TCSR, dentro de estos se encuentran antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, inhibidores de recaptura de norepinefrina / serotonina y selegilina. Igualmente el consumo excesivo de chocolate, café y alcohol puede desencadenar el trastorno. El clonazepam en dosis de 0.5-2 mg es el tratamiento de elección pues reduce la actividad motora compleja durante la fase REM con 90% de efectividad. [1] Ver tabla 4.

Otros agentes que mejoran el TCSR son: triazolam, clozapina y quetiapina. Observaciones preliminares indican que donepezilo, rivastigmina y galantamina aumentan la cantidad de sueño REM en voluntarios sanos. Los agentes dopaminérgicos no han demostrado eficacia. (44)

Tratamiento del síndrome de piernas inquietas / movimiento periódico de extremidades durante la noche

Los antidepresivos tricíclicos, litio, inhibidores de la acetilcolinesterasa, agentes bloqueadores de dopamina (antipsicóticos), alcohol, inhibidores de la recaptura de serotonina y antihistamínicos provocan agravamiento del trastorno, por lo que debe evitarse su consumo. Se prefiere bupropion en el tratamiento de la depresión. El café y chocolate deben eliminarse. El síndrome de piernas inquietas se ha asociado con deficiencia de hierro por lo que se debe cuantificar y dar suplementos en caso de deficiencia (ferritina <45 ng/ml). (45)

El tratamiento de primera línea incluye gabapentina (100-600 mg, una hora antes de dormir), otros son agonistas dopaminérgicos (pramipexol, ropinirola). En algunos pacientes, los agentes dopaminérgicos pueden causar insomnio debido a sus efectos estimulantes o pueden desencadenar o agravar la psicosis. (45) Ver tabla 4

Tratamiento de la hipersomnia

Es posible que los medicamentos para mejorar el estado de vigilia durante el día puedan ajustar el ciclo circadiano y promover el sueño nocturno. Se ha encontrado mejoría en el sueño nocturno con metilfenidato (anfetamina de vida media corta) 10 mg dos veces al día, sin embargo provoca dependencia. Ensayo con modafinilo (estimulante no simpaticomimético) encontró mejoría del índice actividad diurna: actividad nocturna (por actigrafía), ya aprobado por la FDA (46)

Tratamiento del síndrome del atardecer o del ocaso

La agitación nocturna podría ser el resultado de malestar (estreñimiento, vejiga llena, calor, frío), dolor (úlceras de decúbito) o interrupciones ambientales (ruido), por lo que la verificación de las fuentes de dolor y malestar es crucial. Es recomendable evitar la ingesta de cafeína, alcohol y tabaco durante la tarde. Cuando el paciente presenta alucinaciones y estas son leves puede ser útil explicarle y tranquilizarle. Si las alucinaciones provocan angustia es necesario eliminar los medicamentos que pueden producir alucinaciones como levodopa, agonistas dopaminérgicos, amantadina, selegilina y anticolinérgicos. Los inhibidores de la acetilcolinesterasa pueden ser eficaces en las alucinaciones y delirios, particularmente en la demencia por cuerpos de Lewy. Ver tabla 4. Antiepilépticos (carbamazepina, ácido valproico), trazodona (inhibidor de la recaptura de serotonina) o hidrato de cloral pueden ser eficaces en el tratamiento de la agitación nocturna. Las benzodiacepinas (clonazepam, lorazepam) pueden tener un efecto paradójico y producir hipersomnia diurna y empeorar el deterioro cognitivo por lo que deben usarse con precaución. Los neurolépticos atípicos son útiles en paranoia que no responden a inhibidores de la colinesterasa, la quetiapina, en dosis bajas 25 mg es muy eficaz en revertir las alucinaciones, delirios y alteraciones del comportamiento (47). La clozapina puede ser eficaz en revertir las alucinaciones pero por el efecto anticolinérgico débil puede producir confusión. No se debe utilizar a los neurolépticos atípicos en la demencia de cuerpos de Lewy, síndrome de piernas inquietas y el movimiento periódico de extremidades, durante la noche ya que empeoran la sintomatología. [47]

Tratamiento de los trastornos del sueño en la enfermedad de Parkinson

Los síntomas motores pueden presentarse durante la noche disminuyendo el tiempo de sueño nocturno como consecuencia de la desaparición de los efectos de

los medicamentos dopaminérgicos. Para extender la eficacia antiparkinsoniana los pacientes pueden beneficiarse de la administración de formulación de levodopa de liberación prolongada (ropinirol, pramipexol, parche transdérmico de rotigotina) o adición de un inhibidor de la catecol-o-metiltransferasa. En la enfermedad de Parkinson (EP) avanzada pueden requerir estimulación dopaminérgica aún más sostenida y la administración subcutánea de apomorfina se ha utilizado con éxito para este fin. [45] Síntomas de depresión y ansiedad pueden coexistir o superponerse. El clonazepam (0,5 mg) puede ser usado en el contexto de ansiedad, sobre todo si hay evidencia de trastorno conductual del sueño REM. Bupropion podría considerarse en situaciones en las que la depresión se acompaña de somnolencia diurna, en EP puede ser de utilidad debido a la inhibición de la recaptura de dopamina. Se deben evitar neurolépticos porque tienen efecto de bloqueo de dopamina. [48]

Trastorno de la respiración durante el sueño

Los episodios de apnea mejoran con CPAP (continuous positive airway pressure) por sus siglas en inglés, su uso en pacientes con Alzheimer y trastorno de la respiración durante el sueño, produce mejoras en la somnolencia diurna. Otro estudio demostró menor deterioro cognitivo cuando fue usado por un año, 5 h durante la noche. En demencia vascular también se ha observado su beneficio reduciendo el riesgo cardiovascular. Esta evidencia sugiere la posibilidad de que el uso de CPAP en SAOS tiene un papel neuroprotector, evitando progresión del deterioro cognitivo. En caso de intolerancia al CPAP, colocar al paciente en estricta posición lateral durante el sueño. Aunque se ha reportado adecuada tolerancia en pacientes con demencia. [49]

Tabla 4. Tratamiento

Tratamiento no farmacológico de alteraciones del sueño asociadas con demencias	
Medidas generales	<ol style="list-style-type: none"> 1. Retirar los medicamentos exacerbantes 2. Implementar medidas no farmacológicas de inicio
Insomnio/ Trastorno circadiano del sueño	<ol style="list-style-type: none"> 1. Eliminar cafeína, alcohol, te y tabaco 2. Descartar dolor crónico, evitar opiáceos 3. Evitar siestas durante el día, estimular actividades durante el día 4. Garantizar la exposición a la luz brillante durante el día 5. Evitar cenas copiosas

	<ol style="list-style-type: none"> 6. Evitar ruido y luz durante la noche, mantener temperatura confortable 7. Indicar medicamentos que alteren el sueño por la mañana: B-bloqueadores, inhibidores de la colinesterasa (donepezilo), inhibidores de recaptura de serotonina, venlafaxina, bupropion, galantamina, rivastigmina. 8. Retirar la TV de la habitación 9. No beber líquidos 2h antes de acostarse y si toma diuréticos administrarlos por la mañana 10. Eliminación de cataratas que reducen exposición a la luz del día, lentes y aparatos auditivos adecuados
<p>Síndrome del atardecer o del ocaso</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Evitar medicación que cause sueños vívidos: donepezilo, antidepresivos tricíclicos, zolpidem 2. Retirar uso crónico de benzodiazepina paulatinamente, opiáceos, relajantes musculares y todos los medicamentos con efectos anticolinérgicos
<p>Hipersomnia</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Asegurar un sueño nocturno de calidad 2. Evitar medicamentos que causan sedación: relajantes musculares, benzodiazepinas, opiáceos, antidepresivos tricíclicos, sedantes, neurolépticos (olanzapina, quetiapina y clozapina), hidroxizina, clonidina, difenhidramina y pregabalina. Agonistas de dopamina pueden causar somnolencia (carbidopa / levodopa, ropinirol, pramipexol). 3. Aumento de la iluminación brillante durante el día, estimulación durante el día y ejercicio 4. Establecer hora de sueño nocturno 5. Descartar depresión: Idealmente tratar con bupropión o venlafaxina 6. Descartar trastorno tiroideo
<p>Trastorno del comportamiento asociado a la fase REM</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Clonazepam (0,5-2 mg) antes de acostarse 2. Garantizar la seguridad del paciente y compañero de habitación (retirar objetos cortantes) 3. Evitar medicamentos precipitantes: inhibidores de MAO, antidepresivos tricíclicos, IRS,IRNS, alcohol, caféina y chocolate
<p>Síndrome de piernas inquietas / movimiento periódico de extremidades durante la noche</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Retirar sustancias desencadenantes: caféina, chocolate, alcohol, antidepresivos tricíclicos, bloqueadores de dopamina, antipsicóticos, prometazina, metoclopramida, proclorperazina y difenhidramina. IRS, IRNS deben ser administrados por la mañana, una alternativa para la depresión es bupropión

	<ol style="list-style-type: none"> 2. Reposición de hierro (< 45 ng/ml de ferritina, saturación de hierro <16%, capacidad total de fijación > 400 mcg / dl o hierro total <60 mcg/dl). 3. Gabapentina 1-2 horas antes de acostarse o inicio de los síntomas (100-600 mg) 4. Agonistas de dopamina (ropinirol, pramipexol)
Trastorno de la respiración durante el sueño	<ol style="list-style-type: none"> 1. Evitar opiáceos, sustituir por gabapentina en caso de dolor 300-400/6 h 2. Tratar otitis alérgica o congestión nasal de manera adecuada 3. CPAP nocturno con interfaz oro nasal 4. Si no tolera CPAP, mantener estrictamente posición lateral durante el sueño nocturno

Tratamiento farmacológico de alteraciones del sueño asociadas con demencias

Insomnio/ Trastorno circadiano del sueño	<ol style="list-style-type: none"> 1. Melatonina (0,5-3 mg) antes de acostarse (en combinación con exposición a luz brillante diurna) 2. Trazadona 25 mg/24 h en am 3. Zolpidem y eszopiclona en dosis bajas (2.5 mg y .5 mg respectivamente)
Hipersomnia	<ol style="list-style-type: none"> 1. Modafanilo 100 mg/24 h en am 2. Metilfenidato 2.5 mg/24 h en am 3. Dosis baja de levotoroxina (25 mg) para aumentar la vigilia, especialmente en hipotiroidismo subclínico 4. Considerar antidepresivos: venlafaxina, bupropión 5. Melatonina (0,5-3 mg) por la noche
Síndrome del atardecer o del ocaso	<ol style="list-style-type: none"> 1. Inhibidores de la colinesterasa; galantamina 4 mg/12 h o rivastigmina 1.5 mg/12 h 2. Inhibidores de la recaptura de serotonina en am (sertralina, citalopram, escitalopram), venlafaxina y bupropión 3. Gabapentina útil para reducir la excitación y confusión(100 - 600 mg) 4. En paranoia que no responden a inhibidores de la colinesterasa considerar antipsicóticos en dosis bajas (quetiapina 25 mg por la noche), excepto en demencia de cuerpos de Lewy SPI/MPEN

IRS; inhibidores de la recaptura de serotonina, IRNS; inhibidores de recaptura de norepinefrina y serotonina, SPI/MPEN: Síndrome de piernas inquietas / movimiento periódico de extremidades durante la noche

Referencias

1. Roth, H. L. Dementia and Sleep. *Neurol Clin* 2012; 30:1213–1248.
2. World health Organization (WHO) and Alzheimer Disease International (ADI) Dementia a Public health priority. 2012. Available at: [http:// www.alz.co.uk/WHO-Dementia-report](http://www.alz.co.uk/WHO-Dementia-report). Accessed August 1,2012.
3. DeCarli C, Massaro J, Harvey D, et al. Measres of brain morphology and infarc-tion in the Framingham heart study: establishing what is normal. *Neurobiol Aging* 2005;491–510.
4. Mazzoti, D. R.,Guindalini C., Sosa. A. L., Ferri, C.P, Tufik, S. Prevalence and correlates for sleep complaints in older adults in low and middle income countries: a 10/66. Dementia Research Group study *Sleep Medicine* 2012; 13: 697-702.
5. Vassali A,dijk DJ. Sleep Functions: Current questions and new approaches. *Eur J Neurosci.* 2009;29:1830-41.
6. Diekelmanm S, Born J. The memory function of sleep. *Nat Rev Neurosci.* 2010;11:114-26.
7. Rosenwasser AM. Functional neuroanatomy of sleep and circadian rhythms. *Brain Res Rev.*2009;29:1830-41.
8. Carrillo, P, Ramírez, J.,Magaña, K. Neurobiología del sueño y su importancia: antología para el estudiante universitario. *Revista de la Facultad de Medicina UNAM* 2013; 56 (4).
9. Chokroverty, S., Avidan, A. Y. Sleep and Its Disorders. En: Daroff, R et al, Bradley's *Neurology in Clinical Practice* 2012; 68:1634-1702.
10. Reinoso, F. Neurobiología del sueño. *Rev Med Univ Navarra* 2005;49 :10-17.
11. Ohayon, M. M. Metanalysis of quantitative sleep parameter from childhood to old age in helathy individuals: developing normative sleep values across de human lifespan. *Sleep* 2004;27(7)1255-73.
12. Crowley K. Sleep and sleep disorders in older adults. *Neurpsychol* 2011; 21:41-53.
13. Mahowald, M.W. Pathophysiologic mechanisms in REM sleep behavior disorder. *Current Neurology and Neuroscience report* 2007; 7:167 – 172.
14. Figueiro, M.G., Hamner, R., Higgins, P., Hornick, T., Rea, M. S. Field measurements of light exposures and circadian disruption in two populations of older adults. *J Alzheimers Dis* 2012;31(4):711-5.
15. Zee, C. Circadian Rhythm sleep disorder. *Sleep Med Clin* 2013; 4: 213 – 218.
16. Wolkove N. Sleep and Agind: 1 Sleep disorders commonly found in older people. *Canadian Medical Association Journal* 2007: 176-179.

17. Madeira, M.D., Pereira, P.A., Silva, S.M., Cadete, A., Paula, M.M. Basal fore-brain neurons modulate the synthesis and expression of neuropeptides in the rat suprachiasmatic nucleus. *Neuroscience* 2004; 125: 889–901.
18. Bedrosian, T.A. Sundowning síndrome in aging and dementia: Research in mouse models. *Experimental Neurology* 2013; 243: 67-73.
19. Klaffke, S., Staedt, J. Sundowning and circadian rhythm disorders in dementia. Belg . *Acta Neurol* 2006; 106: 168–175.
20. Al Lawati, N. M., Patel, S.R., Ayas, N.T. Epidemiology, risk factors, and consequences of obstructive sleep apnea and short sleep duration. *Prog Cardiovasc Dis* 2009; 51:285–293.
21. Pack, A.I. Advances in sleep – disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:7–15
22. Bombois, S., Derambure, P. Sleep Disorders in Aging and Dementia. *The Journal of Nutrition Health and Aging* 2010; 14 (10).
23. Chaudhary, B. A., Husain, I. Narcolepsy. *J Fam Pract* 1993; 36:207-13.
24. Richards, K., Shue, V.M., Beck, C.K., Lambert, C.W., Bliwise, D.L. Restless legs syndrome risk factors, behavior and Diagnoses in persons with early to moderate dementia and sleep disturbance. *Sleep Med* 2010; 8(1):48.
25. Rosas, Ó., Guerra, M.D.G., Torres, L.D.P., Garcia, C., Escamilla, C.I. Gonzalez, C. Caregiver Burden of Mexican dementia patients: The role of dysexecutive síndrome, sleep disorders, schooling and caregiver depression. *Geriatr Gerontol* 2014; 14: 146-152.
26. Rosas, Ó., Torres, L.D.P., Torres, S., Gutiérrez, L.M. Validación de la escala Quality of Life in Alzheimer’s Disease (QOL-AD) en pacientes mexicanos con demencia tipo Alzheimer, vascular y mixta, *Rev Neurol* 2010; 51(2): 72-80.
27. Hodgson, N. The influence of sleep disruption and pain perception on indicators of quality of life in individuals living with dementia at home. *Geriatric Nursing* 35 (2014) 394 – 398.
28. Latreille, V., Carrier, J., Lafortune, M., Postuma, R. B. Sleep spindles in Parkinson’s disease may predict the development of dementia. *Neurobiology of Aging* 2014.
29. Lockley, S.W., Evans, E.E., Scheer, F.A., Brainard, G.C., Czeisler, C.A., Aeschbach, D. Short-wavelength sensitivity for the direct effects of light on alertness, vigilance, and the waking electroencephalogram in humans. *Sleep* 2006; 29:161-168.
30. Dowling, G.A., Hubbard, E.M., Mastick, J., et al. Effect of morning bright light treatment for rest-activity disruption in institutionalized patients with severe Alzheimer’s disease. *Int Psychogeriatr* 2005; 17:221-236.

31. Riemersma, R.F., Swaab, D.F., Twisk, J. et al. Effect of bright light and melatonin on cognitive and noncognitive function in elderly residents of group care facilities: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299(22):2642-55.
32. Dowling, G.A., Burr, R.L., Van Someren, E. J. W., et al. Melatonin and bright-light treatment for rest-activity disruption in institutionalized patients with Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56 (2):239-46.
33. Richards, K. C., Lambert, C., Beck, C.K., et al. Strength training, walking, and social activity improve sleep in nursing home and assisted living residents: randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59(2):214-223.
34. Martin, J.L., Marler, J.R., Harker, J.O., et al. A multicomponent nonpharmacological intervention improves activity rhythms among nursing home residents with disrupted sleep/wake patterns. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007; 62:67-72.
35. Gitlin, L.N., Kales, H.C., Lyketsos, C.G. Nonpharmacologic management of behavioral symptoms in dementia, *JAMA* 2012 Nov 21;308(19):2020-9.
36. Fick, D.M., Cooper, J.W., Wade, W.E. et al. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *Arch Intern Med* 2003; 163:2716-24.
37. Glass, J., Lanctot, K.L., Herrmann, N., Sproule, B.A., Busto, U.E. Sedative hypnotics in older people with insomnia: Meta-analysis of risks and benefits. *BMJ*. 2005;331:1169.
38. Henry, G., Williamson, D., Tampi, R.R. Efficacy and tolerability of antidepressants in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia, a literature review of evidence. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2011; 26(3):169-183.
39. Gooneratne, N.S, Vitiello, M.V. Sleep in older adults: normative changes, sleep disorders, and treatment options. *Clin Geriatr Med*. 2014 Aug;30(3):591-627.
40. Camargos, E.F, Pandolfi, M.B., Freitas, M.P., et al. Trazodone for the treatment of sleep disorders in dementia: an open-label, observational and review study. *Arq Neuropsiquiatr* 2011; 69(1):44-9.
41. Asayama, K., Yamadera, H., Ito, T., Suzuki, H., Kudo, Y., Endo, S. Double blind study of melatonin effects on the sleep-wake rhythm, cognitive and non-cognitive functions in Alzheimer type dementia. *J Nippon Med Sch* 2003; 70:334-341.
42. Gooneratne, N.S, Gehrman, P., Gurubhagavatula, I., et al. Effectiveness of ramelteon for insomnia symptoms in older adults with obstructive sleep apnea: a randomized placebo-controlled pilot study. *J Clin Sleep Med* 2010; 6(6):572-80.
43. Deschenes, C.L., McCurry, S.M. Current treatments for sleep disturbances in individuals with dementia. *Curr Psychiatry Rep* 2009; 11(1):20-6.

44. Aurora, R.N., Zak, R.S., Maganti, R.K., et al. Best practice guide for the treatment of REM sleep behavior disorder (RBD). *J Clin Sleep Med* 2010; 6:85-95.
45. Yang, C., White, D.P., Winkelman, J.W. Antidepressants and periodic leg movements of sleep. *Biol Psychiatry*. 2005; 58:510-514.
46. Howcroft, D.J., Jones, R.W. Does modafinil have the potential to improve disrupted sleep patterns in patients with dementia? *Int J Geriatr Psychiatry*. 2005; 20:492-495.
47. Pareja, J. Alteraciones del sueño en las demencias. En: Alberca R, López Pousa S. eds. *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias*. Panamericana. 2006: 71-74.
48. Reuter, I., Ellis, C.M., Ray, K. Nocturnal subcutaneous apomorphine infusion in Parkinson's disease and restless legs syndrome. *Acta Neurol Scand* 1999; 100:163-167.
49. Cooke, J.R., Ayalon, L., Palmer, B.W., et al. Sustained use of CPAP slows deterioration of cognition, sleep, and mood in patients with Alzheimer's disease and obstructive sleep apnea: a preliminary study. *J Clin Sleep Med* 2009; 5(4):305-9.
50. Babiloni, C., et al. Effects of pharmacological agents, sleep deprivation, hypoxia and transcranial magnetic stimulation on electroencephalographic rhythms in rodents: towards translational challenge models for drug discovery in Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol* 2013 Mar;124(3):437-51.

La donación del cerebro humano fundamental en la investigación de las enfermedades neurodegenerativas.

Banco Nacional de cerebros en México

José Luna-Muñoz^a, Luis Oskar Soto Rojas^{a,b} y Amparo Viramontes Pintos^a.

^aBanco Nacional de Cerebros-LaNSE CINVESTAV.

^bENCB-IPN México DF.

La población mexicana ha experimentado un proceso acelerado de transición demográfica. En el año de 1950, el promedio de vida era de 36 años, y se espera que para el 2050, se incremente a 80 años de edad. Así mismo la natalidad se ha reducido de una manera considerable. La población mexicana y de América Latina, dejó de ser predominantemente joven para transformarse en una de envejecimiento¹. El envejecimiento de la población implicará una mayor demanda de servicios de salud. Los padecimientos a afrontar por el sector salud, serán principalmente enfermedades crónicas-degenerativas.

El 13 de febrero del 2007 el gobierno federal, puso en marcha la estrategia nacional de promoción y prevención para una mejor salud. Las actividades que se ejercen son promoción de la salud, prevención y control de riesgos sanitarios así como detección temprana de enfermedades. Con esta estrategia, la secretaria de salud ha venido desarrollando programas de atención al adulto mayor cuyo objetivo principal, es favorecer y mejorar calidad de vida así como mantener en buen estado la salud del individuo: “estado de salud preventivo”.

Sin embargo en esta etapa de la vida adulta mayor, se desarrollan enfermedades específicas de este grupo poblacional, como son los padecimientos neurodegenerativos, tal es el caso de la enfermedad de Alzheimer (EA), demencia frontotemporal y enfermedad de Parkinson. Desafortunadamente la EA es una patología exclusiva del ser humano que se presenta preferentemente en personas mayores de 65 años y se desconoce que la origina, por lo que en la actualidad no se cuentan con métodos diagnósticos y terapéuticos tempranos²⁻⁴. Se estima que en México hay aproximadamente medio millón de personas con la EA y es la cuarta causa de muerte en nuestro país, después de las enfermedades cardiacas, cáncer y diabetes.

Dentro de los programas de la Secretaría de Salud, se plantea dar cursos de entrenamiento a cuidadores formales (enfermeros) e informales (familiares), para que puedan comprender y saber cómo cuidar a un enfermo que padece EA. Estos cursos se están difundiendo en todo México. Otro punto prioritario en el programa de atención a la vejez, es realizar investigaciones sobre el procesamiento anormal de proteínas que se modifican en la EA y otras demencias llamadas en conjunto como “taupatías”, así como favorecer investigaciones asociadas a la detección temprana de esta enfermedad y de otras alteraciones neurodegenerativas asociadas a la vejez⁵⁻⁷.

Actualmente se propuso transformar el banco de cerebros (BC) por el Banco Nacional de Cerebros (BNC), el cual favorecerá el análisis y búsqueda de biomarcadores específicos de las enfermedades neurodegenerativas. Desde el año 1994, el BNC del Centro de Investigación y Estudios Avanzados del IPN (CINVESTAV), ha favorecido la investigación de las proteínas involucradas con el desarrollo de la EA, en los cerebros de personas que padecieron esta enfermedad y actualmente se están realizando estudios para buscar biomarcadores que pudieran sugerir tempranamente el desarrollo de este y otros tipos de demencias⁸⁻¹⁴.

El BNC en México, funciona como un centro de acopio de cerebros que permiten caracterizar, estudiar y analizar el proceso de las enfermedades neurodegenerativas. El diagnóstico clínico de la EA es certero, mediante pruebas estandarizadas que se combinan con la historia clínica, y estudios de gabinete, los cuales muestran la reducción del volumen cerebral y tienen gran sensibilidad y especificidad para poder diagnosticar la EA^{13, 15-18}. Sin embargo el estándar de oro para el diagnóstico definitivo de esta enfermedad, se realiza a través del estudio histopatológico del cerebro post-mortem⁴.

La EA, se caracteriza clínicamente por la pérdida progresiva de la memoria y el deterioro de las funciones cognitivas. Histopatológicamente, en los cerebros de personas que fallecieron con esta enfermedad, se observa la acumulación de marañas neurofibrilares, inicialmente se observa en el hipocampo y en etapas avanzadas de la enfermedad en la corteza temporal y frontal. Las MNF, están constituidas por la acumulación masiva de filamentos helicoidales apareados (FHA), en el soma neuronal, cuyo principal constituyente es la proteína tau. Así mismo, se observan las placas neuríticas^{19, 20}, que son depósitos extracelulares constituidos primordialmente por el péptido amiloide beta ($A\beta$) y asociado a estos, se observan las neuritas distróficas, que son restos de las prolongaciones neuronales (dendritas y axones).

En México existen varias limitantes para obtener tejido cerebral humano con fines de investigación médica; la falta de realización de las autopsias en los hospitales, falta de información a los ciudadanos acerca de la donación del encéfalo y el poder conseguir que se firme el consentimiento informado para la donación del cerebro, tanto por parte del paciente como de los familiares.

En cuestión de autopsia y la toma del encéfalo debe ser en un periodo menor a 24 horas. Si el paciente falleciera en su domicilio, una carroza funeraria se encarga del traslado del cuerpo al hospital, antes de proceder al servicio fúnebre. Los responsables del BNC se encargarían de asegurar que la familia de los casos este bien informada de la agencia funeraria asociada al programa de donación. En lo que respecta a la donación del cerebro es una decisión autónoma del donador potencial y es necesario especificar que esta donación es para uso exclusivo para la investigación y que esta sujeta a las mismas normas éticas del trasplante de órganos.

En lo que concierne al consentimiento informado, en muchas situaciones como lo es en la EA, el paciente se encuentra imposibilitado de expresar o escribir su deseo de donación, para lo cual el familiar más cercano y dos testigos deberán firmar el deseo de donación del cerebro para investigación, de acuerdo a los lineamientos de la ley general de salud vigente en el país. Es importante hacer mención de que no solo se requieren de cerebros con alteraciones neurodegenerativas, o psiquiátrica, sino también cerebros sanos”, puesto que sirven de modelo para entender mejor qué diferencias hay en relación con los enfermos.

En México se ha desarrollado una campaña de concientización para la donación del cerebro, favoreciendo el estudio neuropatológico de la EA y de otras enfermedades neurodegenerativas. El problema al que se enfrenta esta iniciativa, es que la donación de tejidos u órganos para la investigación es poco conocida. Sin embargo los familiares de algunos pacientes con la EA, han visto con agrado la formación del BNC, pues están consientes de que la investigación ayudara a proponer a mediano plazo, medidas terapéuticas que pudiesen ayudar a detener la enfermedad, así como buscar métodos de diagnósticos tempranos.

El lema del BNC del CINVESTAV-México es “La nueva vida de un viejo cerebro”. Tras la muerte del donante, la ciencia ofrece una nueva vida al cerebro: ser pieza clave en uno de los rompecabezas más importantes para la medicina actual, el origen y desarrollo de las demencias y otros padecimientos del sistema nervioso. El desarrollo de un BNC en México, es muy importante en el entendimiento de la EA

y de otras patologías, porque este facilita la recolección, clasificación, preservación y distribución de especímenes para la investigación, apegado a las condiciones éticas y legales del país.

La accesibilidad de los especímenes (por ejemplo tejido cerebral y fluidos corporales como es el caso de líquido cefalorraquídeo y suero sanguíneo) en el BNC, es el mayor recurso usado para la investigación asociado en marco legal y ético^{21,22}. Hay que enfatizar que el BNC se basa en protocolos altamente estrictos para manipular tejidos y fluidos del humano, para proteger y evitar una contaminación por priones²³⁻²⁷.

Con fines de investigación, el tejido cerebral humano, que sea obtenido por necropsia, debe ser manipulado y procesado en condiciones apropiadas, en las cuales debe considerarse varios factores como, el intervalo post-mortem, fijación, almacenamiento y transporte. Todos los especímenes humanos son manipulados como un riesgo biológico potencial y es manipulado por personal altamente calificado y sin excepción alguna todo el equipo utilizado, para manipulación de los tejidos cerebrales humanos y fluidos debe ser esterilizado de acuerdo con el procedimiento previo a su incineración. En base a estos últimos requerimientos se introduce el concepto de un banco de cerebros, siendo este, el establecimiento físico-funcional de recolección y almacenamiento del tejido cerebral en condiciones impecables para ser utilizados en las diversas técnicas de los proyectos de investigación.

Dentro de los aspectos de funcionamiento del banco de cerebros se incluye:

1. Los cerebros obtenidos por donación voluntaria, son estricta y únicamente utilizados para la investigación.
2. La autopsia y disección del tejido, se realizan lo más rápidamente posible por lo que el tiempo post-mortem debe ser lo más corto posible, ya que este es un pre-requisito para poder llevar a cabo el desarrollo de técnicas y métodos de estudios moleculares y bioquímicos.
3. La compatibilidad de protocolos y procedimientos de operación en la obtención, administración, preparación y mantenimiento del tejido, tanto para el diagnóstico como para la investigación.
4. Se tiene un consenso de aceptación en el criterio del diagnóstico clínico y neuropatológicos de la EA.
5. El banco Nacional de Cerebros se rige bajo el reglamento internacional de ética y aspectos legales de acuerdo al sistema médico legal mexicano.

Es importante recalcar que el anonimato de las muestras así como la identidad de los donadores es protegido por el BNC en todo momento²⁸. El beneficio de los donantes a corto plazo es la confirmación del diagnóstico del paciente y a largo plazo se basa en la contribución a la ciencia, para esclarecer las causas de las diferentes enfermedades neurológicas, la cual repercutirá en el perfeccionamiento del tratamiento y favorecer una mejor calidad de vida de los pacientes en etapas más tempranas de degeneración.

Desde un punto de vista legal y ético es importante establecer que el banco de cerebros se desarrolla sin fines de lucro. No se comercializa el tejido cerebral humano recibido por donación voluntaria. Es importante remarcar, que el investigador que requiera tejido se hará cargo del costo de la manipulación y el transporte del mismo. Los gastos generados por la actividad técnica y científica, así como la manipulación, mantenimiento y preservación del tejido es costado por el presupuesto destinado a la investigación, la mayor parte de este financiamiento, proviene de apoyo gubernamental a proyectos de investigación (CONACYT) y de los recursos de la institución sede.

El BNC podría fungir como un centro de referencia y diagnóstico para las enfermedades demenciales en especial de la EA, ya que en el BNC se realizan las técnicas histopatológicas y moleculares para poder diagnosticarlas. La técnica histopatológica que se realiza en el BNC para el diagnóstico de la EA tiene una duración de 15 min. Sin embargo de manera tradicional el diagnóstico histopatológico de la EA, se puede realizar hasta 3 semanas posterior al fallecimiento, debido a que este es el tiempo requerido, para que se fije perfectamente el tejido con las soluciones conservadoras y se puedan realizar las tinciones correspondientes. Se ha sugerido que esta técnica puede ayudar en el diagnóstico y determinar la prevalencia de la EA, en aquellos países en los que no está permitida la toma del encéfalo para su estudio^{5, 6, 29, 30}.

A pesar de que hay una elevada certeza en el diagnóstico clínico de la EA, aun después de 100 años, desde su primera descripción realizada por el médico Alemán Alois Alzheimer, la confirmación de esta enfermedad sigue siendo a través del estudio neuro-anatomopatológico post-mortem. Esta situación justifica la importancia de mantener y desarrollar el Banco Nacional de cerebros en México, el cual continuará favoreciendo al entendimiento del procesamiento anormal de las proteínas involucradas en las lesiones patológicas características de esta enfermedad y posiblemente desarrollar un método de detección temprana y definir medidas terapéuticas

farmacológicas, que puedan disminuir el deterioro cognoscitivo de la persona que padece la EA.

Bibliografía

1. Ornelas V. El envejecimiento demográfico en México: Niveles, tendencias y reflexiones en torno a la población de adultos mayores. In: Gutiérrez Robledo L.M. GAJH, ed. Envejecimiento humano Una vision transdisciplinaria. México: Instituto de geriatría, 2010.
2. Early detection of Alzheimer's disease. *Harv Ment Health Lett* 2002;19:3-5.
3. Early Alzheimer's disease diagnosis gives hope. Detection in initial stages could slow progression, perhaps lead to prevention. *Duke Med Health News* 2006;12:3-4.
4. Duyckaerts C, Hauw JJ. Diagnosis and staging of Alzheimer disease. *Neurobiol Aging* 1997;18:S33-42.
5. Luna-Munoz J, Chavez-Macias L, Garcia-Sierra F, Mena R. Earliest stages of tau conformational changes are related to the appearance of a sequence of specific phospho-dependent tau epitopes in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2007;12:365-375.
6. Luna-Munoz J, Garcia-Sierra F, Falcon V, Menendez I, Chavez-Macias L, Mena R. Regional conformational change involving phosphorylation of tau protein at the Thr231, precedes the structural change detected by Alz-50 antibody in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2005;8:29-41.
7. Berg D. Biomarkers for the early detection of Parkinson's and Alzheimer's disease. *Neurodegener Dis* 2008;5:133-136.
8. Frost S, Martins RN, Kanagasigam Y. Ocular biomarkers for early detection of Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease : JAD* 2010;22:1-16.
9. Funke SA, Birkmann E, Willbold D. Detection of Amyloid-beta aggregates in body fluids: a suitable method for early diagnosis of Alzheimer's disease? *Curr Alzheimer Res* 2009;6:285-289.
10. Hampel H, Broich K, Hoessler Y, Pantel J. Biological markers for early detection and pharmacological treatment of Alzheimer's disease. *Dialogues Clin Neurosci* 2009;11:141-157.
11. Kang JH, Vanderstichele H, Trojanowski JQ, Shaw LM. Simultaneous analysis of cerebrospinal fluid biomarkers using microsphere-based xMAP multiplex technology for early detection of Alzheimer's disease. *Methods* 2012.
12. Mueller C, Zhou W, Vanmeter A, et al. The heme degradation pathway is a promising serum biomarker source for the early detection of Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease : JAD* 2010;19:1081-1091.

13. Rye PD, Booij BB, Grave G, et al. A novel blood test for the early detection of Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease : JAD* 2011;23:121-129.
14. Takeuchi M, Sato T, Takino J, et al. Diagnostic utility of serum or cerebrospinal fluid levels of toxic advanced glycation end-products (TAGE) in early detection of Alzheimer's disease. *Med Hypotheses* 2007;69:1358-1366.
15. Cuetos-Vega F, Menendez-Gonzalez M, Calatayud-Noguera T. [Description of a novel test for the early detection of Alzheimer's disease]. *Rev Neurol* 2007;44:469-474.
16. Lowndes G, Savage G. Early detection of memory impairment in Alzheimer's disease: a neurocognitive perspective on assessment. *Neuropsychol Rev* 2007;17:193-202.
17. Nestor PJ, Scheltens P, Hodges JR. Advances in the early detection of Alzheimer's disease. *Nature medicine* 2004;10 Suppl:S34-41.
18. Berti V, Osorio RS, Mosconi L, Li Y, De Santi S, de Leon MJ. Early detection of Alzheimer's disease with PET imaging. *Neurodegener Dis* 2010;7:131-135.
19. Armstrong RA. The molecular biology of senile plaques and neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Folia Neuropathol* 2009;47:289-299.
20. Arriagada PV, Growdon JH, Hedley-Whyte ET, Hyman BT. Neurofibrillary tangles but not senile plaques parallel duration and severity of Alzheimer's disease. *Neurology* 1992;42:631-639.
21. Dedova I, Garrick T, Sheedy D, et al. Brain banking for neuroscience: Past, present and the future. *Alcohol Clin Exp Res* 2008;32:309A-309A.
22. Dedova I, Harding A, Sheedy D, et al. The importance of brain banks for molecular neuropathological research: The New South Wales tissue resource centre experience. *Int J Mol Sci* 2009;10:366-384.
23. Murphy DD, Ravina B. Brain banking for neurodegenerative diseases. *Curr Opin Neurol* 2003;16:459-463.
24. Ravid R, Kamphorst W. Methodological, ethical and legal musts in brain banking for AD and related disorders. *Neurobiol Aging* 2004;25:S450-S450.
25. Sheedy D, Alexander K, Garrick T, Sarris M, Harper C. Brain banking for neuroscience. *Alcohol Clin Exp Res* 2004;28:119A-119A.
26. Vonsattel JPG, Amaya MDP, Cortes EP, Mancevska K, Keller CE. Twenty-first century brain banking: Practical prerequisites and lessons from the past: the experience of New York Brain Bank, Taub Institute, Columbia University. *Cell Tissue Bank* 2008;9:247-258.
27. Vonsattel JPG, Keller C, Mancevska K, Cason M, Amaya MDP. Efficient, modern brain banking. *J Neural Transm* 2006;113:1-1i.
28. Benes FM. Ethical issues in brain banking. *Curr Opin Psychiatr* 2005;18:277-283.

29. Garcia-Sierra F, Hauw JJ, Duyckaerts C, Wischik CM, Luna-Munoz J, Mena R. The extent of neurofibrillary pathology in perforant pathway neurons is the key determinant of dementia in the very old. *Acta Neuropathol* 2000;100:29-35.
30. Luna-Munoz J, Peralta-Ramirez J, Chavez-Macias L, Harrington CR, Wischik CM, Mena R. Thiazin red as a neuropathological tool for the rapid diagnosis of Alzheimer's disease in tissue imprints. *Acta Neuropathol* 2008;116:507-515.

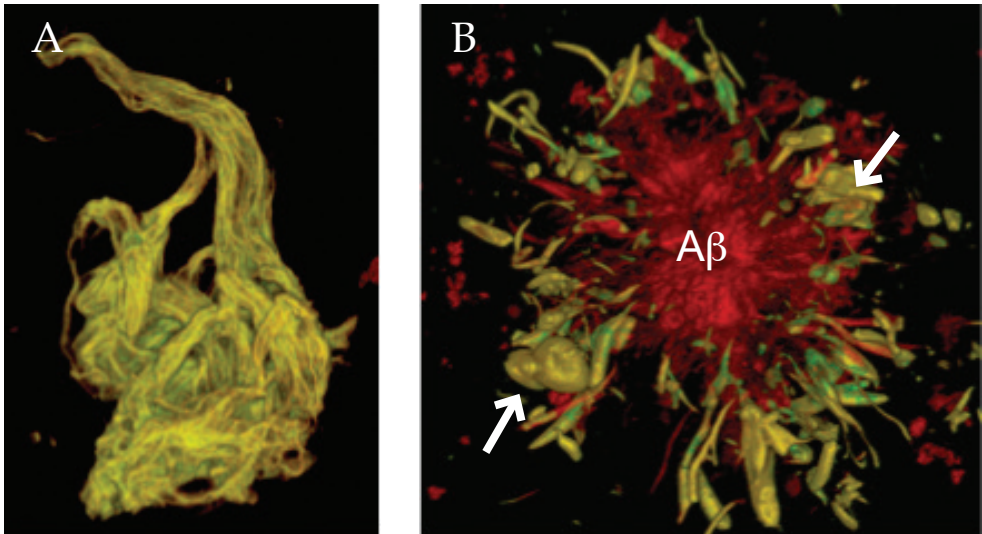


Fig 1. Lesiones características que definen un cerebro humano con la enfermedad de Alzheimer. A) Marañas neurofibrilar, teñida con un marcador específico contra la proteína tau. B) placa Neurítica, constituida por los depósitos extracelulares de amiloibe beta ($A\beta$ color rojo) y asociado a este depósito se observa una corona de neurítas distróficas (flechas, color amarillo, constituidas de la proteína tau).



CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DE ESTUDIOS AVANZADOS DEL I.P.N

CARTA DE CONSENTIMIENTO DE AUTOPSIA PARA LA DISPOSICIÓN DEL CEREBRO PARA EL DIGNÓSTICO Y LA INVESTIGACIÓN

Si usted desea manifestar su intención de que el cerebro suyo o de un familiar sea dispuesto para el diagnóstico y la investigación médica, favor de llenar esta forma.

Nombre completo del disponente /Sra./Srita.) _____

Fecha de nacimiento _____

Lugar actual del disponente (si no está hospitalizado) _____

Nombre completo del médico del Hospital, con número telefónico _____

Nombre completo y dirección del familiar más cercano _____

Si el disponente sí está hospitalizado:

Nombre y dirección del Hospital, con teléfono _____

A quién contactar en el Hospital _____

Reafirmo que es mi deseo que se disponga del cerebro de mí _____

Para el diagnóstico y la investigación médica en caso de su fallecimiento.

Nombre _____

Firma _____ Fecha _____

Testigo (Nombre) _____ Testigo (Nombre) _____

Firma _____ Firma _____

Domicilio _____ Domicilio- _____

Fig 2. Carta de consentimiento para la donación del cerebro para la investigación.

Estado actual de la investigación en demencias

Carlos Alberto Cano Gutiérrez
Médico Geriatra
Director Instituto de Envejecimiento
Facultad de Medicina
Pontificia Universidad Javeriana

Director Intellectus
 Centro de memoria y cognición
 Hospital Universitario San Ignacio
 Correo electrónico ccano@javeriana.edu.co

Introducción

Las demencias se constituyen en uno de los problemas epidemiológicos de mayor relevancia en el siglo XXI y ello se debe a dos argumentos fundamentales; el envejecimiento poblacional y la ausencia de un tratamiento curativo. La epidemiología del envejecimiento es un fenómeno universal nunca antes visto y nuestros países no son ajenos al mismo en este fenómeno universal (1,2), resaltando que las demencias son edad dependientes y se espera que su crecimiento sea paralelo a este proceso. Aunque son muchos los recursos invertidos en la investigación, los resultados han sido alentadores solo en el entendimiento de la fisiopatología, pero no ocurre o mismo con la intervención, la curación e incluso con la prevención; incluyendo los modernos conceptos de inmunización, en donde apenas se esbozan algunos elementos, tanto por la vía activa, como por la pasiva (3).

Aunque son muchos los campos de investigación, vamos a enfocar este capítulo en los avances en las neuroimágenes y su aplicación en el diagnóstico diferencial, postulando nuevas hipótesis en la aproximación diagnóstica.

Medicina traslacional

El término de medicina traslacional es en realidad un anglicismo que busca conectar las ciencias básicas con las aplicaciones clínicas, utilizando diferentes posibilidades como el descubrimiento de nuevos fármacos con la respuesta real a las enfermedades o la aplicación de la genética y los conceptos biomoleculares, al ver-

dadero conocimiento de las enfermedades (4). En resumen, esta nueva medicina nace de la necesidad de unir la investigación básica y la clínica, fundamentada en el propio proceso de investigación.

El diagnóstico de las demencias se caracteriza por incluir criterios clínico-patológicos, incorporando elementos biomoleculares y de inmunohistoquímica, entre otros. Estos elementos se han orientado en general hacia la genética por un lado y las neuroimágenes por el otro. La investigación traslacional ha permitido la aplicación del conocimiento científico, buscando el desarrollo racional de nuevas terapias basadas en la comprensión actual de la patogénesis de la enfermedad (4). En la tabla No. 1 se describe un resumen de las alteraciones moleculares, genéticas y proteicas que se presentan en las principales enfermedades neurodegenerativas que llevan a presentar una demencia, como son la enfermedad de Alzheimer (EA) y las demencias frontotemporales, entre otras.

La función de los Biomarcadores no se limita a las posibles opciones terapéuticas, sino que también juega hoy en día un papel fundamental a la hora del diagnóstico de las demencias. Las imágenes del Resonancia Magnética Cerebral (RMC) han dejado de ser una prueba plana, pasando a ser funcionales y dinámicas y utilizando sustancias que nos dan detalles más finos de los componentes cerebrales y trascendiendo del simple concepto de atrofia (4). Hoy en día se pueden medir volúmenes globales, del hipocampo, de sustancia blanca, gris, e incluso el grosor cortical. Las imágenes de RMC pueden medir espectroscopia y las imágenes de medicina nuclear se pueden evaluar por Tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), Tomografía por emisión de positrones (PET) o por metabolismo regional, con capacidad incluso de medir depósitos de amiloide o de proteína Tau, entre otras. En la tabla No. 2 se presenta un resumen de estos novedosos conceptos.

Desarrollo de la Tomografía por Emisión de Positrones (PET).

La posibilidad de detectar y medir en el cerebro “in vivo” sustancias como las placas de β -amiloide y los ovillos neurofibrilares, descritas desde hace más de 100 años por Alois Alzheimer, son hoy en día una realidad y se pueden describir y se cuantificar por PET (5). En el año 2003 se publicó el primer estudio de imágenes por PET del β -amiloide en un paciente con enfermedad de Alzheimer, utilizando un marcador específico y posteriormente denominado Marcador de Pittsburgh o con

un componente B (PiB), (6), En la gráfica No. 1, se puede ver este marcador en un paciente con EA, comparado con uno sin demencia. El PIB se ha venido utilizando en investigación en humanos, luego de la aprobación de la FDA para tales fines en el año 2002. Desde esa fecha, los esfuerzos se han encaminado a buscar fármacos que por diferentes vías puedan medir y modificar el depósito de amiloide en los pacientes con EA y así, por intermedio de estas sustancias, poder tratar la enfermedad. Uno de los caminos más interesantes es poder aplicar esta tecnología en la prevención de la EA y de otras demencias (5).

Experiencia en una clínica de memoria

La clínica de memoria de la Pontificia Universidad Javeriana y el Centro de memoria y cognición del Hospital Universitario San Ignacio en Bogotá Colombia, vienen trabajando en nuevos paradigmas en el diagnóstico de las demencias. Para ello se cuenta no solo con un equipo de trabajo interdisciplinario de gran experiencia, sino con un nuevo resonador de tres Teslas, que ha permitido la implementación de nuevos software y técnicas de neuroimágenes muy novedosas.

Los procesos estructurales aplicados a estos estudios nos permiten realizar segmentación, volumetría y estimación de grosor cortical, estudios éstos en fase de desarrollo y con proyectos de investigación específicos para pacientes con Demencia Frontotemporal (DFT) o con trauma cerebral.

La segmentación nos ha dado la posibilidad de discriminar topográficamente entre dos o más tejidos como por ejemplo entre sustancia gris vs. sustancia blanca. Uno de los aspectos relacionados con la estructura más avanzados y novedosos es el poder medir el grosor de diferentes segmentos de la corteza cerebral y compararlos entre pacientes con entidades clínicas concretas, versus grupos controles. Algunos de estos estudios se enfocan específicamente en las variantes clínicas más frecuentes de la DFT, como son la variante frontal o las lingüísticas, como la Afasia Primaria Progresiva o la Demencia Semántica. En resumen podríamos decir que no solo estudiamos los cambios estructurales globales como la atrofia cortical, sino que buscamos particularidades de estos cambios por segmentos específicos, construyendo con ello nueva evidencia.

La volumetría, como un componente de la segmentación, se ha definido como un paso secundario a esta misma, buscando establecer inferencias estadísticas de los

propios segmentos, permitiendo hacer comparaciones entre sujetos o grupos.

Una de las técnicas que aplicamos actualmente en investigación en nuestro grupo en la tractografía, la cual es utilizada para medir los tractos neurales, utilizando técnicas especiales de imagen por resonancia magnética, mediante un computador, dando como resultado imágenes en dos y tres dimensiones. La existencia de estos haces o tractos observan la simetría de la difusión del agua en el cerebro y por supuesto, su difusión, concepto denominado isotropía. Cuando se difunde asimétricamente en un tensor se llama anisotropía y se da una relación directa entre el número de fibras y el grado de anisotropía (7). Su aplicabilidad en la clínica se orienta hacia las personas con trauma cerebral o con lesiones estructurales como tumores cerebrales, siendo esta técnica orientativa para toma de conductas quirúrgicas. No obstante, se ha iniciado su aplicación a pacientes con demencia o déficit cognoscitivos (8).

Rompiendo paradigmas sociales. Este título refleja una nueva aproximación a la investigación diferente a la tradicional y a quienes tienen grandes sumas de dinero dirigido a tal fin, queriendo llevar a cabo una serie de estudios basados en conductas habituales de los seres humanos ante un estímulo, versus la aquellas ejecutadas por personas que presentan diferentes entidades clínicas como lo son el trauma craneoencefálico y los diferentes tipos de demencia, utilizando la RMC funcional como herramienta de trabajo y bajos costos de financiación. El cómo responde un paciente con amnesia semántica post trauma es un buen ejemplo, pero también se estudia la respuesta de personas con DFT en todas sus variantes.

Son muchos los vacíos que nos quedan en la investigación actual de las demencias y múltiples los caminos que debemos recorrer. Es fundamental poder desde nuestras posibilidades un granito de arena, buscando contribuir al esclarecimiento y la intervención de las personas con demencia. Esperamos entonces que con la unión de todos logremos estos nobles propósitos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lee R. The Demographic Transition: Three Centuries of Fundamental Change. *Journal of Economic Perspectives*. 2003;17(4):167-90.
2. Colombia - Population projections of Bogotá and the major demographic indicators 2005 - 2020. Based on data from the 2005 National Population Census [Internet]. Available from: <http://www.dane.gov.co/index.php/poblacion-y-demografia/proyecciones-de-poblacion>

3. Bohm C, Chen F, Sevalle J, et al. Current and future implications of basic and translational research on amyloid- β peptide production and removal pathways. *Mol Cell Neurosci*. 2015 Mar 4. pii: S1044-7431(15)00029-9. doi: 10.1016/j.mcn.2015.02.016.
4. Honig, LS. Translational research in neurology: Dementia. *Arch Neurol*. 2012 August ; 69(8): 969–977.
5. Mathis CA, Mason NS, Lopresti BJ, Klunk WE. Development of positron emission tomography β -amyloid plaque imaging agents. *Semin Nucl Med*. 2012 Nov;42(6):423-32.
6. Bergström M, Grahnén A, Långström B. Positron emission tomography microdosing: A new concept with application in tracer and early clinical drug development. *Eur J Clin Pharmacol*. 2003; 59:357–366.
7. Jones DK, Simmons A, Williams SC, Horsfield MA. Non-invasive assessment of axonal fiber connectivity in the human brain via diffusion tensor MRI. *Magn Reson Med*. 1999; 42: 37–41.
8. O'Sullivan M. Imaging small vessel disease: lesion topography, networks, and cognitive deficits investigated with MRI. *Stroke*. 2010 Oct;41(10 Suppl):S154-8.

Tabla No. 1

Alteraciones moleculares en Demencias

Entidad Clínica	Proteína	Nombre	Genes
Enfermedad de Alzheimer	β -amyloide	β -amyloidopatía	PSEN1, PSEN2, APP, APOE y otros
Parálisis Supranuclear Progresiva	Tau	Taupatía	MAPT
Degeneración Corticobasal	Tau	Taupatía	MAPT
Demencia Frontotemporal	Tau	Taupatía	MAPT
Demencia Frontotemporal	TDP-43	TDP-43-opatía	TARDP, PGN
Demencia por cuerpos de Levy	α -sinucleína	α -synucleinopatía	GBA
Demencia por enf. de Parkinson	α -sinucleína	α -synucleinopatía	SNCA, LRRK2, GBA
Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob	priónica	Prionopatía	PRNP

Modificado de: Honig, LS. Translational research in neurology: Dementia. Arch Neurol. 2012 August ; 69(8): 969–977.

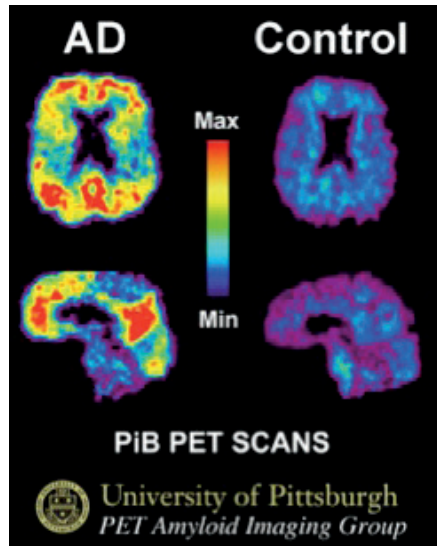
Tabla No. 2

Biología Traslacional en biomarcadores, utilidad para el diagnóstico de la demencia

Imágenes de Resonancia Magnética: mediciones estructurales	Medidas globales de volumen globales: Sustancia blanca, sustancia gris, ventrículos, grosor cortical y otras medidas focales, incluidos los volúmenes del hipocampo
Imágenes de Resonancia Magnética: mediciones funcionales	Medidas de espectroscopía
Imágenes de medicina nuclear funcional	Tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) (perfusión regional), Tomografía por emisión de positrones (PET) (metabolismo regional)
Imágenes de Medicina Nuclear Molecular	PET de amiloide e imágenes PET transportador Imágenes de SPECT transportador
Estudio de Líquido Cefalorraquídeo	β -amiloide-42, proteína tau, proteína tau fosforilada, proteína 14-3-3, α -sinucleína

Modificado y ajustado de: Honig, LS. Translational research in neurology: Dementia. Arch Neurol. 2012 August ; 69(8): 969–977.

Gráfica No. 1



A la izquierda de la imagen se observa un paciente con enfermedad de Alzheimer y marcador de Pittsburgh (PIB) positivo, en comparación con un control (derecha), en donde no se encuentran depósitos de β -amiloide. Material de libre acceso en la Universidad de Pittsburgh, grupo de imágenes de β -amiloide medidas por PET.

El libro Tópicos en demencias, temas derivados del V Simposio de Medicina Geriátrica realizado el 5 y 6 de septiembre del 2014 se terminó de imprimir en noviembre de 2015 en los Talleres Gráficos de la Editorial Universitaria Potosina, Av. Topacio esq. Blvd. Española, Fracc. Valle Dorado. El tiraje fue de 400 ejemplares.

ISBN: 978-607-9453-21-3



9 786079 453213



UASLP
Universidad Autónoma
de San Luis Potosí



FACULTAD DE
MEDICINA

