

**FIGURA 70.13** Imágenes de resonancia magnética axial de Inversión-recuperación con atenuación del líquido (FLAIR) en un hombre de 79 años, con hipertensión, miocardiopatía, diabetes e historia de trasplante renal. Se observan Infartos corticales multifocales e hiperintensidades Irregulares de la sustancia blanca subcortical. (Cortesía de la Dra. C. Meltzer.)

Los estudios neuropatológicos revelan áreas de desmielinización con gliosis en la sustancia blanca central, con conservación de fibras U. Los límites entre las lesiones y la sustancia blanca normal están mal definidos. La gravedad de las LSB oscila entre pequeñas lesiones focales (que a veces representan espacios de Virchow-Robin dilatados) y lesiones grandes que incluyen prácticamente toda la sustancia blanca subcortical. Sin embargo, no se conoce completamente la naturaleza ni la fisiopatología de las LSB. Como etiología principal de la leucoaraiosis se ha propuesto la lesión isquémica e hipóxica de la sustancia blanca subcortical, pero el mecanismo no está claro y no se ha demostrado. Aunque la oclusión de las arteriolas penetrantes largas puede ser una causa, con mucha frecuencia se encuentra que la luz de las arteriolas largas, que penetran en la superficie cortical y son el principal aporte sanguíneo de la sustancia blanca periventricular, es permeable. El examen de las LSB revela algunos elementos de tejido sano y no pueden considerarse como infartos («infarto incompleto»). Sin embargo, la región periventricular es el área más distal irrigada por las arteriolas corticales largas, y esta región puede mos-

trar isquemia por episodios hipotensivos repetidos, especialmente en los pacientes hipertensos con alteración de la autorregulación. Como mecanismo para el desarrollo de la leucoaraiosis también se ha propuesto la creciente tortuosidad de las arteriolas pulsátiles con dilatación de los espacios perivascuales.

Las LSB son más frecuentes en las enfermedades que producen demencia, como infartos isquémicos cerebrales (DVa) y trastornos neurodegenerativos (p. ej., gliosis subcortical progresiva, DFT). Los trastornos neurodegenerativos infantiles de inicio en la madurez (p. ej., leucodistrofia metacromática, adrenoleucodistrofia) también pueden tener LSB significativas, aunque no son una consideración diagnóstica en la demencia senil (Tabla 70.16).

### Demencia vascular cortical y subcortical

Se han descrito varios métodos para clasificar las DVa. Algunas se basan en la distribución y otras en la etiología de los infartos. Desde la perspectiva de la distribución de los infartos, las DVa pueden clasi-

TABLA 70.16 Enfermedades distintas a la enfermedad de Alzheimer y demencia vascular asociadas a déficits cognitivos y lesiones de la sustancia blanca	
ENFERMEDAD	EJEMPLOS
Enfermedades Infecciosas	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida, infecciones por rickettsias, toxoplasmosis, cisticercosis, panencefalitis esclerosante subaguda, leucoencefalopatía multifocal progresiva, sífilis cerebrovascular, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob
Sarcoidosis del sistema nervioso central	Lupus eritematoso sistémico y otras vasculitis
Trastornos del tejido conjuntivo e inflamatorios	
Esclerosis múltiple	Quimioterapia y radioterapia
Tratamiento del cáncer	Leucodistrofia metacromática, adrenoleucodistrofia
Trastornos neurodegenerativos infantiles de Inicio en la madurez	
Hidrocefalia de presión normal	
Encefalopatías mitocondriales	
Otras	Intoxicación por tolueno, uso de cocaína, inmunosupresores en trasplantes de órganos (p. ej., ciclosporina)

ficarse como demencia con infarto cortical, subcortical o estratégico. Etiológicamente, la DVa puede clasificarse como demencia de vasos grandes o pequeños. La DVa *cortical* suele ser una demencia de grandes vasos, mientras que la de tipo *subcortical* suele ser una demencia de vasos pequeños. La demencia con infarto *estratégico* puede ser secundaria a infartos corticales o subcorticales, o a infartos de vasos grandes o pequeños. La forma más frecuente de DVa está causada por enfermedad de pequeños vasos (50%), seguido de enfermedad de vasos grandes (23%) y luego por ambos (16%) (Ross et al, 1999).

Las manifestaciones clínicas de la DVa pueden ser corticales o subcorticales. Las manifestaciones corticales de la DVa incluyen síntomas predominantes neuropsicológicos y conductuales con o sin déficits motores o sensitivos, como se ha mencionado anteriormente. La demencia vascular cortical, conocida también como DMI, suele estar causada por el acúmulo de déficit por infartos múltiples bilaterales supratentoriales. Los pacientes con ictus, demencia y discapacidad física grave (p. ej., hemiplejía densa con negación) habitualmente no se incluyen bajo el título DMI, porque la demencia no fue el problema de presentación y no había dudas sobre el origen del deterioro cognitivo. El perfil más característico de demencia vascular cortical o DMI es un sujeto de más de 50 años, con mayor frecuencia un hombre, con episodios prolongados de disfunción neurológica focal durante varios años. Los síntomas y los signos pueden incluir hemiparesia, síntomas hemisensitivos, hemianopsia, afasia, confusión, ataxia, diplopia, disartria y mareos, con una recuperación parcial o completa. Los síntomas pueden aparecer al inicio o más tardíamente, según la localización de las lesiones. Al inicio también pueden presentarse polaquiuria, micción imperiosa o incontinencia, además de alteraciones de la marcha, antes incluso del deterioro cognitivo.

Debido a que la DVa es más frecuente en el contexto de una valvulopatía cardíaca o una enfermedad vascular generalizada (con frecuencia, aterosclerótica), los pacientes suelen tener antecedentes de hipertensión, hipercolesterolemia, diabetes, angina o infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, claudicación intermitente y cirugía vascular. Algunas patologías vasculares se hallan genéticamente determinadas, y pueden existir antecedentes familiares de ictus y demencia (p. ej., enfermedad de moyamoya, síndrome de Marfan).

En muchos pacientes pueden observarse combinaciones de lesiones corticales y subcorticales (Min et al, 2000; v. Fig. 70.12). En los pacientes con EA también se encuentra una atrofia cerebral extensa, presente en la DVa, y se relaciona más firmemente con la gravedad de la demencia que con su causa. Algunos casos de lesiones corticales y subcorticales que afectan al prosencéfalo basal colinérgico pueden presentar una sintomatología similar a la EA. Por tanto, la presencia de déficit de memoria asociadas con afasia, apraxia o agnosia puede ser una presentación clínica de DVa cortical. Debido a que puede ser la presentación de la EA, pueden utilizarse estudios de neuroimagen funcional (p. ej., SPECT, PET) para diferenciarlas cuando la historia no lo permite. La presencia de hipometabolismo temporoparietal bilateral (o unilateral) con un fondo de lesiones focales múltiples aumenta la posibilidad de EA concomitante. Los pacientes con DVa muestran lesiones corticales multifocales asimétricas, que habitualmente afectan a un área cerebral mayor a la que se observa por TC o RM, y no suelen estar limitadas a las regiones parietotemporales afectadas de forma característica en la EA.

## Demencia vascular subcortical

A diferencia de la DVa «cortical», en la que la fracción predominante de la presentación clínica son los grandes infartos corticales, la *demen-*

*cia vascular subcortical* se asocia habitualmente a infartos lacunares y LSB (v. Fig. 70.12). Estos pacientes tienen déficits sensitivos y motores, trastornos de la marcha (p. ej., *marche à petits pas*, marcha a pequeños pasos), signos extrapiramidales, disartria, parálisis pseudobulbar, incontinencia urinaria, depresión del estado de ánimo, apatía y labilidad emocional. Otras manifestaciones cognitivas pueden incluir retraso en el proceso mental y déficit en los cambios de tareas.

La *encefalopatía arteriosclerótica subcortical* (EAS), también conocida como enfermedad de Binswanger, es una forma de DVa subcortical. Originalmente descrita en pacientes más jóvenes con hipertensión (50-65 años de edad), estos pacientes tienen una demencia gradual progresiva asociada con frecuentes ictus clínicos, déficits motores y sensitivos y epilepsia, infartos múltiples subcorticales y LSB (leucoaraiosis).

Puede ser clínicamente difícil diferenciarla del *estado lacunar* (*état lacunaire*) descrito por Pierre Marie en pacientes con lesiones isquémicas múltiples subcorticales, como estructuras de la sustancia gris. Sin embargo, la EAS presenta LSB más extensas, con dilatación ventricular. Los dos síndromes pueden tener infartos corticales y dilatación de los espacios perivasculares de las arterias penetrantes (*état crible*). Aunque se creía infrecuente, la EAS se detecta fácilmente por TC o RM y el diagnóstico se considera con mayor frecuencia si, en los pacientes con deterioro cognitivo, las imágenes muestran LSB amplias subcorticales. En la RM puede documentarse que las alteraciones de la sustancia blanca acompañan a las lagunas subcorticales en la mayoría de casos. Por tanto, el término utilizado para describir esta entidad es *demencia vascular isquémica subcortical* (y. Tabla 70.15), que incluye LSB subcorticales e infartos lacunares en el mismo subtipo.

En más de la mitad de los casos, el primer signo es el inicio gradual de las dificultades cognitivas. Destacan los déficits de memoria, apatía y retraso del pensamiento. Estos déficits de memoria tienden a ser más importantes para el recuerdo diferido, con conservación relativa de la memoria de reconocimiento, por lo menos en comparación con este aspecto de la función cognitiva en la demencia vascular. Al inicio o durante la evolución pueden producirse episodios agudos de disfunción neurológica; son característicos la debilidad, la descoordinación o el habla titubeante. Se producen caídas con frecuencia. Algunos casos no presentan estos signos ni síntomas neurológicos variables y tienen sólo un deterioro mental lentamente progresivo que puede diagnosticarse como una enfermedad neurodegenerativa como la EA.

Las alteraciones cognitivas pueden interferir significativamente en las actividades de la vida diaria, y la demencia puede ser leve en las puntuaciones de las pruebas de cribado cognitivo simples. Sin embargo, en las pruebas neuropsicológicas formales se encuentra apatía, déficit de atención y concentración, disfunción de la memoria con recuperación de la información gravemente alterada, dificultad para encontrar palabras en la conversación, reducción de la fluencia verbal y déficits visuoespaciales y visuoestructurales. El paciente habla suavemente y puede estar disártrico. Otras características son la falta de expresión facial, la marcha torpe y un aspecto general descuidado.

En etapas más tardías se encuentran alteraciones motoras, como torpeza, acciones lentas y alteraciones de la marcha. Con frecuencia se observan reflejos asimétricos, reflejos plantares extensores y signos de liberación frontal, y puede aparecer incontinencia urinaria. La duración media de la enfermedad desde el inicio de los síntomas hasta la muerte es, aproximadamente, de 5 años, con un intervalo de entre 2 meses y 22 años. Además de los signos motores que sirven para diferenciarlo de la EA al inicio, es más habitual encontrar un curso fluctuante con períodos de mejoría y mesetas, que una evolución lentamente progresiva.

TABLA 70.17 Relación entre lesiones isquémicas estratégicas y déficits cognitivos

ÁREA ISQUÉMICA	SÍNTOMAS COGNITIVOS	OTROS SÍNTOMAS
Síndrome de la circunvolución angular	Lenguaje receptivo (alexia sin agrafia), anomia, acalculia, déficits construccionales	Desorientación derecha-izquierda, agnosia digital
Núcleos basales	Déficit de memoria, atención y del cambio de tareas; déficit de lenguaje en las lesiones del lado dominante	Déficits motores, apatía, disartria, mutismo acinético, depresión
Núcleos talámicos (principalmente bilaterales)	Fluencia verbal (en las lesiones del lado dominante), memoria y déficit en el cambio de tareas	Parálisis de la mirada vertical, déficits motores, temblores
Hipocampo y área retrosplenial	Defectos de memoria verbal y visual	Hemianopsia, anomia para los colores, alexia

Debido a que el cuadro clínico es similar al de la DMI (con ictus corticales), los casos de enfermedad de Binswanger probablemente se incluyen como DMI en los estudios de población. Se desconocen la incidencia y la prevalencia en la población.

Tamaño de la lesión e infartos localizados estratégicamente

Está claro que las lesiones isquémicas grandes pueden producir una DVa, especialmente la localizada en las regiones frontal, temporal o parietal. El tamaño y número de las lesiones no siempre explican los déficits cognitivos. No es necesario superar un umbral de pérdida tisular (p. ej., 50-100 mi), por encima del cual la DVa, o por lo menos el deterioro cognitivo vascular sea más probable.

Los infartos aislados en áreas localizadas «estratégicamente» pueden producir trastornos cognitivos desproporcionados a su tamaño (Tabla 70.17). Los infartos talámicos y de los núcleos basales pueden causar déficits motores y cognitivos significativos de suficiente gravedad como para originar demencia. Las lesiones talámicas (p. ej., infartos en la distribución de la arteria polar o talamogeniculada) en el hemisferio dominante pueden producir déficit de lenguaje (habla fluente con anomia y errores parafásicos y repetición intacta, parecido a las lesiones parietales posteriores), amnesia anterógrada y déficit del lóbulo frontal, si se afectan los circuitos frontosubcorticales. Las lesiones bilaterales pueden causar déficit de memoria secundarios a una lesión de los núcleos talámicos dorsomediales y del tracto mamilotalámico. Las lesiones isquémicas pueden originar déficits neuropsicológicos que se parecen a algunos síntomas de la EA (p. ej., síndrome de la circunvolución angular), las funciones de la memoria pueden estar relativamente conservadas o afectarse sólo ciertos aspectos de la misma (p. ej., incapacidad para reconocer caras familiares o emociones).

En las lesiones bilaterales de los núcleos basales, especialmente en el globo pálido, puede producirse un síndrome que se parece a la enfermedad del lóbulo frontal, con apatía, abulia y conducta obsesivo-compulsiva, pero sin déficits cognitivos específicos. Las lesiones de la cabeza del núcleo caudado pueden producir apatía e inicio disminuido del habla y el movimiento, desinhibición conductual, agresividad y síntomas afectivos con rasgos psicóticos. Estas conductas derivan de la interrupción del circuito caudado frontal y la posterior disminución de la función del lóbulo frontal.

Los pacientes con lesiones isquémicas también pueden tener problemas conductuales que producen una alteración ocupacional y social. Por tanto, la enfermedad vascular cerebral isquémica tiene una amplia fenomenología, que oscila entre trastornos cognitivos específicos reales y síntomas neuropsiquiátricos graves, que pueden dificultar el diagnóstico específico de la DVa. Sin embargo, los grupos con

un síndrome conductual característico observados con la localización de las lesiones en regiones específicas sirven para esclarecer el diagnóstico (Tabla 70.18).

Tratamiento de la demencia vascular

El tratamiento tiene dos objetivos primarios: la prevención de episodios vasculares posteriores (prevención secundaria) y el posterior tratamiento adecuado de los factores de riesgo vascular cerebral (hipertensión, diabetes mellitus, aumento de lípidos séricos, cardiopatía); los estudios de población han mostrado que el aumento de la presión arterial sistólica puede preceder al inicio de los déficits cognitivos en 10 años. La intervención después de episodios derivados de la válvula mitral puede prevenir episodios vasculares posteriores que afecten más a la función cognitiva (y motora). Estos tratamientos se centran en el control de la hipertensión y la diabetes, anticoagulantes en la enfermedad embólica, modificación de la dieta o estatinas en la hipercolesterolemia y agentes antiplaquetarios.

El tratamiento sintomático debe centrarse en los síntomas psiquiátricos asociados. Por ejemplo, los pacientes con DVa con ictus frontales subcorticales con frecuencia tienen depresión; deben utilizarse ISRS si los síntomas son claros. Otros problemas conductuales (p. ej., alteraciones del sueño o ansiedad) deben tratarse de forma enérgica. Debido a la apatía y al enlentecimiento de la conducta, a veces junto con un llanto forzado (seudobulbar), los pacientes con DVa pueden parecer deprimidos. Sin embargo, no existen síntomas más específicos de depresión, como sensación de tristeza, ideas suicidas, fluctuaciones del estado de ánimo y alteraciones del sueño, y el tratamiento con anti-depresivos no está indicado. El llanto y la risa forzados pueden responder a ISRS, como la sertralina (50-150 mg al día). En general, los anti-depresivos tricíclicos deben evitarse por sus efectos sedantes y anticolinérgicos. Los inhibidores de la colinesterasa aprobados actualmente para el tratamiento de la EA mejoraron los síntomas de DVa en un estudio (Erkinjuntti et al, 2002). La mejoría se asoció con una potenciación de los circuitos colinérgicos ascendentes alterados por la lesión vascular, y en algunos casos puede estar relacionada con una potenciación colinérgica de la EA concurrente. La memantina, un bloqueador del receptor NMDA, también ha mostrado efectos positivos en las personas con demencia vascular (Orgogozo et al, 2002).

Angiopatía amiloide cerebral

Pueden observarse depósitos de P-amiloide en los vasos sanguíneos cerebrales de todos los pacientes con EA. La gravedad oscila entre pequeñas cantidades de amiloide y depósitos mayores que alteran la arquitectura de las arterias, produciendo microinfartos y microaneu-

**TABLA 70.18 Trastornos conductuales y neuropsiquiátricos que pueden estar causados por lesiones vasculares**

SÍNDROME	LOCALIZACIÓN DE LA LESIÓN <sup>1</sup>	SÍNTOMAS	SÍNTOMAS ASOCIADOS
Conducta de imitación y utilización	Lesión frontal bilateral con extensión a áreas subcorticales	Imitación espontánea de gestos y conductas (p. ej., movimientos de las manos) o uso de objetos (p. ej., martillo)	Apatía, depresión del estado de ánimo, estereotipia, desinhibición, déficit de las funciones del lóbulo frontal y del lenguaje, con o sin problemas de memoria
Síndromes de dependencia del entorno	Lesión frontal izquierda	Conducta guiada por el entorno en el que se encuentra el paciente (p. ej., al ver una cama, los pacientes se desnudan y se meten dentro)	Apatía, depresión del estado de ánimo, estereotipia, desinhibición, cambio de personalidad, déficit de las funciones del lóbulo frontal y del lenguaje con o sin problemas de memoria
Negación espacial	Parietal derecha (mayoría de los casos), frontal derecha y talámica derecha	No pueden responder u orientarse a estímulos nuevos en el lado contrario de la lesión	Hemiparesia, sacudidas anómalas, depresión, afecto plano, dificultad para identificar emociones
Prosopagnosia	Lesiones mesiales occipitotemporales (bilaterales, más en la derecha)	Incapacidad para reconocer caras familiares, con una conservación relativa (o afectación leve) de la memoria verbal	Hemianopsia homónima, apraxia para vestirse, negación espacial, desorientación espacial
Apraxia (ideomotora e ideacional)	Hemisferio derecho e izquierdo (mayoría de los casos), cuerpo calloso	No consigue realizar movimientos correctos ordenados, imitar movimientos ni utilizar objetos adecuadamente	Hemiparesia, disfasia, depresión del estado de ánimo
Anosognosia (y déficit de amorfo-síntesis)	Hemisferio derecho posterior (principalmente, lóbulos parietales)	No reconoce o niega la hemiparesia	Hemiparesia, creencias erróneas relacionadas con el hemiespacio izquierdo
Síndrome de Klüver Buey Lóbulo temporal anterior bilateral		Hi peroralidad, conducta sexual anómala, hábitos dietéticos alterados, hipermetamorfosis	Depresión, apatía, agitación, ansiedad, déficits sensitivomotores, déficit de memoria y del lóbulo frontal
Síndrome retromamilar	Área retromamilar	Hiperfagia, agresión, déficit de memoria	Apatía, síntomas del lóbulo frontal
Síndrome de Balint	Lóbulos parietooccipitales bilaterales	Ataxia óptica, apraxia ocular, déficit de atención visual con campos visuales normales	Dificultad en la exploración del espacio extrapersonal, déficits visuoconstruccionales, síndrome de Gerstmann
Psicosis	Hemisferio izquierdo posterior	Delirios, alucinaciones visuales, auditivas y sensitivas	Afasia, déficits hemisensitivomotores
Depresión	Frontal izquierdo y núcleos basales	Depresión del estado de ánimo, anhedonia, pérdida de interés, agitación, pérdida del apetito, insomnio, cansancio y pérdida de energía	Afasia, déficits hemisensitivomotores
Trastorno obsesivo-compulsivo	Lóbulo frontal derecho posterior	Pensamientos persistentes que llevan a realizar rituales específicos para evitar una ansiedad insoportable	Ansiedad, depresión del estado de ánimo, apraxia construccional

rismas corticales con o sin hemorragias cerebrales. Se ha sugerido que estos depósitos participan en el desarrollo de las LSB en los pacientes con EA. Los casos familiares de EA y angiopatía amiloide cerebral (AAC) se asocian con múltiples hemorragias en el cerebro, la médula espinal y las leptomeninges. Estas hemorragias a veces son clínicamente silentes; los pacientes pueden presentar demencia progresiva y paraparesia espástica. La RM del cerebro y de la médula espinal muestra múltiples hemorragias pequeñas. Las formas más frecuentes de AAC familiar sin EA presentan hemorragias lobulares espontáneas, más que demencia (p. ej., angiopatía amiloide cerebral islandesa y holandesa). La hemorragia lobular en las etapas tardías en casos no familiares también es indicativa de AAC (Tabla 70.19); este

diagnóstico viene indicado cuando la hemorragia es «lobular» en la corteza o en la unión cortical de la sustancia blanca-gris y no en la distribución característica de las hemorragias hipertensas (es decir, núcleos basales, tronco encefálico o cerebelo). Esta angiopatía amiloide grave puede acompañar a la EA.

Más recientemente, se ha descrito una presentación inflamatoria de la angiopatía amiloide. Este síndrome se asocia con deterioro cognitivo subagudo, crisis epilépticas y alteraciones extensas de la sustancia blanca y microhemorragia en los estudios de imagen. Histológicamente, esta presentación se asocia con una respuesta inflamatoria de células gigantes. La inflamación relacionada con la AAC parece responder relativamente a los corticoides y a la ciclofosfamida (Eng et al, 2004).



Tabla 7n 1Q Criterios de Boston para el diagnóstico de la hemorragia relacionada con la angiopatía amiloide cerebral (AAC)	
AAC definitiva	El examen completo post mórtem demuestra AAC Ausencia de otras lesiones diagnósticas
AAC probable con patología de apoyo	Datos clínicos y RM o TC que muestran múltiples hemorragias limitadas a la región lobular, cortical o corticosubcortical (hemorragia cerebelosa permitida) en sujetos 2 55 años
AAC probable	Ausencia de otras lesiones diagnósticas Datos clínicos y RM o TC que muestran múltiples hemorragias limitadas a la región lobular, cortical o corticosubcortical (hemorragia cerebelosa permitida) en sujetos 2 55 años
AAC posible	Datos clínicos y RM o TC que muestran hemorragia única en región lobular, cortical o corticosubcortical en sujetos i 55 años

RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada.  
Adaptado de: Knudsen. K. A., Rosand, J., Karluk, D. y Greenberg. S. M. 2001, «Clinical diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: validation of the Boston Criteria», *Neurology*, vol. 56, págs. 537-539.

Arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía

La arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL) es una enfermedad hereditaria asociada con una mutación del gen *Notch3* en el cromosoma 19. La expresión del producto del gen *Notch3*, un receptor transmembrana, está limitada a las células del músculo liso vascular; se cree que el acúmulo de la proteína en los depósitos eosinofílicos de la media de las paredes de las arterias cerebrales pequeñas produce patología vascular, que en el cerebro es una angiopatía de arterias pequeñas y capilares. También se afectan otras partes del organismo, aunque las manifestaciones clínicas dominantes son los ictus y la pérdida cognitiva. Se diagnostica con una biopsia cutánea y la identificación de la alteración en la membrana basal vascular de los vasos sanguíneos.

La CADASIL suele presentarse en individuos jóvenes, hacia los 40 años de edad, con epilepsia, cefalea migrañosa con aura e ictus clínicos. El síndrome de demencia es subcortical, con déficit de memoria y del lóbulo frontal, y puede ser progresiva. Los síntomas pueden incluir trastornos de la marcha, hemiparesia, espasticidad, labilidad emocional y depresión. La RM muestra LSB significativas, con lesiones isquémicas en la sustancia subcortical gris y blanca, especialmente en la cápsula interna y los núcleos basales, e infartos lacunares. El diagnóstico diferencial incluye EAS (enfermedad de Binswanger) y trastornos genéticos que producen lesiones isquémicas y LSB, como la encefalopatía mitocondrial con acidosis láctica y episodios tipo ictus (MELAS), AAC y homocistinuria.

Trastornos del tejido conjuntivo y vasculitis

Pueden observarse trastornos cognitivos hasta en el 80% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico, aunque se ha descrito que menos del 10% presentan un deterioro cognitivo grave. Los déficits de memoria y atención son más graves que los trastornos del lenguaje o visuoestructurales. Los pacientes pueden presentar síntomas psiquiátricos significativos, como depresión mayor, ansiedad, episodios maníacos y psicosis (Brey et al, 2002), además de neuropatía periférica, ictus, corea y epilepsia.

El síndrome de Sjögren (xerofalmía y xerostomía) también se asocia con arteritis de pequeños vasos que puede evolucionar a meningoencefalitis aguda. Esta patología parece ser la etiología de los trastornos cognitivos y, raramente, de demencia en estos casos. Los

tratamientos con esteroides orales pueden mejorar rápidamente el síndrome de demencia del síndrome de Sjögren. Los pacientes con panarteritis nodosa también pueden desarrollar un síndrome de demencia después de una meningoencefalitis aguda asociada con LSB en la RM. El deterioro cognitivo puede mejorar después del tratamiento con esteroides y ciclofosfamida.

La demencia secundaria a vasculitis cerebral aislada es infrecuente. Los déficits cognitivos tienen un inicio relativamente agudo, y se asocian con confusión, epilepsia y parálisis de los pares craneales. Se observa un aumento de la velocidad de sedimentación globular en sangre y un aumento de proteínas y pleocitosis en el LCR. En la RM se observan infartos focales corticales y subcorticales. La angiografía cerebral puede mostrar arterias grandes irregulares o arrosariadas; la arteritis de vasos pequeños puede no visualizarse en la angiografía, y puede ser necesario realizar una biopsia cerebral para establecer el diagnóstico definitivo.

Otros trastornos vasculares

Los pacientes con síndrome antifosfolipídico pueden tener infartos y trombosis en múltiples órganos, como el cerebro, por hipercoagulación. Suelen presentarse en personas jóvenes con cefaleas, lesiones isquémicas cerebrales, convulsiones, movimientos coreoatetoides y, en algunos casos, mielitis transversa que puede parecer una esclerosis múltiple. El síndrome de Sneddon también puede manifestarse en pacientes jóvenes, con múltiples infartos cerebrales secundarios a hipercoagulación. Los signos pueden incluir *livedo reticularis*, hipertensión, patología de la válvula mitral y convulsiones. En algunos casos, se ha identificado un patrón de herencia autosómica dominante.

DEMENCIA ASOCIADA CON ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Demencia por el virus de la inmunodeficiencia humana

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) afecta al sistema nervioso central y periférico y al músculo, por efecto directo del retrovirus o a través de diversas infecciones sistémicas y disfunción del sistema inmunitario. Las manifestaciones neurológicas más frecuentes del VIH son neuropatía periférica, miopatía, mielopatía, síndromes

tipo esclerosis lateral amiotrófica y demencia por VIH (D-VIH). El SNC desempeña un papel importante en la evolución natural de la infección. En primer lugar, representa un reservorio donde el virus puede sobrevivir a los tratamientos antirretrovíricos que no cruzan la barrera hematoencefálica adecuadamente. Y en segundo lugar, el VIH puede producir directamente un trastorno cognitivo/motor gradualmente progresivo que puede desembocar en demencia.

La introducción del tratamiento antirretrovírico ha afectado significativamente a las manifestaciones neurológicas de la infección por VIH. Después de la introducción de una farmacoterapia eficaz en la década de 1980, la prevalencia de D-VIH disminuyó desde más del 50 hasta el 10%. Además, los tratamientos antirretrovíricos altamente activos (TARGA) han reducido el riesgo de desarrollar D-VIH. Sin embargo, a pesar de la alta eficacia terapéutica, la prevalencia de D-VIH sigue siendo del orden del 5-10% (Sacktor et al, 2001). A pesar de los avances significativos en el tratamiento de la D-VIH, se han identificado formas refractarias («burned-out») que no responden a ninguna forma de tratamiento antirretrovírico.

Desde las primeras descripciones clínicas de casos infectados por VIH, se observó que algunos pacientes presentaban retraso motor y mental, y apatía. La gravedad de estos síntomas variaba entre un deterioro cognitivo leve y la demencia franca (p. ej., complejo demencia-síndrome de inmunodeficiencia adquirida [sida]). La AAN ha propuesto criterios diagnósticos que captan la variabilidad de los trastornos cognitivos asociados con la infección por el VIH. La AAN ha sugerido que los sujetos con trastornos motores y cognitivos leves (sin demencia), con deterioro mínimo de las actividades diarias deberían clasificarse como *trastorno cognitivo/motor menor asociado con VIH-I*. Los casos con demencia deberían clasificarse como *complejo de demencia asociada con VIH-I*. No todos los sujetos con un trastorno cognitivo/motor menor asociado con VIH-I progresan a demencia, y el complejo de demencia asociada con VIH-I (D-VIH) puede tener un curso fluctuante antes de alcanzar los estadios finales.

## Síntomas clínicos

Los sujetos con D-VIH suelen presentar signos neurológicos evidentes, como hiperreflexia generalizada, movimientos extraoculares anormales, aumento de tono muscular, clonía, temblores, ataxia, mioclonía e incontinencia esfinteriana. Sin embargo, el término «motor» incluido en el síndrome de D-VIH se refiere a la presencia de retraso psicomotor y flexibilidad mental alterada (es decir, una demencia subcortical). A medida que avanza la enfermedad, los pacientes con D-VIH desarrollan déficit de memoria y lenguaje y, por último, un deterioro cognitivo global. Antes de la introducción del TARGA, la supervivencia media de los pacientes con D-VIH era inferior a un año.

El delirio es la característica psiquiátrica más frecuente de la D-VIH y la infección por VIH puede ser secundaria a múltiples trastornos sistémicos y tratamientos. Sin embargo, en los individuos infectados por el VIH también puede aparecer depresión mayor, psicosis y manía que puede preceder al inicio de la D-VIH.

La D-VIH se asocia con anemia, aumento de la carga vírica y recuento CD4<sup>+</sup> bajo. El LCR suele mostrar pleocitosis y aumento de carga vírica (Childs et al, 1999). Es útil realizar estudios neurorradiológicos para descartar la presencia de lesiones estructurales (p. ej., abscesos, linfoma cerebral primario, ictus) que pueden explicar o intervenir en los déficits cognitivos. En los pacientes con infección por el VIH puede observarse atrofia cerebral y LSB periventriculares significativas, aunque no específicas de la D-VIH. La espectroscopia por RM puede mostrar un aumento de mioinositol y colina, con

/V-acetil aspartato (NNA) normal en el *trastorno cognitivo/motor menor asociado con VIH-I*, reflejo de una proliferación glial y de alteración de la membrana con integridad neuronal. Sin embargo, en los pacientes con D-VIH, el NNA puede estar disminuido, reflejo de una mayor disfunción o muerte neuronal (Chang et al, 1999). Los estudios de FDG-PET muestran hipermetabolismo subcortical en las etapas iniciales, seguido de hipometabolismo subcortical y cortical en las fases más avanzadas. El metabolismo cerebral alterado puede normalizarse con TARGA. Los pacientes con D-VIH pueden mostrar un retraso generalizado en el EEG, útil para descartar actividad epiléptica.

## Características neuropatológicas

No está clara la relación entre los cambios neuropatológicos y la D-VIH. El VIH tiende a invadir estructuras subcorticales (p. ej., globo pálido, estriado, tálamo, núcleo dentado) y los sujetos infectados por el VIH tienen pérdida neuronal y sináptica en las áreas corticales, especialmente en los lóbulos frontales. Algunos estudios han mostrado una firme correlación entre la D-VIH y la carga vírica en el SNC (Wiley et al, 1998).

## Tratamiento

El tratamiento primario de la D-VIH es el tratamiento antirretrovírico (Tozzi et al, 1999). Los potenciadores cognitivos específicos (p. ej., la memantina) aún se consideran experimentales en la D-VIH. Las medicaciones para los síntomas psiquiátricos deben administrarse cuidadosamente; los pacientes con D-VIH son vulnerables a los efectos adversos, y se recomienda empezar el tratamiento con dosis pequeñas. Debido a que los inhibidores de las proteasas, así como algunos medicamentos psiquiátricos, son inhibidores potentes de las enzimas hepáticas, es importante considerar la interacción entre TARGA y fármacos como zolpidem, alprazolam, triazolam, bupropión y fluoxetina, que pueden utilizarse para tratar los síntomas psiquiátricos o las alteraciones del sueño.

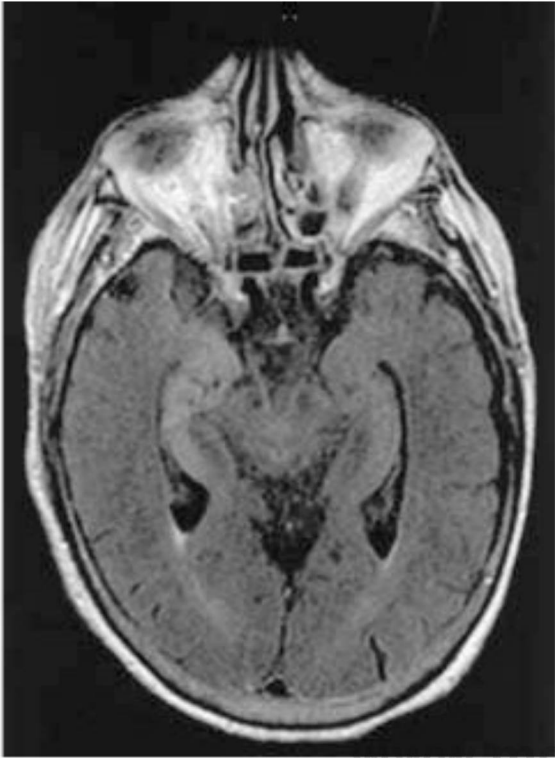
## Otras infecciones víricas

### Infección por herpes

La infección herpética del SNC suele presentarse después de los 20 años de edad, y la mitad de los casos se producen en sujetos mayores de 50 años. Es más frecuente en los sujetos inmunodeprimidos. Después de la fase aguda de la infección puede persistir un trastorno cognitivo, incluso después del tratamiento adecuado con aciclovir o ganciclovir. Los trastornos de memoria y lenguaje no son la base de este síndrome. Se desconocen los factores que pueden predecir el desarrollo de la demencia después de una encefalitis herpética. Sin embargo, estos pacientes pueden presentar problemas conductuales significativos que indican una disfunción frontotemporal (o límbica), como depresión, apatía, agresividad, desinhibición, agitación y ansiedad. La RM suele mostrar lesiones del lóbulo mesial temporal (áreas corticales y subcorticales) por la infección herpética (Fig. 70.14); pueden afectar-se otras áreas cerebrales, especialmente los lóbulos frontales, sustrato de una conducta apática, desinhibida o agitada.

### Leucoencefalopatía multifocal progresiva

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) está producida por el papovavirus JC y, con menor frecuencia, por el virus SV40.



**FIGURA 70.14** Imagen de resonancia magnética axial de Inversión-recuperación con atenuación del líquido (FLAIR) que muestra una hiperintensidad leve que afecta al núcleo amígdalo y al hipocampo derecho en un paciente con encefalitis herpética demostrada por reacción en cadena de la polimerasa. (Cortesía de la Dra. C. Meltzer.)

Aproximadamente el 60% de la población sana tiene anticuerpos antipapavirus; la infección del SNC suele desarrollarse en pacientes inmunodeprimidos (p. ej., con sida, leucemia, sarcoidosis). El virus puede cruzar la barrera hematoencefálica e infectar los oligodendrocitos y, posteriormente, las células gliales. Los síntomas aparecen de forma súbita, y el síndrome de demencia se asocia con signos y síntomas focales neurológicos significativos. Evoluciona de forma rápidamente progresiva, y la muerte suele producirse en 6-12 meses. La RM muestra LSB en áreas supratentoriales e infratentoriales, supuestamente como consecuencia de la infección vírica y la destrucción de oligodendrocitos. En la LMP puede encontrarse ADN vírico en el LCR, pero la biopsia cerebral proporciona el diagnóstico definitivo.

### Otras infecciones víricas

Diversas infecciones víricas pueden afectar al SNC y producir déficit cognitivos permanentes, con o sin demencia. Las infecciones por arbovirus (p. ej., encefalitis de California, encefalitis equina del Este, encefalitis de San Luis, encefalitis equina del Oeste) son frecuentes en los niños y en individuos mayores. Las secuelas cognitivas pueden

asociarse con epilepsia, trastornos de la conducta y signos y síntomas neurológicos focales (p. ej., ataxia, disartria). El sarampión puede producir encefalomielitis y desarrollar una panencefalitis esclerosante subaguda, que en la actualidad se observa raramente por la vacunación que previene principalmente el sarampión.

## Otras infecciones

### Neurosífilis

La neurosífilis fue una enfermedad devastadora y discapacitante en la era preantibiótica. Se produce años después de la infección primaria, habitualmente en sujetos de 30-50 años o más. Las formas meningoencefálicas y cerebrovasculares pueden asociarse con demencia. La meningoencefalitis crónica (paresia general) conduce a una pérdida neuronal progresiva, con posterior deterioro cognitivo. El síndrome neuropsiquiátrico es inespecífico, pero puede presentar episodios psicóticos, irritabilidad, agitación y agresividad. En otros casos, la apatía y la falta de energía y motivación pueden ser las manifestaciones predominantes. El síndrome de demencia gradualmente progresiva puede afectar a todas las áreas cognitivas. La presencia de tabes dorsal, pupilas de Argyll-Robertson, parálisis de los pares craneales y déficits motores ayudan a establecer el diagnóstico. Los estudios neurorradiológicos no son específicos, aunque la forma cerebrovascular se asocia con LSB e infartos múltiples. El análisis del LCR proporciona el diagnóstico final con el hallazgo de anticuerpos frente al agente infeccioso, *Treponema pallidum*. El tratamiento antibiótico es útil en las fases iniciales; el tratamiento posterior es sintomático. Debe realizarse un control de la sífilis en las personas de regiones donde es endémica (como en zonas del Sur de Estados Unidos) o en sujetos de alto riesgo cuyo estilo de vida aumenta la posibilidad de exposición.

### Enfermedad de Lyme

La enfermedad de Lyme está producida por la espiroqueta *Borrelia burgdorferi*. Puede producir una meningoencefalitis y una radiculomielitis, y originar déficits cognitivos y demencia. Los déficits de atención y de memoria son la base del síndrome neuropsicológico, aunque los pacientes pueden desarrollar un deterioro cognitivo global. El síndrome cognitivo va acompañado de apatía, falta de energía y depresión del estado de ánimo. Los síntomas cognitivos suelen acompañarse de signos neurológicos focales, como temblores, déficits motores y bradicinesia. Los análisis de LCR y sangre con la presencia de anticuerpos específicos proporcionan el diagnóstico definitivo.

### Enfermedad de Whipple

La enfermedad de Whipple está causada por el actinomiceto (gram-negativo) *Tropheryma whippelii*. Es una enfermedad infrecuente, más habitual en los hombres de 30-50 años de edad. Los síntomas sistémicos incluyen artralgias, febrícula, adenomegalia periférica, hiperpigmentación cutánea, atrofia muscular y diarrea (por alteración de la absorción intestinal). El síndrome neurológico se inicia de 1 a 5 años después de los síntomas sistémicos, e incluye signos extrapiramidales, paresia o limitación de movimientos extraoculares (especialmente, la mirada vertical) y movimientos mioclónicos. Hasta el 70% de los pacientes con enfermedad de Whipple desarrollan déficits cognitivos que se producen en un patrón frontosubcortical (déficit de atención y memoria) y pueden evolucionar a demencia global.

El diagnóstico se establece por la biopsia intestinal; los déficits cognitivos pueden mejorar con tratamiento antibiótico.

### Neurobrucelosis

La neurobrucelosis es una infección causada por una bacteria gram-negativa del género *Brucella*. La infección humana suele ser consecuencia de un contacto ocupacional con animales o productos lácteos u otros tejidos animales infectados. La infección del SNC puede presentar una evolución crónica, caracterizada por cansancio, febrícula, signos extrapiramidales y cataplejía. El síndrome de demencia es subcortical, con déficit de atención y de memoria. La bacteria tiene predilección por el tejido vascular; los pacientes pueden tener lesiones isquémicas. La RM puede mostrar atrofia cerebral, signos de meningitis crónica, infartos múltiples e hidrocefalia.

### Tuberculosis del SNC

La meningitis tuberculosa crónica puede causar problemas cognitivos significativos en los niños y en los adultos. Los síntomas incluyen epilepsia, parálisis de los pares craneales y cefaleas. Sin embargo, la infección del SNC puede permanecer silente durante años y reactivarse tardíamente en los adultos sin enfermedad pulmonar activa. La tuberculosis del SNC puede presentarse con hidrocefalia comunicante, en cuyo caso los síntomas se parecen a los observados en la HPN. Este cuadro se asocia con una inflamación de la base del cerebro, que bloquea la salida de LCR y produce dilatación ventricular. La tuberculosis es una infección oportunista significativa en el sida, y debe considerarse en el diagnóstico diferencial de sujetos con VIH con déficits cognitivos progresivos. El LCR suele mostrar un aumento de proteínas, glucosa baja y linfocitosis; en los cultivos crece *Mycobacterium tuberculosis*. La tuberculosis del SNC es mortal sin tratamiento; incluso con tratamiento, la recuperación cognitiva puede ser incompleta.

### Otras infecciones bacterianas

Las infecciones bacterianas del SNC que producen meningitis (p. ej., *Haemophilus influenza*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*) pueden tener déficits cognitivos residuales después de la infección aguda. Otras infecciones bacterianas (p. ej., infecciones por enterococos) pueden producir abscesos cerebrales; estas infecciones suelen observarse después de un traumatismo craneal, poscirugía o asociadas a infecciones sinusales crónicas, con secuelas cognitivas. Los síntomas incluyen fiebre, episodios confusionales y fluctuación sensorial. La TC o la RM identifican la presencia de un absceso.

### Infecciones helmínticas

Las infecciones helmínticas son más frecuentes en los países subdesarrollados o pueden producirse en huéspedes inmunodeprimidos, como pacientes con sida. La cisticercosis del SNC está causada por *Cysticercus cellulosae*. Los síntomas neurológicos, incluida la epilepsia, son secundarios a quistes cerebrales únicos o múltiples, además de hidrocefalia comunicante o no comunicante. Los síntomas psiquiátricos, como alucinaciones, psicosis, agitación psicomotora y depresión, pueden preceder a las manifestaciones cognitivas. El síndrome neuropsicológico es variable, y refleja el grado de proceso inflamatorio del SNC y la localización de las lesiones ocu-

pantes de espacio. El LCR muestra pleocitosis con eosinofilia; las proteínas pueden estar aumentadas, y la glucosa, baja. La TC o la RM revelan la presencia de lesiones quísticas, con o sin calcificaciones, o hidrocefalia.

## OTRAS DEMENCIAS

### Enfermedades por priones

#### Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob

La ECJ es una degeneración espongiforme rápidamente progresiva del cerebro, secundaria al acúmulo de proteínas priónicas plegadas erróneamente (PRNP; Prusiner, 2001). Se han descrito otras tres enfermedades humanas por priones: kuru (en Nueva Guinea), la enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinker (GSS) y el insomnio familiar fatal (IFE v. más adelante). Se producen varias enfermedades por priones en animales, como la encefalopatía espongiforme bovina (EEB), la *scrapie* (encefalopatía espongiforme ovina, de ovejas y cabras), la enfermedad devastadora crónica (millas, ciervos, alces), la encefalopatía transmitida por visones, la encefalopatía espongiforme felina y la encefalopatía de ungulados exóticos (Nyala, gran kudu).

La ECJ es una enfermedad infrecuente, con una incidencia anual de 1 por millón de personas. La mayoría de casos son esporádicos. Aproximadamente el 10-15% son familiares, de herencia autosómica dominante. La ECJ es una demencia transmisible, aunque la forma de transmisión no está clara. Se han asociado varios posibles factores de riesgo al desarrollo de la ECJ, como vivir en áreas rurales y consumir carne cruda (y cerebros de animales). Sin embargo, la ECJ también se ha producido en vegetarianos. La relación más clara entre la ECJ y el consumo de productos animales es la nueva variante de ECJ (ECJnv), estrechamente relacionada con la cepa que produce la EEB (Collinge et al, 1996). El primer caso de ECJnv se describió después de una epidemia de EEB en Gran Bretaña que empezó en 1985-1986 y alcanzó el máximo en 1992.

Existe controversia sobre si la ECJ puede transmitirse por transfusión de productos derivados de la sangre. Los resultados de algunos estudios experimentales indican que la transfusión de algunos de estos productos (elementos formes, crioprecipitados, fracciones ricas en inmunoglobulinas y fibrinógeno) pueden suponer un riesgo real, aunque mínimo, para los receptores. Las políticas de transfusión oficiales en Canadá y Estados Unidos prohíben el uso de productos derivados de la sangre de pacientes con ECJnv, pero no con ECJ clásica («Canadá levanta la prohibición sobre donantes de sangre» [editorial], 1999). Los pacientes sometidos a dos o más procedimientos quirúrgicos tienen un riesgo aumentado de ECJ (Collins et al, 1999). El riesgo de ECJ que afecta a los profesionales de la salud parece estar mínimamente aumentado (v. el apartado sobre ECJ iatrogénica, más adelante en este capítulo). No se ha descrito ningún caso de ECJ conyugal.

#### Manifestaciones clínicas

Las formas familiar, esporádica y iatrogénica de ECJ tienen una presentación clínica similar (Johnson y Gibbs, 1998). En comparación con la ECJ esporádica, los casos familiares tienen un curso clínico algo más largo. La presentación clínica característica incluye demencia rápidamente progresiva, mioclonía y ataxia. Los síntomas iniciales pueden variar considerablemente, y se han identificado diferentes variantes clínicas (p. ej., Heidenhain, cerebelosa, panencefalítica,



clásica), según los síntomas que son más importantes en las fases iniciales. Aproximadamente el 60% de los casos presentan los síntomas clásicos de demencia rápidamente progresiva, con mioclonía con sobresalto y hallazgos EEG típicos de ondas agudas periódicas. Los síntomas prodrómicos incluyen cansancio, malestar, aumento de sueño y trastornos de la conducta alimentaria.

Los pacientes con ECJ presentan un deterioro cognitivo global y síntomas psiquiátricos significativos. Los síntomas motores predominan, e incluyen signos piramidales, cerebelosos y extrapiramidales (p. ej., rigidez, temblores, movimientos coreoatetósicos). La mioclonía con sobresalto es característica, pero los pacientes pueden presentar crisis epilépticas parciales o generalizadas. Son signos y síntomas menos frecuentes los trastornos oculomotores, las parestesias, la disfunción vegetativa e incluso la neuropatía periférica. Los criterios clínicos de ECJ se han basado en el número de síntomas presentes, y la certeza del diagnóstico clínico se ha clasificado como probable y posible (Tabla 70.20) (Organización Mundial de la Salud, 1999).

La manifestación inicial en aproximadamente el 10% de los pacientes es una afectación cerebelosa precoz. Se ha descrito la variante Heidenhain en el 20% de los casos de ECJ. Las manifestaciones más destacadas son las alteraciones visuales precoces. Los síntomas iniciales incluyen déficit del campo visual, visión borrosa, alteración de la percepción del color o de las formas, alucinaciones visuales, anosognosia y ceguera cortical (Kropp et al, 1999). Las alteraciones visuales, con un examen oftalmológico normal, pueden ser el único hallazgo al inicio de la enfermedad. La variante panencefalítica afecta a la sustancia blanca y gris; la presentación clínica incluye sintomatología cerebelosa y cortical. La variante amiotrófica de la ECJ comporta un síndrome de demencia progresiva asociada con desgaste muscular precoz predominante. Esta forma de ECJ se ha diagnosticado

de erróneamente como DFT-EMN, y el síndrome de GSS también puede presentar amiotrofia y fasciculaciones.

Las alteraciones psiquiátricas y conductuales son un componente frecuente de la ECJ; se producen síntomas psiquiátricos significativos aproximadamente en un tercio de los pacientes en las fases iniciales. Si no se identifica, puede diagnosticarse una enfermedad psiquiátrica. La ansiedad es un síntoma precoz frecuente; otras manifestaciones psiquiátricas incluyen cambio de la personalidad, psicosis, paranoia, depresión, trastorno obsesivo-compulsivo y anorexia nerviosa.

La duración media de la enfermedad es de 6-7 meses, y el 90% de los pacientes muere en el año siguiente. Sin embargo, un grupo de pacientes con ECJ (5-10%) tiene un curso prolongado atípico durante 2 años o más, con una presentación clínica menos típica. En este grupo, el inicio es más temprano (48 años de promedio), existe una mayor incidencia familiar (30%), la mioclonía es menos frecuente (79%) y el EEG es típico (45%). Su evolución clínica muestra una primera etapa prolongada con alteraciones intelectuales y conductuales que, finalmente, evolucionan hacia un estado terminal rápidamente progresivo.

**Nueva variante de ECJ.** La nueva variante de ECJ (ECJnv) se describió en 1996 en dos adolescentes del Reino Unido (Collinge et al, 1996). Las manifestaciones clínicas incluyen edad de inicio más joven, un curso más largo y placas tipo kuru en el cerebro, presentes en sólo el 5% de los pacientes con ECJ clásica. La media de edad de inicio es de 27 años (rango 16-48), mientras que en la ECJ clásica, la media de edad de inicio es de 60 años. La supervivencia media de la ECJnv es superior a un año, a diferencia de los menos de 6 meses de la ECJ clásica. En la ECJnv las manifestaciones psiquiátricas predominantes de depresión (o psicosis), alucinaciones y delirio fugaz se combinan con parestesias. Apatía, retirada social y síntomas sensitivos son hallazgos clínicos constantes, seguidos de ataxia, signos piramidales y extrapiramidales y aparición de reflejos primitivos. Este trastorno aún no se ha observado en Norteamérica, aunque se describió en una persona que inmigró a Estados Unidos desde el Reino Unido.

**ECJ iatrógena.** La ECJ iatrógena es mucho menos frecuente que las formas familiares o esporádicas de la enfermedad y su incidencia está disminuyendo. Se ha asociado con electrodos estereotácticos contaminados, injertos de duramadre de cadáver, trasplantes de córnea y la mezcla de hormona de crecimiento hipofisaria humana (HGH). Se calcula que el riesgo de desarrollar ECJ en las personas que han recibido HGH de cadáver es de 1 por 200. Clínicamente, la ECJ postratamiento con HGH se parece a la de kuru, con ataxia cerebelosa progresiva, seguida de demencia, mientras que los trasplantes de duramadre de cadáver contaminados se asociaron con la variante panencefalítica. Las técnicas de esterilización más enérgicas han disminuido enormemente el riesgo de transferencia de ECJ por electrodos o instrumentos, y la mezcla de HGH se ha sustituido por formas recombinantes de administración a humanos.

#### Pruebas de laboratorio

La única prueba definitiva de ECJ es la biopsia cerebral y la autopsia. La biopsia amigdalal ha resultado positiva sólo en los pacientes con ECJnv, pero no en la ECJ clásica esporádica o iatrógena. Los hallazgos típicos del EEG son complejos de ondas agudas periódicas (PSWC) que pueden ir precedidos de actividad delta rítmica intermitente frontal menos específica. Puede hallarse un EEG anormal aproximadamente en el 70% de los pacientes con ECJ; a veces se necesitan registros seriados. Es importante destacar que en el 20% de

**TABLA 70.20**

#### Criterios diagnósticos de la OMS para la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ)

1. ECJ definitiva
  - a. Neuropatología característica y/o
  - b. Confirmación de proteína priónica resistente a las proteasas (PRNP) (*Western blot* o inmunohistoquímica) y/o
  - c. Presencia de neurofibrilos asociados a *scrapie*
2. ECJ probable
  - a. Demencia progresiva
  - b. EEG típico durante una enfermedad de cualquier duración y/o LCR positivo a proteína 14-3-3 y una duración clínica hasta la muerte < 2 años
  - c. Al menos dos de los siguientes: mioclonía, deterioro visual, signos cerebelosos, signos extrapiramidales o piramidales, mutismo acinético
3. ECJ posible
  - a. Demencia progresiva
  - b. EEG atípico o no disponible
  - c. Al menos dos de los siguientes: mioclonía, deterioro visual, signos cerebelosos, signos extrapiramidales o piramidales, mutismo acinético
  - d. Duración < 2 años

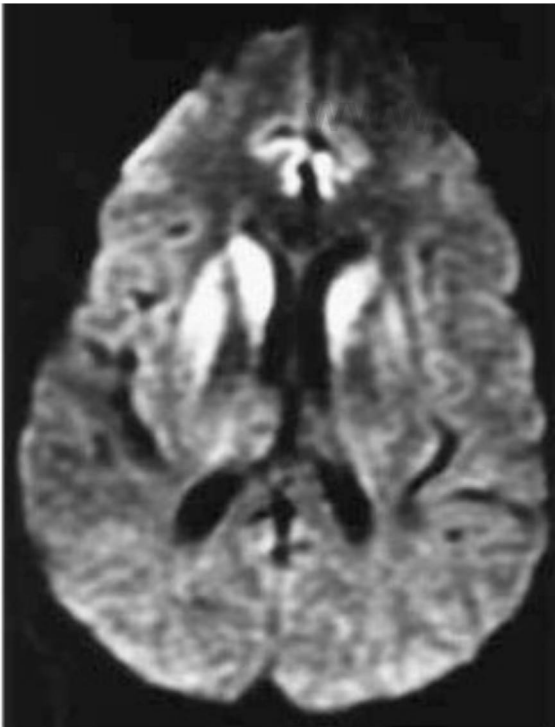
EEG: electroencefalograma; LCR: líquido cefalorraquídeo.

Reproducido con permiso de: Organización Mundial de la Salud. 1999. «Creutzfeldt-Jakob disease», en *WHO Recommended Surveillance Standards*, 2.ª ed. OMS, Ginebra, págs. 35-38.

los pacientes con ECJ, los PSWC pueden desaparecer con la progresión de la enfermedad, y pueden estar ausentes en la ECJnv.

En el LCR de la ECJ puede observarse pleocitosis y un ligero aumento de proteínas. La presencia de proteína 14-3-3 en el LCR tiene una alta sensibilidad para la ECJ, pero con una especificidad no tan alta (Geschwind et al, 2003). Los resultados falsos positivos pueden deberse a encefalitis vírica, infarto o hemorragia cerebral reciente. En la ECJnv, el estudio de la proteína 14-3-3 en el LCR indicó que era menos útil que en la ECJ clásica.

Deberían realizarse estudios de neuroimagen para excluir otras posibles causas de deterioro neurológico subagudo. A pesar de los muchos intentos de diagnosticar la ECJ basándose en los hallazgos de neuroimagen, varios estudios han revelado principalmente alteraciones inespecíficas. Algunos pacientes con ECJ presentan un aumento de la señal en los núcleos putámen y caudado en estudios de RM potenciada en T2 y potenciada en densidad protónica. La variante Heidenhain puede tener un aumento de la señal en la RM de la corteza occipital. Los estudios de RM con contraste de gadolinio no aportan información adicional constante sobre la presencia de ECJ. Estudios recientes describen señales alteradas en los estudios de RM potenciada por difusión en la ECJ (Demaerel et al, 2003) que, junto con el análisis de la proteína 14-3-3 en el LCR (Fig. 70.15), pueden ser herramientas importantes para el diagnóstico de la ECJ.



**FIGURA 70.1 5** Imagen potenciada por difusión (DWI) de un paciente con enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, que muestra un aumento simétrico bilateral de la intensidad de la señal en los núcleos caudados, el núcleo putámen izquierdo es más grande que el derecho, y regiones corticales frontal y temporal derecha. (Cortesía de la Dra. C. Meltzer.)

### Características neuropatológicas

Los rasgos distintivos de las enfermedades por priones son: 1) degeneración espongiiforme de las neuronas; 2) gliosis astrocítica grave desproporcionada a la pérdida neuronal; 3) formación de placas de amiloide, y 4) ausencia de reacción inflamatoria (Kretzschmar et al, 1996). En la ECJ clásica, los cambios espongiiformes más frecuentes se encuentran en la corteza cerebral, los núcleos basales (putámen, caudado, tálamo) y la capa molecular del cerebelo.

En la variante de Heidenhain, los cambios espongiiformes son más graves en el lóbulo occipital, mientras que los núcleos basales y la circunvolución del cíngulo se hallan menos afectados. En la ECJnv se encuentran numerosas placas tipo kuru, rodeadas de cambios espongiiformes, en la corteza occipital y el cerebelo, con gliosis talámica grave y acumulación masiva de proteínas priónicas. Hay que destacar que en la ECJnv el tejido linforreticular también parece afectarse, además del SNC, lo cual indica una infectividad potencial a través de los productos derivados de la sangre y de los tejidos corporales. En efecto, se detectó PRNPsc en el tejido apendicular de un paciente con ECJnv 8 meses antes de iniciarse los síntomas clínicos.

### Biología molecular

El gen de la proteína priónica, *PRNP*, se localiza en el cromosoma 20; el gen murino homólogo se halla en el cromosoma 2. Se piensa que entre el 10 y el 15% de los casos de ECJ son familiares con un patrón de herencia autosómica dominante. Los pacientes restantes con ECJ parecen no tener mutaciones de *PRNP* y se consideran casos esporádicos o iatrogenos. Debido a la incubación prolongada y a la aparición en personas sin niños, algunos de los casos esporádicos realmente podrían ser familiares. Un porcentaje sustancial de pacientes con ECJ esporádica o iatrogena comparte homocigosis para la metionina o la valina en el codón 129, indicando un aumento de la susceptibilidad en esta población (Windl et al, 1996). En la ECJ esporádica, se evaluó un aumento del riesgo relativo de ECJ con genotipos del codón 129 (Met/Met:Val/Val:Met/Val) en 11:4:1.

Las características de la cepa molecular de la ECJnv eran claramente diferentes de las cepas priónicas humanas previamente identificadas, aunque se parecían estrechamente a las observadas en la EEB. No se detectó ninguna mutación en el gen *PRNP* en los pacientes con ECJnv, pero hasta entonces todos habían mostrado homocigosis para la metionina en el codón 129.

Las mutaciones puntuales de sentido erróneo y las mutaciones de inserción también han sido útiles para clasificar la ECJ familiar. Una mutación en el codón 200 representa tres grupos geográficos descritos hasta ahora entre judíos de Libia, en Eslovaquia y Chile. También se han encontrado familias con mutaciones en el codón 200 en Estados Unidos. En pacientes con ECJ de todo el mundo se han descrito mutaciones de inserción de copias adicionales de un octapéptido (24 a 216 pares de bases) en el gen *PRNP*.

En otras enfermedades por priones humanas se han identificado mutaciones que producen formas familiares de la enfermedad. En el GSS se hallaron mutaciones de *PRNP* en los codones 102, 117, 198 y 217. En el IFF se encuentra una mutación de *PRNP* en el codón 178. La diversidad clinicopatológica del IFF se superpone ampliamente con la ECJ, y se ha propuesto que el diagnóstico molecular (mutación de *PRNP* en el codón 178, polimorfismo en el codón 129) pueda separar estas dos entidades.

### Diagnóstico diferencial

La rápida progresión diferencia la ECJ de otras demencias que aparecen en la edad media o avanzada. No se dispone de ningún tratamiento

para la ECJ; el tratamiento es sintomático para la ansiedad y otras manifestaciones neuropsiquiátricas.

### ***Síndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker***

El síndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker se describió en 1936 como una enfermedad familiar, pero también se describieron casos esporádicos. Esta enfermedad es mucho menos frecuente que la ECJ. Los pacientes presentan ataxia de tronco y miembros, y signos extrapiramidales. Habitualmente afecta a personas en la tercera o cuarta décadas de la vida. La enfermedad dura entre 1 y 11 años, con una media de 5 años. Se produce demencia progresiva en fases tardías de la enfermedad. La neuropatología del GSS se caracteriza por la presencia de depósito de placas de amiloide, degeneración de las vías de la sustancia blanca, pérdida neuronal extensa, cambios espongiiformes y gliosis. En la capa molecular de la corteza cerebelosa y, a veces, en la corteza cerebral se encuentran placas de amiloide PRNP multicéntricas.

### ***Insomnio familiar fatal***

El IFF es una enfermedad autosómica dominante producida por un polimorfismo en el gen priónico y caracterizada por alteraciones progresivas del sueño y de la función autónoma. Las alteraciones autonómicas pueden incluir taquicardia, hiperhidrosis e hiperpirexia. Se acompaña de alteraciones del ritmo circadiano. El insomnio progresivo se asocia con alucinaciones complejas, y evoluciona a estupor y coma. Los pacientes también tienen ataxia, mioclonías u otros síntomas motores. La media de edad de inicio y la duración de la enfermedad son similares a las de la ECJ esporádica. Los estudios de FDG-PET revelan hipometabolismo en el IFF.

Neuropatológicamente, los casos de IFF presentan pérdida neuronal y gliosis de tálamo, sustancia gris cortical, sustancia blanca superficial del centro oval, cerebelo y oliva inferior. Los cambios espongiiformes son menos pronunciados que en las enfermedades por priones. El grado de afectación extratálámica en el IFF se relaciona con un polimorfismo en el codón 129, y los heterocigotos muestran una degeneración extratálámica más amplia.

### ***Demencia alcohólica***

El síndrome de Korsakoff es debido principalmente a un intenso consumo de alcohol, secundario a depleción nutricional (p. ej., deficiencia de tiamina). Se afectan los cuerpos mamilares y los núcleos talámicos dorsomediales, componentes críticos del circuito que conecta los lóbulos temporales con los lóbulos frontales y subsirven a la memoria. El síndrome de Korsakoff es un trastorno amnésico que puede asociarse con la encefalopatía de Wernicke, e incluye nistagmo, estado confusional agudo, ataxia y oftalmoplejía por lesiones de la sustancia gris periventricular y periacueductal. La encefalopatía de Wernicke responde bastante bien a la tiamina intravenosa. Los síntomas del síndrome de Korsakoff pueden persistir durante un periodo de tiempo más largo, aunque muchos pacientes mejoran significativamente si se abstienen de tomar alcohol (Kopelman 2002). Aunque clásicamente se ha considerado que el síndrome de Korsakoff es un síndrome amnésico aislado, algunos pacientes presentan déficit del lóbulo temporal, que con frecuencia incluye apatía, que se extiende hacia los dominios neuropsicológicos del deterioro, constituyendo un síndrome de demencia verdadero.

El término *demencia alcohólica* se utiliza para describir a sujetos de más edad, con una historia crónica de consumo importante de al-

cohol, con o sin historia de síndrome de Korsakoff y que presentan un deterioro gradualmente progresivo de las funciones cognitivas (Oslin et al, 1998). Los estudios de cohortes amplias hallaron que casi el 20% de los sujetos alcohólicos de edad avanzada presentaban cierto grado de demencia. Sin embargo, el diagnóstico se complica por la presencia de múltiples comorbilidades potenciales, como traumatismo craneal, enfermedades psiquiátricas, disfunción hepática, desnutrición crónica, enfermedad vascular cerebral y, especialmente en los sujetos ancianos, la presencia de una EA concomitante.

Los pacientes con demencia alcohólica tienen más déficit de lenguaje (fluencia verbal), memoria y control motor fino que los pacientes con EA (Saxton et al, 2000). Los estudios neuropatológicos revelan una pérdida neuronal en el cerebelo y la corteza (incluida la corteza entorrinal) y en los núcleos CBF, de los pacientes alcohólicos, con y sin demencia. Existe un gran debate sobre si la demencia alcohólica es una entidad clinicopatológica distinta o un síndrome multifactorial. Las múltiples comorbilidades de los alcohólicos crónicos, como traumatismo craneal, crisis de abstinencia, depresión y alteración nutricional durante periodos prolongados, pueden aumentar las manifestaciones clínicas y añadirse a las alteraciones neuropatológicas.

Es importante recordar que la demencia alcohólica (o cualquier otro tipo de demencia) no puede diagnosticarse durante los periodos de consumo de alcohol. Los sujetos deben mantenerse sobrios durante por lo menos 2 meses antes de intentar evaluar el estado cognitivo o predecir la cognición futura. En los pacientes alcohólicos deben buscarse atentamente los trastornos neurológicos y sistémicos que pueden producir demencia por las múltiples morbilidades de riesgo que presentan.

En los sujetos alcohólicos con déficit de niacina (pelagra) se ha observado un síndrome de demencia rápidamente progresiva, con movimientos mioclónicos, ataxia y estado confusional, que puede parecer una ECJ por su curso y presentación clínica.

### ***Depresión que se presenta como demencia o deterioro cognitivo***

La depresión puede presentarse en el 1-6% de los ancianos, con mayor frecuencia en las mujeres que en los hombres. Los pacientes con un trastorno depresivo mayor pueden presentar déficits cognitivos de gravedad suficiente como para plantear el tema de la demencia o cumplir sus criterios. Aproximadamente el 40% de los ancianos hospitalizados por depresión tiene un deterioro cognitivo importante, y los episodios depresivos tienden a recurrir en los que tuvieron un síndrome de demencia de la depresión. Es crucial establecer el diagnóstico diferencial en estos pacientes, porque las demencias neurodegenerativas pueden anunciar síntomas de depresión mayor (p. ej., DFT, EA). El inicio del síndrome de demencia de la depresión suele ser más rápido que los cambios cognitivos de la EA. Neuropsicológicamente, no hay un gradiente temporal en la pérdida de información en las pruebas de memoria, y la atención y los cambios de tareas son peores que las tareas de memoria y lenguaje. Los pacientes también pueden demostrar una alteración en las tareas de fluencia de las palabras que requieren nombrar palabras que empiezan con una letra concreta respecto a una categoría determinada (el patrón opuesto al observado en la EA) (Ravdin et al, 2003). Debe evaluarse el esfuerzo del paciente cuando las pruebas se realizan durante el periodo de depresión. La apatía, la abulia y los sentimientos de desesperación pueden interferir en el rendimiento y en las pruebas válidas. El tratamiento antidepressivo mejora los síntomas cognitivos, y muchos pacientes pueden volver a tener un funcionamiento normal.

La mejoría del afecto sin mejoría de la función cognitiva, especialmente la memoria reciente, habitualmente indica que el paciente tiene una demencia concomitante, principalmente EA. En estos casos, deben realizarse pruebas neuropsicológicas después de haber tratado adecuadamente la depresión con ISRS y haber realizado la evaluación adecuada.

### **Demencia postraumática**

El traumatismo craneal abierto o cerrado puede producir múltiples déficits neurológicos, psiquiátricos y cognitivos, y se calcula que el 5% de los pacientes con traumatismo craneal presenta criterios de demencia. La presentación clínica es muy variable; algunos pacientes manifiestan signos claros de lesión cerebral en la exploración neuro-radiológica (p. ej., hemorragia o atrofia), mientras que en otros, la RM o la TC del cerebro son normales, pero tienen alteraciones cognitivas y afectivas, en cuyo caso la SPECT o la FDG-PET pueden ser útiles para evaluar el grado real de las lesiones parenquimatosas.

La demencia postraumática con frecuencia se manifiesta como una disfunción cognitiva frontotemporal por un desgarramiento axonal subcortical anterior difuso que altera el circuito frontotemporal y cortical-subcortical. Los síntomas cognitivos más frecuentes son pérdida de la memoria, déficit en la velocidad de procesamiento mental y dificultad en las funciones de cambio de tareas. El lenguaje puede estar conservado, aunque los pacientes con un daño cortical extenso pueden tener déficit. La presencia de déficits locales, como alteraciones visuoespaciales o visuoespaciales, o la disfunción de la memoria específica de la modalidad, depende del foco de la lesión. El deterioro cognitivo puede ir acompañado de cambios de la personalidad, desinhibición, agresividad, agitación psicomotora y síndrome de Klüver Buey (por la extensión del desgarramiento axonal y/o la lesión cortical en los lóbulos frontal y temporal). Los sujetos con daño cortical-subcortical pueden presentar depresión, abulia y apatía. La duración y la gravedad de la pérdida de consciencia postraumática aumentan el riesgo de demencia postraumática. Los traumatismos craneales graves también aumentan el riesgo de EA, especialmente en los sujetos portadores del alelo apoE4.

Se ha descrito demencia pugilística en sujetos con episodios repetidos de traumatismo craneal, no limitada a los boxeadores. Puede desarrollarse al final de la carrera de un boxeador o varios años después de abandonar la competición. Los pacientes tienen déficits graves de atención y memoria, y los signos extrapiramidales son una manifestación neurológica frecuente. Los portadores de apoE4 tienen un riesgo aumentado de presentar estos trastornos.

El tratamiento de la demencia por traumatismo craneal incluye medicación psiquiátrica para los síntomas conductuales. Algunos pacientes se benefician de la estimulación cognitiva o las terapias de rehabilitación, especialmente después del episodio traumático agudo. El tratamiento adecuado de los síntomas psiquiátricos es básico en estos pacientes, porque la mejoría de los síntomas depresivos puede tener un impacto favorable en la cognición. En pequeños estudios se ha demostrado que los inhibidores de la colinesterasa pueden mejorar la cognición en los pacientes con encefalopatía por traumatismo craneal.

### **Esclerosis múltiple**

Hasta el 60% de los pacientes con esclerosis múltiple (EM) tienen déficits cognitivos, según la gravedad y duración de la enfermedad. La gravedad de estos déficits es heterogénea, desde dificultades cognitivas leves, que remiten cuando la enfermedad no está activa, hasta

una demencia franca. Los déficits cognitivos son peores en la EM progresiva primaria que en la forma con recaídas y remisiones, y los pacientes con neuritis óptica tienen más probabilidades de presentar déficits cognitivos que los que no la tienen. El número y tamaño de las LSB se relacionan con los déficits cognitivos.

El síndrome de demencia en la EM tiene un patrón frontosubcortical. El síndrome se caracteriza por déficit de atención, memoria, velocidad de proceso mental y cambio de tareas. La gravedad de los síntomas frontosubcorticales se relaciona con la atrofia del cuerpo calloso. El lenguaje y la gnosis pueden estar conservados; puede ser difícil evaluar la praxis en la EM, por problemas motores y de coordinación. Los pacientes con EM también presentan una sintomatología psiquiátrica significativa, como depresión, trastornos neurovegetativos, labilidad emocional, apatía y episodios maníacos, que pueden empeorar los síntomas cognitivos. Por tanto, es esencial identificar y tratar los síntomas psiquiátricos en los pacientes con EM y déficits cognitivos. La introducción de fármacos inmunodepresores específicos (p. ej.,  $\alpha$ -interferón) ha sido un gran paso en el tratamiento de la EM, especialmente para reducir el número de lesiones identificadas en la RM y la frecuencia de episodios nuevos. Aún se desconoce si estos nuevos tratamientos pueden prevenir o retrasar el desarrollo del deterioro cognitivo asociado con la EM. Pequeños estudios que utilizan donepezilo han mostrado cierta mejoría de la memoria y la cognición en pacientes con EM.

### **Hidrocefalia de presión normal**

La HPN se caracteriza por la tríada de apraxia de la marcha, incontinencia urinaria y demencia progresiva. Los problemas de la marcha y la incontinencia urinaria pueden preceder al síndrome de demencia en algunos casos. Los problemas de la marcha son parecidos a los que se observan en la enfermedad de Parkinson, aunque pueden mejorar cuando el paciente empieza a caminar. Los déficits cognitivos predominan en la velocidad del proceso mental, pensamiento abstracto, cambio de tareas y memoria; las pruebas de memoria pueden ser normales al inicio. En los pacientes con HPN es habitual encontrar apatía, abulia, hipersomnia y depresión. Se calcula que la mitad de los pacientes tienen HPN idiopática, que puede ser un problema diagnóstico importante. No se conoce completamente la etiología ni la fisiopatología de la HPN idiopática. Se cree que la alteración de la marcha y la incontinencia se relacionan con la presión y la distorsión de las vías descendentes de la sustancia blanca, y los síntomas cognitivos también con la presión sobre las estructuras corticales anteriores.

En los pacientes con EA, enfermedad vascular cerebral, traumatismo craneal, infecciones (p. ej., tuberculosis), meningitis carcinomatosa y gliomatosis cerebral puede observarse una dilatación ventricular con LCR de presión normal. También puede observarse una dilatación ventricular en los sujetos con obstrucción parcial del sistema ventricular, como tumores intraventriculares, de la fosa posterior e hipofisarios.

La TC y la RM muestran dilatación ventricular (ventrículo lateral, tercero y cuarto) junto con el síndrome clásico que apoya el diagnóstico de HPN (v. Fig. 70.11). La aproximación diagnóstica más frecuente es realizar pruebas de la marcha y neuropsicológicas antes y después de drenar aproximadamente 30-40 ml de LCR (punción lumbar). La mejoría de la función motora y cognitiva después de extraer un gran volumen de LCR es una prueba positiva. Algunos médicos recomiendan realizar varias punciones lumbares y drenajes de LCR durante varios días seguidos. Se han propuesto otras pruebas diagnósticas, aunque de valor variable, como cister-



nografía isotópica, SPECT o PET, ausencia de flujo de LCR en la RM en imágenes potenciadas en densidad protónica, drenaje constante de LCR e infusión lumbar de LCR artificial para controlar el aumento de la resistencia a la salida del LCR durante la infusión lumbar.

El tratamiento de la HPN es una derivación ventriculoperitoneal. Debido a la heterogeneidad de la etiología de la HPN, los resultados sobre una buena respuesta clínica a la derivación oscilan entre el 25 y el 80%. Sin embargo, el 30-40% de los pacientes tuvieron complicaciones posquirúrgicas, como infección, hemorragia, complicaciones de la anestesia y mal funcionamiento de la derivación. Por tanto, es preciso evaluar cuidadosamente el cociente riesgo/beneficio del tratamiento en estos pacientes, especialmente en los ancianos. Los antecedentes de un episodio en el SNC que puede haber producido una obstrucción en la salida de LCR en la base del cráneo, como una hemorragia subaracnoidea o una meningitis basilar previas, aumentan la posibilidad de obtener un beneficio con la derivación. Si los ventrículos están dilatados por atrofia cerebral difusa (hidrocefalia *ex vacuo*), no se obtendrá una buena respuesta a la derivación. La dilatación ventricular con poca o ninguna atrofia cortical tiene más probabilidades de asociarse con una HPN.

En un paciente con EA crónica, pueden aparecer alteraciones de la marcha e incontinencia. En presencia de atrofia en la RM, con hidrocefalia *ex vacuo*, el trastorno puede parecer superficialmente una HPN. Si estos pacientes (con síntomas crónicos) se intervienen quirúrgicamente, la obtención de LCR para analizar P-amiloide y tau o fosfo-tau, o la obtención de una pequeña biopsia cortical en el punto de colocación de la derivación, puede confirmar o descartar la presencia de EA, lo cual tendría claras implicaciones para el pronóstico.

### Neoplasias y encefalitis límbica paraneoplásica

Las neoplasias benignas y malignas del SNC y las secuelas de su tratamiento pueden producir una amnesia grave, déficits graves de la velocidad de proceso mental y una demencia franca que pueden ir acompañada de síntomas psiquiátricos, como depresión, apatía y alteraciones conductuales. Las neoplasias son la causa primaria de demencia aproximadamente en el 1,5% de casos. Sin embargo, no existen cálculos fiables en estudios de población. Las neoplasias sistémicas pueden tener efectos a distancia en el sistema nervioso (síndromes paraneoplásicos), como degeneración cerebelosa cortical, encefalomiелitis, neuropatía periférica, enfermedad de la unión neuromuscular y encefalitis límbica. El tumor que con mayor frecuencia produce estas paraneoplasias o «efectos del carcinoma a distancia» en el sistema nervioso es el carcinoma de pulmón de células pequeñas, aunque también se ha descrito en tumores de ovario, testículo y mama. Se cree que están causados por anticuerpos antiantígenos tumorales que tienen reacciones cruzadas con antígenos celulares específicos del SNC (Gultekin et al, 2000).

La encefalitis límbica se caracteriza por una extensa pérdida neuronal, gliosis e infiltrados inflamatorios perivasculares en las estructuras del lóbulo mesial temporal, asociada con un cáncer sistémico. Los pacientes habitualmente tienen entre 50 y 70 años de edad; el síndrome puede preceder al diagnóstico del tumor sistémico en meses. Raramente puede mejorar espontáneamente o progresar a una panencefalomiелitis paraneoplásica, con afectación de cerebelo, tronco encefálico, médula espinal y ganglios de las raíces dorsales, produciendo la muerte posteriormente. La encefalitis límbica puede presentarse aislada o con síntomas de una mayor afectación del SNC (panencefalomiелitis parcial). El inicio es rá-

pido, y pueden producirse síntomas conductuales significativos (p. ej., depresión, agitación, psicosis, ansiedad, desinhibición, síndrome de Kliiver Buey) o epilepsias. Estos pacientes tienen déficit de memoria importantes, con trastornos leves del lóbulo frontal y del lenguaje; las tareas constructivas suelen ser normales. Los estudios de RM pueden ser normales o mostrar atrofia del lóbulo temporal, con aumento de la intensidad de la señal en imágenes potenciadas en T2 o FLAIR en el lóbulo mesial temporal, especialmente el hipocampo. En el LCR se encuentra un aumento de proteínas, pleocitosis y bandas oligoclonales, y el EEG puede mostrar enlentecimiento en el lóbulo temporal. El cribado de pruebas sanguíneas de anticuerpos anti-SCN como anti-Hu o anti-Ma puede ayudar al diagnóstico (Gultekin et al, 2000), aunque los anticuerpos no siempre se detectan. El principal diagnóstico diferencial es con la encefalitis herpética; se han descrito casos infrecuentes de necrosis del lóbulo mesial temporal en tumores sistémicos no sólidos (p. ej., linfoma de Hodgkin). La encefalitis límbica puede mejorar con el tratamiento del tumor sistémico, especialmente en los casos anti-Hu negativos. La recuperación es menos probable en los ancianos o en casos de atrofia más grave.

## Causas metabólicas de demencia

### Deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>

Los déficits de vitamina B<sub>12</sub> o cobalamina, pueden ser secundarios a una ingesta inadecuada (p. ej., vegetarianos estrictos), déficit de absorción (p. ej., falta de factor intrínseco, enfermedades inflamatorias crónicas), otros problemas metabólicos (p. ej., deficiencia de transcobalamina II) o medicaciones (p. ej., antipalúdicos, antiepilépticos). La deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> puede producir neuropatía periférica, degeneración combinada subaguda y trastornos psiquiátricos y cognitivos. Los déficits cognitivos pueden asociarse con síntomas neuropsiquiátricos tales como depresión, psicosis y episodios maniacos (Goebels y Soyka, 2000). También pueden asociarse con síntomas periféricos, como neuropatía periférica, degeneración combinada subaguda, signo de Lhermitte y atrofia óptica.

No todos los pacientes con déficits cognitivos asociados con deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> presentan anemia macrocítica o niveles séricos bajos de vitamina B<sub>12</sub> (menos de 200 pg/ml). Los niveles más bajos de B<sub>12</sub> en los ancianos se relacionan con un funcionamiento cognitivo global más bajo en cohortes amplias. Si la B<sub>12</sub> baja es debida a una ingesta nutricional inadecuada, el ácido fólico también puede estar disminuido. Los niveles séricos elevados de ácido metilmalónico (por falta de adenosilcobalamina) y homocisteína (la cobalamina y el ácido fólico son esenciales para la metilación de la homocisteína en metionina) pueden ser mejores marcadores de la deficiencia de cobalamina. La RM muestra LSB que reflejan la alteración en la formación de mielina. Los déficits cognitivos suelen responder a los suplementos de vitamina B<sub>12</sub>, que puede administrarse por vía parenteral en caso de malabsorción. Puede administrarse vitamina B<sub>12</sub>, ácido fólico y vitamina B<sub>6</sub> a la vez para tratar las necesidades metabólicas.

### Enfermedad tiroidea

El hipertiroidismo es más frecuente en las mujeres que en los hombres, y puede producir miopatía, neuropatía periférica, movimientos coreiformes, temblores, epilepsia y oftalmoplejía. Tiene más manifestaciones neuropsiquiátricas (p. ej., depresión del estado de ánimo.

insomnio, irritabilidad, labilidad emocional) que cognitivas. Sin embargo, en estos pacientes pueden observarse déficit de atención, de memoria y visuoespaciales. Los estudios de TC y RM suelen ser normales, aunque la SPECT puede mostrar hipometabolismo cortical frontotemporo-parietal. El hipertiroidismo no tratado puede producir somnolencia, estados confusionales y muerte. Los niveles altos de  $T_3$  y  $T_4$  con niveles bajos o indetectables de hormona estimulante del tiroides (TSH) apoyan el diagnóstico.

El hipotiroidismo puede producir neuropatía periférica, miopatía, ataxia, síntomas cerebelosos y mixedema. El síndrome de demencia tiene un patrón frontosubcortical con déficit de atención, de memoria reciente y pensamiento abstracto. El proceso mental puede estar notablemente retrasado. El lenguaje y la praxis se hallan relativamente conservados. La depresión y los síntomas relacionados con el estado de ánimo se asocian o preceden a los síntomas cognitivos. La TC y RM son normales. Los niveles de TSH están aumentados, mientras que los niveles de  $T_3$  y  $T_4$  están disminuidos. El síndrome cognitivo suele responder a la sustitución con hormonas tiroideas, y pueden utilizarse antidepresivos para mejorar los síntomas psiquiátricos. El hipotiroidismo no tratado puede causar la muerte; la recuperación cognitiva puede no ser completa en el hipotiroidismo grave.

### Disfunción paratiroidea

El hipoparatiroidismo y el hiperparatiroidismo pueden producir déficits cognitivos. Los pacientes con hiperparatiroidismo pueden presentar debilidad generalizada, cansancio, irritabilidad, letargia, depresión del estado de ánimo y déficit de memoria. Estos síntomas habitualmente responden al tratamiento del trastorno primario (p. ej., adenoma paratiroideo). El hipoparatiroidismo (idiopático o adquirido) o el pseudohipoparatiroidismo (una enfermedad familiar) son infrecuentes. Estos pacientes presentan tetania, signos de Chvostek o Trousseau, epilepsia, signos extrapiramidales (aumento del tono motor, coreoatetosis, temblores), distonía, ataxia y demencia. En la mayoría de los casos idiopáticos, los síntomas aparecen durante la infancia, pero algunos casos pueden manifestar los síntomas durante la vida adulta. La TC, la RM y las radiografías simples del cráneo muestran depósitos de calcio en los núcleos basales y, a veces, en el tálamo y el cerebelo. Los niveles de calcio iónico pueden ser normales, especialmente en los casos de metabolismo anormal de la vitamina D. El tratamiento puede revertir el síndrome de demencia del hipoparatiroidismo idiopático.

### Trastornos suprarrenales e hipofisarios

Los pacientes con síndrome de Cushing pueden desarrollar un trastorno cognitivo frontosubcortical, con déficits de atención, memoria y velocidad de proceso mental y demencia. Los déficits de memoria pueden estar directamente relacionados con los efectos tóxicos del cortisol en las estructuras del hipocampo. En el síndrome de Cushing predominan los síntomas psiquiátricos, como psicosis, agitación psicomotora, insomnio, ansiedad y depresión. Igual que sucede en el trastorno de Cushing, los pacientes con síndrome de Addison pueden presentar un síndrome de demencia asociado con irritabilidad, psicosis, apatía, cansancio y depresión (Belanoff et al, 2001). El tratamiento del trastorno primario (p. ej., hiperplasia suprarrenal, adenoma hipofisario) y el tratamiento sustitutivo pueden revertir los déficits cognitivos. Cuando la enfermedad de Addison va acompañada de adrenoleucodistrofia, el tratamiento no tiene efecto en el síndrome de demencia.

### Hipoglucemia

Los estados hipoglucémicos persistentes, causados por el tratamiento de la diabetes mellitus o de insulinomas, pueden producir déficits cognitivos y demencia. Los episodios hipoglucémicos graves agudos pueden producir cambios neuropatológicos similares a los que se observan en los episodios anóxicos (es decir, muerte neuronal en la neocorteza y el estriado). La hipoglucemia subaguda prolongada produce efectos similares. La normalización de la glucemia no suele mejorar estos déficits cognitivos estables.

### Enfermedad renal y hepática

Los pacientes con hepatopatía crónica con cirrosis y derivación portosistémica prolongada pueden desarrollar un síndrome neurológico progresivo denominado *degeneración hepatocerebral*. La pérdida neuronal cortical difusa es un signo constante, y también puede observarse daño en el cuerpo estriado y el cerebelo. El síndrome de demencia es variable, habitualmente con un patrón subcortical, y puede asociarse con labilidad emocional, depresión del estado de ánimo, psicosis, ataxia y aumento del tono muscular con signos de Babinski. Hay que destacar que los síntomas neuropsiquiátricos también pueden ser consecuencia del *tratamiento* de la insuficiencia hepática. Los pacientes con uno o más trasplantes hepáticos presentan un riesgo aumentado de desarrollar déficits neurológicos, y el uso de fármacos antirrechazo (p. ej., ciclosporina) puede producir LSB, síntomas frontosubcorticales (p. ej., apatía, mutismo acinético) o síntomas neuropsiquiátricos, que revierten al instaurar tratamientos de «rescate».

Un síndrome actualmente infrecuente en los pacientes con insuficiencia renal crónica es la *encefalopatía por diálisis*, caracterizada por deterioro cognitivo progresivo, disartria, mioclonía, EEG anormal y epilepsia. Se encontraron cambios espongiiformes y neurofibrilares en la corteza cerebral, y como causa se identificó la toxicidad por aluminio por su aumento en el dializado. Las nuevas técnicas de diálisis evitan la toxicidad por aluminio, y muy raramente se observa una encefalopatía por diálisis. Sin embargo, los pacientes sometidos a diálisis pueden presentar síntomas cognitivos leves que parecen relacionados con los niveles de aluminio, aunque no estén significativamente elevados. Igual que en el trasplante hepático, el uso de fármacos antirrechazo puede producir síntomas neuropsiquiátricos en los pacientes sometidos a trasplante renal.

### Toxicidad por metales pesados

La exposición al plomo puede producir múltiples problemas neurológicos, como mialgias, parestias, dolor cólico abdominal, vómitos, neuropatía periférica, epilepsia, pérdida de peso y anemia, además de déficits cognitivos crónicos globales. Los pacientes pueden tener depresión, insomnio e irritabilidad. El plomo se absorbe por las vías respiratorias y el tubo digestivo, y es transportado por los eritrocitos hasta los huesos, donde desplaza al calcio y se mantiene como una fuente sistémica permanente de plomo. El tratamiento quelante puede mejorar los efectos neurotóxicos del plomo, pero puede no producirse la recuperación completa, especialmente en los casos de exposiciones prolongadas.

La intoxicación por mercurio o arsénico puede producir déficits cognitivos con signos extrapiramidales. El mercurio puede asociarse con agitación, agresividad y ansiedad. Los trastornos del sueño son frecuentes en estos pacientes. La intoxicación crónica por manganeso

normalmente produce síntomas extrapiramidales, pero los pacientes pueden tener un déficit cognitivo subcortical, con bradicinesia.

### **Intoxicación por fármacos**

Los déficits cognitivos crónicos secundarios al uso o abuso persistente o grave de fármacos son una causa frecuente de demencia «reversible». Los sujetos con problemas metabólicos crónicos (p. ej., insuficiencia hepática) son más susceptibles a la intoxicación por fármacos. Benzodiazepinas, antidepresivos, anticonvulsivos, bismuto, narcóticos, barbitúricos, cimetidina y medicaciones cardiovasculares pueden alterar la cognición. La interrupción de estos tratamientos mejora el deterioro cognitivo hasta cierto punto, según la duración del uso y la naturaleza del fármaco y la gravedad de la insuficiencia orgánica subyacente.

### **Trastornos metabólicos hereditarios**

Múltiples trastornos metabólicos hereditarios producen retraso mental en los niños. Sin embargo, en algunos casos los síntomas no se manifiestan hasta la edad mediana o adulta. La forma adulta de la leucodistrofia metacromática suele manifestarse con una demencia de tipo frontal. La RM muestra una afectación significativa de la sustancia blanca. El diagnóstico se basa en la reducción de la arilsulfatasa A en los leucocitos y la piel. La progresión puede ser más gradual y prolongada que las formas de inicio pediátrico.

La presentación de la adrenoleucodistrofia en la edad adulta es infrecuente. Estos pacientes presentan una demencia de tipo frontal gradualmente progresiva, con síntomas conductuales significativos. La RM muestra LSB características. La enfermedad de Krabbe puede tener formas adultas que se presentan con atrofia bulbar, atrofia óptica y demencia. Pueden observarse LSB extensas en la RM.

Es infrecuente que los síntomas de los trastornos de depósito lisosomales, enfermedad de Gaucher, enfermedad de Niemann Pick, xantomatosis cerebrotendinosa y polisacaridosis se inicien en la edad adulta, aunque se han descrito. Hay otras manifestaciones neurológicas que conducen al diagnóstico; la demencia, habitualmente progresiva y acompañada de signos extrapiramidales, no suele ser el síntoma de presentación. El síndrome de MELAS, así como la epilepsia mioclónica con fibras rojas rotas, pueden originar déficits cognitivos durante la vida adulta, pero con síntomas neurológicos manifiestos del trastorno primario.

### **Neoplasias**

Las neoplasias benignas y malignas pueden producir un síndrome de demencia, determinado principalmente por el foco de la lesión o por la hidrocefalia resultante. Los tumores de la línea media de crecimiento lento (y con un inicio insidioso de los síntomas) y sin que se produzcan alteraciones neurológicas lateralizadas, tienen más probabilidades de plantear problemas diagnósticos. Estos tumores incluyen quistes coloidales, pinealomas e incluso tumores hipofisarios. Los modernos estudios de neuroimagen con el uso de RM y TC y de agentes de contraste han eliminado gran parte de la incertidumbre en el diagnóstico de las neoplasias intracraneales o el síndrome conductual ocasional con el que pueden manifestarse. Los gliomas de lóbulo frontal, cuerpo calloso o tálamo pueden producir un deterioro cognitivo significativo. La afectación amplia y difusa de la gliomatosis cerebral también puede producir un deterioro cognitivo importante, pero normalmente existen síntomas de aumento de la presión intra-

craneal. La radioterapia de los tumores cerebrales puede producir déficit de memoria y retraso cognitivo, ambos de forma aguda y por vasculitis por radiación retardada. En este último caso, un cambio de conducta comportará evaluar si la irradiación o la reaparición de la patología que necesitaba la radioterapia (p. ej., neoplasia maligna del SNC) era la causa primaria.

### **Miscelánea**

El trastorno por estrés postraumático (TEPT) puede presentarse aislado, en el contexto de un traumatismo emocional grave crónico (p. ej., abusos sexuales, guerras) o con otros trastornos (p. ej., encefalopatía por traumatismo craneal). Estos pacientes pueden tener un trastorno de memoria fragmentada, con pensamientos intrusivos del episodio traumático (Kopelman, 2002). Las pruebas neuropsicológicas formales pueden mostrar déficit en las tareas de la memoria. El TEPT puede asociarse con cefaleas y pseudoepilepsia intratables. Los déficits de la memoria hallados en el TEPT se suponen secundarios a una toxicidad glucocorticoidea crónica que puede dañar las neuronas del hipocampo. La demencia verdadera es infrecuente en el TEPT; sin embargo, puede acompañar a una encefalopatía o depresión mayor por traumatismo craneal, y en estos casos el trastorno cognitivo puede ser más grave.

Los déficits psicógenos cognitivos se asocian firmemente con factores psicosociales. Los episodios emocionales o traumáticos parecen procesarse de forma distinta, y algunos pacientes pueden presentar trastornos de la memoria autobiográficos específicos, con fabulación. Estos problemas se desencadenan por episodios psicosociales específicos, y se cree que el sistema ejecutivo frontal inhibe la recuperación de memorias específicas. Estos pacientes pueden fabular, con memorias persistentes «falsas». El estrés intenso también puede afectar al acceso al conocimiento semántico, y los pacientes pueden presentar una pérdida de identidad personal. La depresión exacerba estos síntomas (Kopelman, 2002). Los resultados de las pruebas neuropsicológicas formales pueden ser normales, y los médicos deben saber que algunos pacientes pueden comunicar más problemas cognitivos, especialmente cuando una ganancia secundaria es un factor.

### **Bibliografía**

- 
- Baker, M., Mackenzie, I., Pickering-Brown, S., et al. 2006, Mutations in progranulin cause tau-negative frontotemporal dementias linked to chromosome 17, *Nature*, vol. 442, pp. 916-919
- Belanoff, J. K., Gross, K., Yager, A., & Schatzberg, A. F. 2001, Corticosteroids and cognition, *J Psychiatr Res*, vol. 35, pp. 127-145
- Bennett, D., Schneider, J., Bienas, J., et al. 2005, Mild cognitive impairment is related to Alzheimer disease pathology and cerebral infarctions, *Neurology*, vol. 64, pp. 834-841
- Boeve, B. F., Silber, M. H., Parisi, J. E., et al. 2003, Synucleinopathy pathology and REM sleep behavior disorder plus dementia or parkinsonism, *Neurology*, vol. 61, pp. 40-45
- Bohnen, N. I., Kaufer, D. I., Ivancov, L. S., et al. 2003, Cortical cholinergic function is more severely affected in parkinsonian dementia than in Alzheimer disease: an in vivo positron emission tomographic study, *Arch Neurol*, vol. 60, pp. 1745-1748
- Boxer, A. L., Geschwind, M. D., Belfor, N., et al. 2006, Patterns of brain atrophy that differentiate corticobasal degeneration syndrome from progressive supranuclear palsy, *Arch Neurol*, vol. 63, pp. 81-86
- Braak, H., Del Tredici, K., Rub, U., et al. 2003, Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease, *Neurobiol Aging*, vol. 24, pp. 197-210