

estudios prospectivos no hallaron una diferencia cualitativa entre los casos de inicio presenil y senil. Suprimida la diferencia de edad, la EA ha pasado a ser una de las enfermedades más habituales de la vejez, y ahora es la cuarta causa más frecuente de muerte.

Los avances en los conocimientos del inicio y de la progresión clínica, neuroimagen, genética, cascadas neuroquímica y neuropatológica y la biología molecular de las NP y los ONF han sido la base para las intervenciones terapéuticas actuales y futuras. Se han localizado tres mutaciones genéticas en la EA autosómica dominante: en el gen de la proteína precursora del amiloide (PPA) y en los genes de la presenilina 1 y 2 (PS1 y PS2). Estos casos suelen iniciarse unas décadas antes. Los casos familiares de inicio más tardío apuntan hacia la importancia de los factores de riesgo genético. La herencia del alelo E4 de la apoE sigue siendo el gen de riesgo más claro de EA. Se están estudiando otros candidatos, en consonancia con los avances en la obtención y análisis de muestras de la población y con los adelantos en el cribado del genoma humano y la identificación de los genes. Los avances en el conocimiento de los mecanismos patológicos son la base para futuros tratamientos.

Epidemiología

La edad es el factor de riesgo más importante en el desarrollo de la EA; la prevalencia de EA aumenta exponencialmente entre los 65 y los 85 años, duplicándose cada 5 años. Los estudios de población en diversos países muestran cifras de prevalencia similares. La prevalencia más alta proporciona una cifra del 50% en el grupo de mayor edad, aunque muchos estudios indican que la prevalencia a los 85 años oscila entre el 30 y el 40%. Los factores demográficos que aumentan el riesgo incluyen el alelo apoE4, un nivel educativo inferior, los antecedentes familiares de EA, la arteriopatía coronaria y un traumatismo craneal previo significativo. La prevalencia, pero no la incidencia, parece ser más alta en las mujeres que en los hombres, lo cual sugiere que la susceptibilidad es similar, pero la supervivencia es mayor en las mujeres; por tanto, más mujeres que hombres tienen la enfermedad en un momento dado. La hipertensión en la mitad de la vida, el aumento de la homocisteína y el aumento de la grasa en la dieta (este último combinado quizás con la presencia de un alelo apoE4) también son factores de riesgo descritos. En estudios clínicos o retrospectivos de la población, el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE), antioxidantes e hipolipemiantes, además de la terapia hormonal sustitutiva en las mujeres, puede reducir el riesgo de EA. Las interacciones de estos factores de riesgo y de protección con las cascadas biopatológicas de la EA determinan el resultado final. La población senil (más de 65 años de edad) será tres veces superior a mediados de siglo, y los mayores de 85 años aumentarán por un factor de 4 a 5 a medida que envejezca la generación «baby-boom» posterior a la Segunda Guerra Mundial. La asociación de la EA con el envejecimiento la convertirá en un problema de salud pública creciente en las próximas décadas.

Manifestaciones clínicas

La EA es un trastorno progresivo de memoria reciente, lenguaje, función visuoespacial y función ejecutiva, asociado con una alta frecuencia de alteraciones neuroconductuales en algún momento de la evolución. Los síntomas conductuales y neuropsiquiátricos característicos se desarrollan durante las etapas medias de la enfermedad, e incluyen psicosis (delirium y alucinaciones), ansiedad, alteraciones del sueño y depresión. La EA se inicia habitualmente en la vejez.

Si se inicia antes de los 45 años de edad, los casos suelen asociarse con un patrón de herencia autosómica dominante. Habitualmente, la causa es una mutación del gen *PS1* (v. más adelante en este capítulo). En los ancianos, en algunos de los que comúnmente se ha mostrado cierta pérdida de memoria leve, el diagnóstico puede ser un poco más difícil en las primeras fases. Ello es especialmente cierto en el caso de presencia de comorbilidades que pueden alterar la cognición (p. ej., insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad vascular cerebral) o de fármacos para tratar las comorbilidades con efectos adversos anticolinérgicos. Puede ser necesario realizar un seguimiento para establecer el deterioro y un patrón característico de la demencia. Los casos clásicos presentan una alteración predominante de la memoria inmediata y una posterior alteración de la función del lenguaje, visuoespacial y ejecutiva, aunque la presentación y la evolución clínica son variables. No obstante, si la memoria no es un problema precoz importante, deben considerarse otras posibles causas de demencia. En series no seleccionadas, la precisión diagnóstica ha sido relativamente baja cuando se ha estudiado frente al diagnóstico de autopsia. Usando los criterios diagnósticos establecidos de EA, como los de NINCDS/ADRDA (Tabla 70.5), junto con la evaluación estandarizada, puede conseguirse una precisión diagnóstica clínica del 90% (Knopman et al, 2001), puede anticiparse una exactitud próxima al 90%, y se pierden alguna o ninguna «causa tratable». La EA ha pasado de ser un «diagnóstico de exclusión» después de una batería de estudios de laboratorio normales, a un diagnóstico de inclusión, especificado por la evolución y un patrón característico (o patrón en desarrollo) de déficits neuropsicológicos.

La historia descrita por el paciente puede no ser fiable, porque son habituales la negación de la enfermedad, la anosognosia (el no reconocimiento de la enfermedad) y la pérdida de memoria. Un hallazgo frecuente en la clínica es un paciente que mira repetidamente al cuidador para responder incluso a preguntas simples sobre su historia clínica. Se necesita la aportación de un familiar o cuidador; incluso debe evaluarse la historia del familiar para considerar otra información, como pruebas e información del rendimiento laboral y de la capacidad de hacer frente a las tareas cotidianas.

TABLA 70.5

Criterios de enfermedad de Alzheimer probable del National Institute of Neurological and Communicative Disorders y de la Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association

Demencia establecida por exploración física; confirmada por pruebas de cribado cognitivo (p. ej., Mini-Mental State Examination)
Déficit en dos o más áreas de cognición
Empeoramiento progresivo de la memoria y de otras funciones cognitivas
Sin alteración de la consciencia
Inicio entre los 40 y 90 años de edad, con mayor frecuencia después de los 65 años
Ausencia de trastornos sistémicos u otras enfermedades cerebrales que justifiquen los déficits y la progresión

Adaptado de: McKhann, G., Drachman, D., Folstein M., et al. 1984, «Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease», *Neurology*, vol. 34, págs. 939-944.

Pérdida de memoria

El deterioro de la memoria es una condición *sine qua non* de la EA. La EA puede iniciarse con déficits neuropsicológicos distintos al de la memoria (p. ej., con disfasia o alteraciones leves de la función ejecutiva, como apatía, retirada social, cambio de la personalidad), pero las tareas de memoria en general son los primeros déficits descritos. La memoria es una función compleja, con diversos sistemas anatómicos bajo diferentes tipos de memoria. La terminología para la memoria es variable y las definiciones no siempre son intercambiables.

La memoria de trabajo es un sistema de almacenamiento de capacidad limitada en la que las representaciones internas se mantienen activamente «en línea». Según Baddeley, la memoria de trabajo puede dividirse en sistemas encargados del mantenimiento o almacenamiento de la información y un ejecutivo central encargado de coordinar este procesamiento y manipular su contenido. Tareas que incluyen la repetición simple de ítems, como retención de dígitos (adelante), retención de palabras y retención de bloques, parecen necesitar la corteza prefrontal inferior para el mantenimiento, y regiones corticales más posteriores para el almacenamiento. Las tareas de la memoria de trabajo que requieren la manipulación de ítems, también conocidas como tareas de atención complejas (p. ej., retención de dígitos hacia atrás) requieren una red más difusa, que incluye la corteza prefrontal dorsolateral. El deterioro leve en estas tareas complejas de atención puede notarse relativamente pronto en el curso de la EA, mientras que las tareas más simples de la memoria de trabajo no tienden a alterarse hasta más tarde.

La *memoria episódica* hace referencia a los recuerdos de la experiencia personal que se producen en un contexto temporoespacial concreto. A diferencia de la memoria de trabajo, los recuerdos episódicos no deben mantenerse activamente (o «repetirse») para recuperarse. La memoria episódica depende de diversas estructuras neocorticales, pero los lóbulos temporales medios, especialmente el hipocampo, pueden desempeñar un papel fundamental. En la EA, acorde con la topografía de los cambios histopatológicos asociados, se altera de forma más importante la memoria episódica, especialmente la de acontecimientos recientes. La memoria episódica reciente se evalúa por un recuerdo diferido (es decir, recordar material a intervalos más largos de 30 segundos a unos minutos en los que el paciente no puede repetir activamente los ítems por una tarea distractora intermedia). Las pruebas generales que evalúan el recuerdo diferido (p. ej., tres ítems de memoria en el MMSE, 10 ítems al cabo de unos minutos o recordar un párrafo) pueden identificar el déficit selectivo en presencia de una memoria inmediata, atención y concentración adecuadas. Otras pruebas de memoria episódica incluyen información sobre la orientación (p. ej., fecha y lugar) y los acontecimientos actuales.

Los recuerdos episódicos más remotos (recuerdos de antes del inicio de la enfermedad) tienden a estar conservados, siguiendo la ley de Ribot, según la cual la amnesia retrógrada de la patología temporal medial sigue un gradiente temporal, con mayor afectación de los recuerdos recientes, más que de los remotos. Este fenómeno algo paradójico con frecuencia es comentado por los cuidadores cuando sugieren que «la memoria a largo plazo es buena» o que la persona afectada «vive en el pasado», y puede explicarse por la consolidación neocortical de los recuerdos episódicos a lo largo del tiempo y menos dependencia de la función del hipocampo. Aunque el examen detallado de la memoria remota puede mostrar cierto deterioro, detalles como el nombre de soltera de la madre o del colegio o de la historia conyugal, si es confirmada por un informador, establecen un déficit más importante de la memoria episódica reciente (es decir, amnesia anterógrada) característico de la EA.

En 1972, Tulving propuso una distinción entre memoria episódica y semántica. La memoria semántica se define como nuestro conocimiento de hechos sobre el mundo (p. ej., saber que un tigre tiene rayas, o que Washington es la capital de Estados Unidos). A diferencia de la memoria episódica, la memoria semántica no se asocia con un contexto temporoespacial del acontecimiento de aprendizaje (p. ej., sabemos que Washington es la capital, pero no recordamos el contexto en el que aprendimos esta información). Aunque la afectación de la memoria episódica es más importante, la memoria semántica también se altera relativamente pronto durante el curso de la enfermedad. Parte del deterioro del lenguaje observado en la EA se relaciona con la desintegración de la memoria semántica. Una prueba habitual de la memoria semántica es la fluencia en categorías (v. más adelante), que está reducida en las primeras fases de la EA.

Una clasificación adicional de los sistemas de memoria destaca la diferencia entre el conocimiento declarativo y procedimental. Con el conocimiento procedimental puede existir un aprendizaje implícito del que el paciente no es consciente (p. ej., un paciente con síndrome de Korsakoff puede aprender una tarea motora sin ser consciente de hacerlo). Los pacientes con EA tienen una conservación relativa de la memoria procedimental; pueden mostrar un aprendizaje procedimental o implícito en ausencia de un aprendizaje declarativo paralelo aparente. Estos dos sistemas tienen diferentes sustratos neuroquímicos; no es sorprendente que la administración del anticolinérgico escopolamina, que se parece al déficit colinérgico funcional de la EA, reduzca la memoria declarativa pero no la procedimental.

Afasia, apraxia y alteración visuoespacial

La alteración del lenguaje, especialmente la fluencia verbal y la búsqueda de palabras, es generalmente una manifestación precoz de la EA. En algunos pacientes, la afasia puede ser una manifestación precoz predominante, y producirse una alteración cognitiva extensa posteriormente. Una ayuda diagnóstica en la EA es que la denominación en categorías semánticas (es decir, animales) está más alterada que las tareas limitadas ortográficamente (p. ej., palabras que empiezan por una letra determinada). Ello puede atribuirse a la descomposición de la memoria semántica. Por ejemplo, en la práctica significa que los pacientes con EA producirán más palabras que empiezan con una sola letra (p. ej., F) que categorías de animales, como perros o pájaros. Esto puede ser especialmente útil para diferenciar la EA precoz de los efectos de la depresión, en la que se observa el patrón opuesto. Debe señalarse que también se produce una reducción de la fluencia en las categorías con la edad, de forma que el «más viejo» (más de 80 años), puede ser menos informativo en cuanto a la presencia o ausencia de EA (Ravdin et al, 2003). Las dificultades con la praxis se producen habitualmente más adelante, una vez evidenciadas las alteraciones de la memoria y del lenguaje, aunque, en algunos casos, la apraxia puede ser una manifestación predominante, y la capacidad para realizar tareas familiares disminuye.

El deterioro de las capacidades visuoespaciales es un síntoma frecuente. Los déficits perceptuales pueden observarse pronto; algunos pacientes tienen una desorientación visual. Habitualmente, se encuentran déficits ejecutivos leves si se exploran cuidadosamente, aunque los déficits del lóbulo frontal más evidentes, como la imperitencia o desatender los cuidados personales, suelen originarse más adelante, a diferencia de las demencias frontotemporales, en las que se producen antes o incluso pueden ser la manifestación inicial. Como se ha mencionado anteriormente, la anosognosia o desconocimiento del déficit cognitivo, puede ser una manifestación temprana

en la EA. Esta negación de los problemas puede ser un problema terapéutico difícil y motivo de estrés en los cuidadores.

Algunos casos de EA pueden manifestarse como el síndrome de atrofia cortical posterior, que se evidencia por una patología significativa de los lóbulos occipitoparietales. Estos pacientes tienen un deterioro progresivo precoz en el procesamiento visual complejo y, con frecuencia, elementos del síndrome de Balint (simultanagnosia, apraxia ocular y ataxia óptica), agnosia visual aperceptiva, desorientación del entorno y apraxia construccional y del vestir. La afectación del hemisferio izquierdo puede asociarse con elementos del síndrome de Gerstmann (agnosia de los dedos, acalculia, agrafia y confusión derecha-izquierda), alexia y apraxia ideomotora. Los déficits de procesamiento visual pueden relacionarse con una alteración de la corriente visual posterior («dónde») y anterior («qué»), pero tienden a afectar al primero de forma más destacada, lo cual es compatible con la topografía de la patología. La memoria episódica y la introspección parecen estar conservadas en cuanto a estas manifestaciones en los pacientes con EA, y la atrofia es menos significativa en las regiones temporales mediales, pero mayor en la corteza occipitoparietal (Mendez et al, 2002; Whitwell et al, 2007). Parece que una mayoría de casos se asocia con ovillos neurofibrilares y placas neuríticas, que son más importantes en las regiones occipitales que las observadas en la EA típica, pero, no de forma imprevista, ante el patrón de atrofia se encuentran menos significativamente en el hipocampo. Existe cierto debate respecto a si se debe considerar esta entidad como una forma atípica de EA; se han descrito otras patologías con este síndrome, como la variante Heidenhain de la ECJ, la DC Lewy, la degeneración corticobasal y la demencia sin rasgos histológicos característicos (Renner et al, 2004; Tan-Wai et al, 2004).

Síntomas neuropsiquiátricos

Los síntomas neuropsiquiátricos se clasifican en cuatro grupos: alteraciones afectivas o del estado de ánimo, psicosis (delirios y alucinaciones), cambio de personalidad y trastornos de la conducta (agitación, desvarío). Se calcula que hasta el 80% o más de los pacientes con EA presentan algún síntoma neuropsiquiátrico durante la evolución.

La depresión es un síntoma frecuente en la demencia, aunque su prevalencia varía según el tipo de demencia. La depresión diagnoscible como «trastorno depresivo mayor» con los criterios DSM-IV probablemente no es tan habitual, quizás menos del 15-20%, aunque pueden producirse síntomas depresivos subsindrómicos en un mayor número; dos tercios de los pacientes con EA tienen por lo menos un síntoma de depresión. Puede ser difícil diagnosticar la depresión a medida que el lenguaje se deteriora, y puede manifestarse como conductas de agitación o disruptivas. El inicio de depresión en la vejez es un factor de riesgo de desarrollo posterior de EA, especialmente si existe un deterioro cognitivo significativo; la depresión asociada con EA puede ser un resultado directo del daño neurológico, más que de una reacción psicológica a la enfermedad. Los pacientes con EA tienen una mayor pérdida de neuronas del locus ceruleus en la autopsia, lo que origina una depleción de catecolaminas y una posible explicación de las manifestaciones clínicas de la depresión.

Las alucinaciones y los *delirium* también son habituales; se encuentra *delirium* en más del 30% de los casos en algún momento. Los delirios de robo y sospecha son más frecuentes y más prevalentes en los hombres. La prevalencia descrita de alucinaciones en la EA es del 20% o superior, pero es más alta en la DC Lewy, donde es la principal característica del diagnóstico. Las alucinaciones suelen ser visuales.

ocasionalmente auditivas y, raramente olfativas. En muchos casos, se encuentran síndromes de falsa identificación. El tipo de síntomas psicóticos predice hasta cierto punto el curso de la enfermedad: los sujetos con síndromes de falsa identificación son más jóvenes, y de edad más joven al inicio, y la tasa de mortalidad es menor; los que sufren alucinaciones tienen un deterioro cognitivo más rápido, mientras que la presencia de delirios no tiene una relación obvia con la función cognitiva o la velocidad de la progresión.

Hasta tres cuartas partes de los pacientes con EA y demencia leve presentan cambios leves de la personalidad que incluyen apatía, desconexión social y desinhibición; pueden asociarse con depresión, pero también pueden desarrollarse en su ausencia. Se observan alteraciones de la conducta en el 30-85% de los pacientes en diferentes series y con diferentes niveles de gravedad de la demencia. La mayoría de las alteraciones de la conducta se producen en la EA de moderada a grave, y pueden incluir agresión verbal y física, desvarío, agitación, conducta sexual inadecuada, falta de colaboración, incontinencia urinaria, trastorno compulsivo alimentario, reacciones catastróficas e intentos de autolesión. En concreto, la conducta agresiva puede plantear problemas importantes de tratamiento y producir una gran tensión en los cuidadores.

Cada vez más, las herramientas de cribado neuropsicológico, como el MMSE y el NPIQ, se utilizan para evaluar a los pacientes en la clínica. Aunque útil, el MMSE no evalúa la función ejecutiva, por lo que debe realizarse una evaluación clínica o pruebas neuropsicológicas adicionales para confirmar un patrón de deterioro cognitivo característico de la EA (o de otra demencia, como la DFT). Aunque la presentación más frecuente comporta déficit de memoria, también disminuyen las capacidades de lenguaje y visuoespaciales, criterio, introspección y motivación. El deterioro final conduce a un estado encamado, mudo, incontinente y sin respuesta que parece un estado vegetativo persistente. La muerte suele producirse habitualmente por infección o cardiopatía. La esperanza de vida en los pacientes con EA es significativamente menor que la prevista en las tablas de mortalidad, con un intervalo general de 8-12 años desde el inicio, según la edad de inicio de los síntomas.

Deterioro cognitivo leve

Una manifestación central de los criterios diagnósticos de la EA es la historia de inicio insidioso y progresión de una pérdida cognitiva. Los primeros esfuerzos de investigación se dirigieron a establecer un diagnóstico preciso. A medida que se conocía mejor la EA y los pacientes se presentaban en etapas más tempranas, los estudios longitudinales de la población también documentaron el inicio progresivo de la pérdida cognitiva temprana y la progresión a EA. A medida que los casos que inicialmente presentaban una pérdida de memoria aislada (DCL) progresaban a demencia, llegaron a la autopsia y se confirmó la EA, la atención se centró en esta manifestación precoz de deterioro cognitivo y la probabilidad de que desembocara en una EA (Petersen et al, 2001; Winblad et al, 2004). El DCL tiene diversas definiciones.

La forma más estudiada del DCL es la de pérdida aislada de memoria reciente o DCL amnésico. Los criterios son una alteración subjetiva u objetiva de la memoria reciente, conservación relativa de las funciones cognitivas de otros dominios y ejecución normal de las actividades diarias. Los sujetos que presentan un DCL amnésico tienen un riesgo aumentado de desarrollar EA diagnosticable con una frecuencia del 12-15% al año, a diferencia del 1-2% al año en los pacientes de control de la misma edad. El riesgo aumentado de transición o «conversión» más rápida a EA incluye una atrofia del hipocampo.

campo significativa en la RM, un peor resultado en las pruebas de memoria reciente, LCR tau aumentado y A β 3-42 reducido en el LCR, y la presencia de un alelo apoE4. El DCL amnésico no es el único estado de transición a la EA, y es posible que no sea la forma más habitual de progresión a la EA. Primero pueden afectarse otras áreas antes de que la función de la memoria disminuya por debajo de cierto punto de corte o puede ser simultáneo con este descenso. Están empezando a acumularse datos sobre la naturaleza de la patología en las personas con DCL «no amnésico» o DCL con afectación de múltiples dominios (con o sin amnesia). La forma de dominio multicognitivo del DCL parece más prevalente que el DCL amnésico de un dominio. Sigue sin estar clara la diferencia de estos grupos en cuanto a la tasa de progresión a EA u otras formas de demencia. Un punto importante es que no todos los pacientes con un DCL muestran una conversión a la EA o a la demencia, y las tasas de conversión varían significativamente según los criterios empleados y la naturaleza de la población del estudio (especialmente, centro frente a comunidad) (Petersen, 2004).

Otro término menos específico utilizado para describir esta zona poco definida de la función cognitiva en los ancianos es el *deterioro cognitivo sin demencia*, para el que los datos longitudinales que definen el riesgo de demencia posterior son incompletos. Claramente, muchos de éstos tienen una enfermedad vascular u otro tipo de demencia incipiente, como la enfermedad con granos argirofílicos, además de su incipiente patología de EA (Bennett et al, 2005; Jicha et al, 2006). Es difícil diferenciar este tipo de deterioro cognitivo leve de los cambios normales del envejecimiento, y requerirá una observación longitudinal o nuevas pruebas diagnósticas (Petersen, 2003). En estos casos, el examen del LCR en busca de proteínas específicas de la EA (Hansson et al, 2006) o las imágenes de amiloide (Mathis et al, 2005) pueden pasar a ser de uso más habitual, especialmente a medida que se desarrollen nuevas terapias.

En el DCL, diversos estudios prospectivos y retrospectivos de imagen y neuropsicológicos confirman la presencia de EA (Morris y Price, 2001). De los casos de DCL, el 60% o más ya presenta cambios neuropatológicos del SNC suficientes para cualificar para el diagnóstico de EA (Bennett et al, 2005; Davis et al, 1999; DeKosky et al, 2002; Tiraboschi et al, 2000). Estos hallazgos han llevado a reconsiderar la rela-

ción entre el cambio patológico y los síntomas precoces del deterioro cognitivo. Los primeros estudios neuropatológicos en casos terminales mostraron graves déficits de colina acetiltransferasa (ChAT) y pérdidas de neuronas colinérgicas basales del prosencéfalo (CBF). Aunque parece existir un descenso funcional del sistema colinérgico al inicio de la enfermedad, nuevos estudios de autopsia de DCL y EA leve indican la conservación de ChAT (Davis et al, 1999; DeKosky et al, 2002; Tiraboschi et al, 2000) y neuronas CBF (Kordower et al, 2001) hasta la enfermedad terminal. La relación de los cambios patológicos con el estado clínico del paciente es de primordial importancia para plantear intervenciones adecuadas a la gravedad (Fig. 70.1).

Se han realizado varios ensayos terapéuticos en pacientes con DCL, con inhibidores de la colinesterasa, AINE, nootrópicos y otros fármacos. Hasta ahora, ningún ha tenido ningún efecto significativo sobre el criterio de valoración primario, fuera de la tasa de conversión hasta un diagnóstico de EA o el retraso del cambio cognitivo a lo largo del tiempo. En un ensayo de 3 años sobre la capacidad del donepezilo frente a la vitamina E frente a placebo para retrasar la conversión de DCL a EA (Petersen et al, 2005), se observó un número significativamente menor de casos de conversión en el grupo de donepezilo a los 12 y 18 meses. Sin embargo, al final de los 3 años de estudio, no se hallaron diferencias en las tasas de conversión entre los grupos.

Exploración neurológica

En la mayoría de los casos, la exploración neurológica es normal, aparte de la exploración del estado mental. Al inicio, pueden observarse alteraciones leves del tono (paratonia [*Gegenhalten*] o más habitualmente, catatonía [*Mitgehen*]). No se observan reflejos patológicos en las primeras fases; en fases más tardías, pueden observarse reflejos de prensión, de búsqueda y de succión. En la fase terminal, el paciente está mudo, incontinente y encamado, con deformidades de flexión de los miembros y alteración de la deglución. En esta fase, también es frecuente encontrar una pérdida de peso que puede empeazar en fases intermedias.

La presencia precoz de síntomas parkinsonianos durante el curso de los síntomas cognitivos (durante el año siguiente al inicio de los

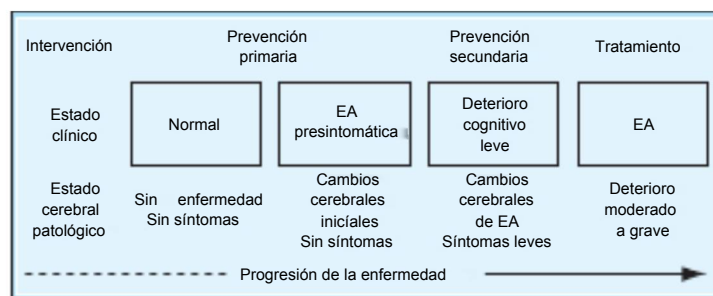


FIGURA 70.1 Manifestaciones clínicas y cambios patológicos y neuroquímicos en la enfermedad de Alzheimer (EA) durante la enfermedad.

La secuencia temporal de la EA progresa de normal a EA presintomática, con cambios neuropatológicos, pero sin síntomas cognitivos, a deterioro cognitivo leve (DCL), con mayor afectación cerebral y manifestación de las alteraciones cognitivas (más habitualmente, pero no limitadas a los síntomas amnésicos). Muchos casos de autopsia con DCL presentan una neuropatología de EA suficiente como para cumplir los criterios neuropatológicos de EA. La progresión clínica lleva a una EA que cumple los criterios formales del diagnóstico de demencia, momento en el que los cambios patológicos son extensos. La prevención primaria de la EA sintomática debe realizarse en sujetos sanos y en los que presentan cambios cerebrales presintomáticos. Las estrategias de prevención secundaria deben utilizarse en los sujetos con síntomas cognitivos muy leves.

síntomas cognitivos) indica la presencia de DC Lewy, aunque aún puede existir una EA. Habitualmente, el parkinsonismo es de tipo rígido acinetico, sin temblor. Las alteraciones más graves de la marcha y el tono en presencia de anomalías cognitivas dirigen el diagnóstico hacia otras demencias parkinsonianas (v. más adelante en este capítulo).

Pruebas de laboratorio

Las pruebas de laboratorio recomendadas incluyen un hemograma completo, electrolitos, glucosa, urea plasmática y creatinina. También se recomienda realizar pruebas de función tiroidea y determinar los niveles séricos de B₁₂, en gran parte por la común comorbilidad de alteraciones en los ancianos, más que pensar que cualquiera de ellos podría ser la causa primaria de la demencia. También deben realizarse pruebas de función hepática. La realización de un electroencefalograma (EEG) no ha demostrado ser útil en la evaluación rutinaria de casos de EA (Knopman et al, 2001). No deben realizarse pruebas genéticas de mutaciones de PPA o presenilina o en ausencia de claros antecedentes familiares autosómico dominantes de EA, ni tampoco se recomienda realizar rutinariamente la genotipificación de apoE (v. más adelante).

En la EA, la presión de apertura, el recuento celular y las concentraciones de proteínas y glucosa del LCR son normales. La punción lumbar se realiza sólo en presencia de cáncer metastásico, sospecha de infección del SNC, serología reactiva de sífilis en suero, hidrocefalia, edad inferior a 55 años, demencia inhabitual o rápidamente progresiva, inmunodepresión o sospecha de vasculitis del SNC.

Las concentraciones de neurotransmisores, neuropéptidos, aminoácidos y oligoelementos en el LCR no tienen valor diagnóstico. Se han descrito concentraciones aumentadas de ubiquitina y tau en el LCR en la EA, pero las concentraciones son similares a las que se observan en otros trastornos neurodegenerativos. Las concentraciones de Ap 1-42 en el LCR están reducidas, y se ha propuesto un ensayo de Ap 1-42 junto con los niveles de tau como marcador diagnóstico probabilístico. En sangre, las proteínas de fase aguda pueden estar aumentadas, pero no son útiles para el diagnóstico específico.

Genética de la enfermedad de Alzheimer

Una historia familiar de EA es un factor de riesgo mayor. La EA familiar (EAF) tiene dos formas: una autosómica dominante, de inicio temprano (entre los 30 y 50 años de edad) y una EA familiar de inicio tardío que no tiene un patrón autosómico dominante, pero con una frecuencia aumentada en las familias. La primera se asocia con mutaciones de uno de tres genes: *PPA*, *PS1* y *PS2*. Se han identificado estas mutaciones aproximadamente en 200 familias en todo el mundo; menos de 10 con una mutación *PPA*, tres o cuatro con una mutación *PS2*, y el resto con mutaciones *PS1*. Por tanto, las mutaciones representan probablemente menos del 1% de todos los casos de EA. La consideración de realizar pruebas genéticas para las mutaciones requiere consejo y asesoramiento adecuados previos, porque los resultados positivos tienen consecuencias determinantes para la familia. Las tres mutaciones genéticas, en *PPA*, *PS1* y *PS2*, aumentan los niveles cerebrales y sanguíneos de Apo-42. Es altamente probable que la *PS1* sea una γ -secretasa o parte de un complejo enzimático que sirve a la función de la γ -secretasa. Esta característica común de niveles elevados de P-amiloide ha sido una de las razones para centrar las intervenciones en el metabolismo amiloide como posible tratamiento de la EA.

Algunos, pero no todos, los estudios genealógicos de la EAF de inicio tardío se asocian con la herencia del alelo E4 de la apoE, que también influye en la enfermedad esporádica aparente. El aumento de la carga de amiloide y la edad de inicio más temprana se relacionan con la dosis del gen *apoE4*. Sin embargo, el genotipo apoE4 es sólo un factor de riesgo, y no es ni suficiente ni necesario para el desarrollo de la enfermedad, por lo que no se utiliza rutinariamente en las evaluaciones clínicas. Un estudio extenso indicó que las pruebas genéticas aportaron sólo un pequeño aumento en el valor predictivo positivo de EA sobre la evaluación diagnóstica clínica (Mayeux et al, 1998). El riesgo relativo de EA aumenta de dos a cuatro veces para un único alelo E4, y de seis a ocho veces en los homocigotos. La asociación entre traumatismo craneal y riesgo aumentado de EA se ha atribuido a un aumento de la expresión de PPA como respuesta al daño neuronal, y está aumentado en los portadores de apoE4, que pueden eliminar el Apo-42 del cerebro de forma menos eficaz. El alelo apoE2 puede asociarse con una protección relativa de la EA.

El riesgo de apoE4 parece disminuir en los pacientes que inician la enfermedad después de los 80 años (Miech et al, 2002). Se está realizando la búsqueda en el genoma humano de otras variantes genéticas que puedan afectar al riesgo de EA. Generalmente, se han buscado variantes genéticas (polimorfismos) en proteínas o lipoproteínas relacionadas con la patogenia de la EA (p. ej., metabolismo amiloide, inflamación y estrés oxidativo). Aunque se han propuesto numerosos factores de riesgo genéticos, como variación en los receptores de los genes de α -antitripsina, α -macroglobulina, receptores de las lipoproteínas de muy baja densidad, receptores de baja densidad oxidada, receptor L relacionado con la sortilina (*SORL1*) (Rogaeva et al, 2007) y otros, sólo apoE se ha confirmado reiteradamente como gen de riesgo. En las nuevas investigaciones de genes de riesgo en la EA se realizan estudios del genoma completo para buscar regiones candidatas, y se están estudiando los locus de varios cromosomas.

Neuroimagen

Debe realizarse un estudio de imagen del cerebro, una TC o RM sin contraste, por lo menos una vez durante el curso sintomático. No sólo sirve para descartar lesiones estructurales imprevistas, sino que también aporta información sobre una posible lesión vascular silente. La neuroimagen no invasiva ha sido muy útil para el diagnóstico preciso de la EA; se identifican fácilmente lesiones estructurales, como tumores, hidrocefalia, hemorragia subdural e ictus. Las imágenes de TC, y hasta cierto punto las de RM, ayudan a identificar lesiones vasculares que pueden ser causas primarias de demencia o una carga adicional para el cerebro de un paciente con EA. La RM, con una mejor resolución, permite cuantificar mejor que la TC en las estructuras cerebrales, y discrimina mejor a los pacientes sanos de los levemente afectados con EA. Es frecuente encontrar una atrofia cerebral generalizada, mayor que la prevista para la edad, con una gravedad de la enfermedad moderada o mayor, pero en fases muy iniciales no se diferencian del cerebro normal (Fig. 70.2). Los hallazgos de la RM o la TC incluyen grados variables de atrofia cortical y del hipocampo, con atrofia predominante en los lóbulos temporal y parietal y, más adelante, en el lóbulo frontal (v. Figs. 70.2A y B). La atrofia lobular localizada indica un diagnóstico de DFT u otras causas de atrofia cortical focal.

Durante la enfermedad se produce una dilatación ventricular; el grado de atrofia es variable, aunque generalmente depende de la gravedad de la enfermedad. La RM seriada a lo largo del tiempo en pacientes individuales ha mostrado que la reducción del hipocampo y la atrofia cortical temporal y parietal se producen a una velocidad mucho más

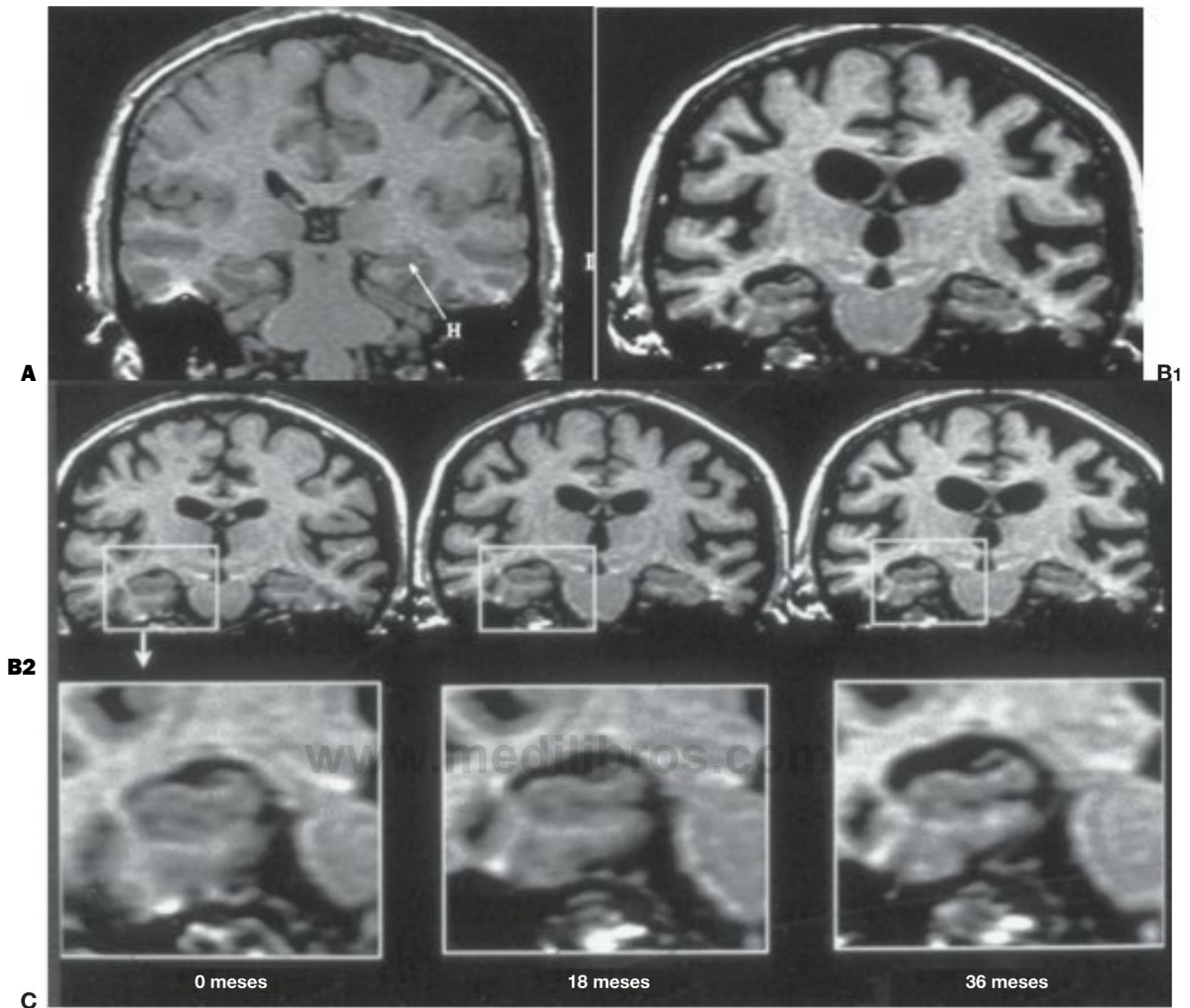


FIGURA 70.2 A, Imágenes coronales de RM (FLAIR) de un sujeto control con hipocampos de tamaño normal (H). **B y C,** Las imágenes de RM del cerebro de un paciente con enfermedad de Alzheimer revelan atrofia cortical simétrica y generalizada, con marcado ensanchamiento de los surcos cerebrales, dilatación ventricular y atrofia importante del hipocampo. En las series de imágenes obtenidas a lo largo del tiempo, la imagen inicial parece normal, pero las de seguimiento indican un rápida progresión de la atrofia del hipocampo y generalizada. Las imágenes de **C** son proyecciones ampliadas de las áreas encuadradas en **B₂**. (Cortesía del Dr. N. Fox.)

rápida que en el envejecimiento normal (Seahill et al, 2002; v. Figura 70.2C). Este cambio dinámico proporciona un posible biomarcador para intervenciones eficaces. No está claro cuándo se detectan los cambios más precoces. Las directrices diagnósticas de la AAN no encontraron pruebas suficientes como para recomendar el uso de mediciones volumétricas en el diagnóstico de rutina (Knopman et al, 2001).

En el DCL, la atrofia del hipocampo y de la corteza entorrinal, asociadas con la función de la memoria reciente, es de promedio significativamente mayor que en los controles normales, y la reducción se produce a una mayor velocidad a lo largo del tiempo (DeCarli

et al, 2007; Jack et al, 1999). La superposición con controles de edad normal de los volúmenes en una RM clínica inicial es demasiado grande como para utilizar los hallazgos en una prueba diagnóstica, aunque la acusada atrofia del hipocampo y la presencia de un déficit grave de memoria reciente aislado es sospechosa.

En el cerebro de los pacientes con EA se observan habitualmente lesiones de la sustancia blanca (LSB) que se detectan mejor como hiperintensidades de la señal en la RM potenciada en T2, pero que también se detectan como áreas hipodensas en la TC. Las LSB son especialmente frecuentes alrededor de los ventrículos. Se asocian

a edad y factores de riesgo vascular, además de con la EA, y no son diagnósticas. Un número significativo de LSB se asocia con deterioro cognitivo; habitualmente, los déficits son de la función ejecutiva (O'Brien et al, 2003) pero también puede afectarse la memoria episódica (Nordahl et al, 2005).

Los estudios de imagen funcionales, como SPECT y ^{18}F fluorodesoxiglucosa (FDG)-PET, no se utilizan rutinariamente en el diagnóstico, pero pueden ser útiles en casos seleccionados para diferenciar entre EA, demencia vascular, DFT y degeneración corticobasal. Los hallazgos de la SPECT de alteraciones del flujo sanguíneo en una distribución temporoparietal pueden ayudar a confirmar la EA, especialmente en los casos sin atrofia significativa. La FDG-PET, una medida de la utilización de energía en el cerebro que predominantemente marca la actividad sináptica, también muestra déficits temporoparietales, es más sensible que la SPECT y puede confirmar el diagnóstico (Fig. 70.3). Si bien la sensibilidad y la especificidad de PET no se han evaluado fuera de clínicas de investigación (Silverman et al, 2002), con la FDG-PET se han observado déficits similares, aunque menos destacados, en la corteza de cíngulo, temporal y parietal, en individuos presintomáticos homocigotos para apoE4, lo cual es indicativo de que puede servir como un marcador muy temprano de cambio funcional en la EA (Reiman et al, 1996). Nuevas técnicas analíticas (Drzezga et al, 2005; Mosconi et al, 2005) sugieren que la evaluación de FDG-PET y el tamaño del hipocampo o el estado de apoE puede predecir la conversión de DCL a EA.

Se han descrito ligandos de PET que marcan placas amiloides (Klunk et al, 2004) o placas y ovillos (Small et al, 2006). Se ha demostrado que los ligandos utilizados con PET, que se unen a P-amiloide, se captan en las mismas regiones frontales, temporales y parietales con actividad disminuida en la FDG-PET, lo que indica un biomarcador para estudios que intentarían eliminar o bloquear el cúmulo de p-amiloide en el cerebro (Klunk et al, 2004) (Fig. 70.4). Si puede detectarse P-amiloide cortical en la corteza de sujetos con DCL, indica el grado de afectación y proporciona un posible marcador para estudios intervencionales.

Patología

Las patologías primarias de la enfermedad son la atrofia cerebral con pérdida regional de neuronas y sinapsis, placas de amiloide y neuríticas y ovillos neurofibrilares (ONF). Siempre existe depósito de amiloide en la pared vascular cerebral, pero en grado variable. La atrofia predomina en los pacientes más jóvenes, pero puede ser difícil diferenciarla de los ancianos sanos en casos de edad avanzada. El depósito de ONF parece iniciarse en la corteza transentorrinal y entorrinal (CER), desde donde se extiende hacia el hipocampo, la neocorteza temporal y más allá (Delacourte et al, 1999). La predilección laminar es inicialmente por la capa 2, seguido de la capa 5 de la CER, la capa CA 1 del hipocampo, el subículo y las células piramidales de las capas 3 y 5 neocorticales. Ultraestructuralmente, los ONF son filamentos apareados helicoidales, con un diámetro individual del filamento de 10 nm, unidos en una doble hélice con un diámetro total de 200 nm y una periodicidad de 160 nm. Los ONF no son exclusivos de la EA, y pueden encontrarse en otras enfermedades, como la demencia pugilística, la enfermedad por priones y la enfermedad de Kufs. También se encuentran haces de neurófilo (fibras onduladas), y representan neuritas que contienen filamentos apareados helicoidales. Habitualmente, son paralelos a la gravedad de la formación de los ovillos neurofibrilares (Fig. 70.5).

Las placas neuríticas (PN) o seniles se encuentran predominantemente en la corteza cerebral y el hipocampo, como los ONF, especialmente en las áreas de asociación. El depósito de amiloide no sigue la secuencia de los ONF; inicialmente, se observa en la corteza, luego en el hipocampo y después en otras regiones (Thai et al, 2002). Las PN pueden variar de diámetro entre 25 y 200 μm , y consisten en prolongaciones nerviosas anormales, con frecuencia conocidas como neuritas distróficas; prolongaciones de microglia activada y astrocitos, y un núcleo central de p-amiloide. Éste es un péptido de 40 o 42 aminoácidos que se rompe a partir de una gran molécula, la PPA. Las placas difusas o inmaduras no se asocian con neuritas distróficas o amiloide fibrilar; la inmunotinción revela la presencia de pro-

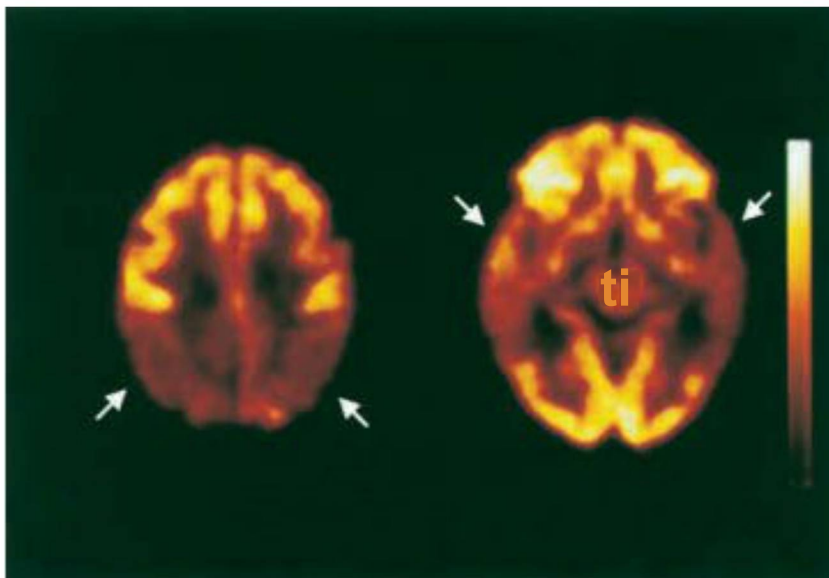


FIGURA 70.3 Déficit metabólicos en la enfermedad de Alzheimer. La tomografía por emisión de positrones con ^{18}F fluorodesoxiglucosa (^{18}F FDG-PET) muestra hipometabolismo típico bilparietal (flechas, imagen izquierda) y bitemporal (flechas, imagen derecha) (con conservación característica de la corteza sensoriomotora). (Cortesía de la Dra. C. Meltzer.)

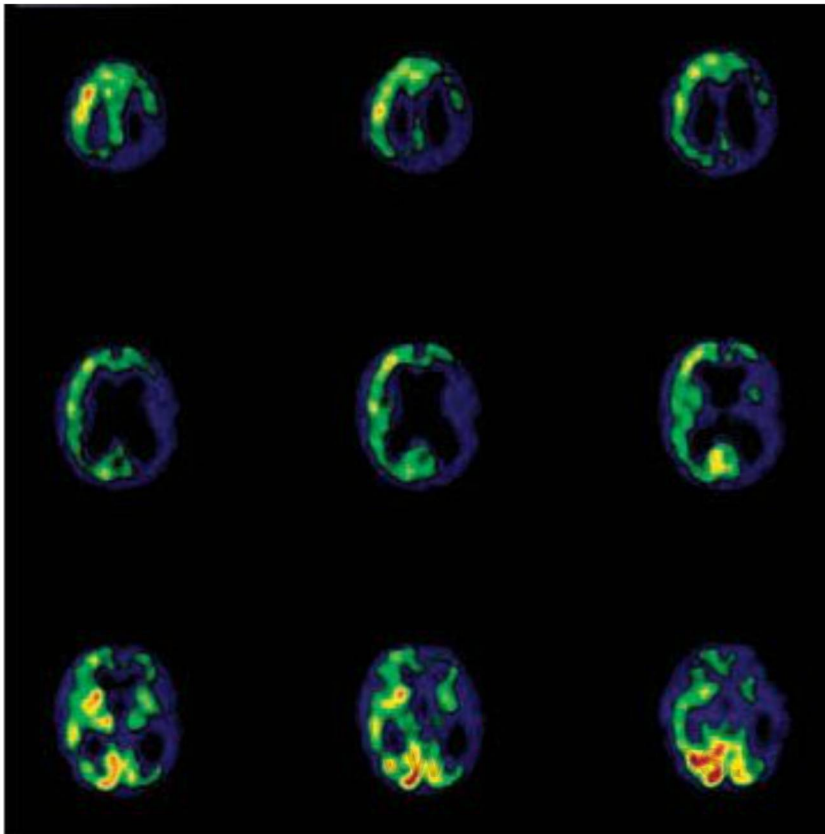


FIGURA 70.4 La tomografía por emisión de fotón simple (SPECT) con tecnecio-99m-hexametilpropilenamina oxima (HMPAO) del cerebro de un paciente con degeneración corticobasal muestra déficit de perfusión asimétricos, más destacados en el hemisferio izquierdo.

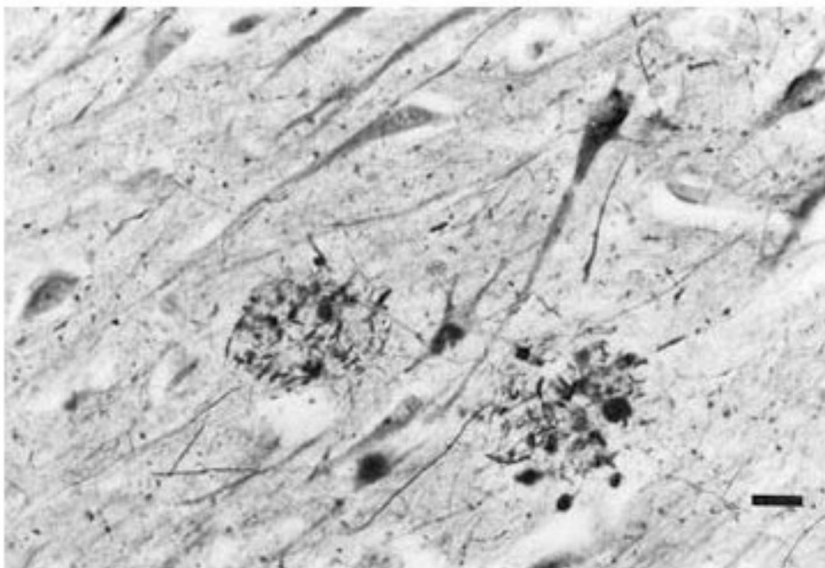


FIGURA 70.5 Fotomicrografía de un corte de neocorteza temporal del cerebro de un hombre de 62 años, con enfermedad de Alzheimer. La tinción de plata de Glee revela ovillos neurofibrilares intraneuronales argirofílicos y neuritas distróficas de placas seniles. (Cortesía del Dr. C. Mountjoy.)

teína Ap, predominantemente A β 42. Se cree que las placas difusas preceden a las placas neuríticas clásicas, y que la formación fibrilar progresiva por el A β 42 monomérico en los oligómeros lleva al inicio de un proceso inflamatorio que produce un depósito de proteasas y peptidasas y destrucción de neurópilo. La placa clásica contiene un núcleo amiloide central con un borde de neuritas distróficas. Algunos autores mencionan placas *burn-out* en las que un núcleo amiloide prominente está rodeado por un borde muy delgado de neuritas distróficas.

Otras características histológicas incluyen degeneración granulovacuolar, que consiste en zonas citoplásmicas claras, redondas, de 4-5 μ m de diámetro. Se encuentran especialmente en el hipocampo y pueden coexistir con ovillos neurofibrilares. Dentro de las células piramidales del hipocampo se encuentran especialmente cuerpos de Hirano e inclusiones eosinofílicas. Puede producirse una espongiosis leve en los casos graves, pero es distinta de los cambios espongiiformes de la ECJ. La distribución global de las anomalías histológicas sigue las cortezas de asociación, con conservación de la corteza primaria sensitiva y motora; la distribución de la inmunotinción Ap es más amplia (Fig. 70.6).

Se produce una pérdida celular especialmente en las capas más profundas de la corteza y preferentemente afecta a las neuronas grandes. En los estudios pioneros de pacientes con EA terminal en las décadas de 1970 y 1980, se describió una pérdida neuronal amplia en el núcleo basal de Meynert y otros núcleos CBF, que son el origen de la proyección colinérgica hacia la corteza cerebral y otras regiones del prosencéfalo. Esta pérdida se asoció con una pérdida de ChAT en los campos de proyección de estos núcleos. Actualmente, está claro a partir de varios estudios que la pérdida de ChAT no se produce hasta mucho más tarde en la EA (DeKosky et al, 2002), y que las células colinérgicas en las neuronas CBF se conservan hasta una fase muy tardía de la evolución (Mufson et al, 2002). La disfunción del sistema colinérgico en las etapas iniciales (antes de la pérdida de la enzima sintética ChAT) viene indicada por la pérdida de neuronas CBF y receptores para el factor de crecimiento nervioso de la neurotrofina colinérgica y la sensibilidad de los pacientes con EA a los anticolinérgicos. También se produce en menor grado una pérdida neuronal en el locus ceruleus y el núcleo del rafe. Igual que con el sistema colinérgico, existen pruebas de pérdida de función de los sistemas neurotransmisores, pero los es-

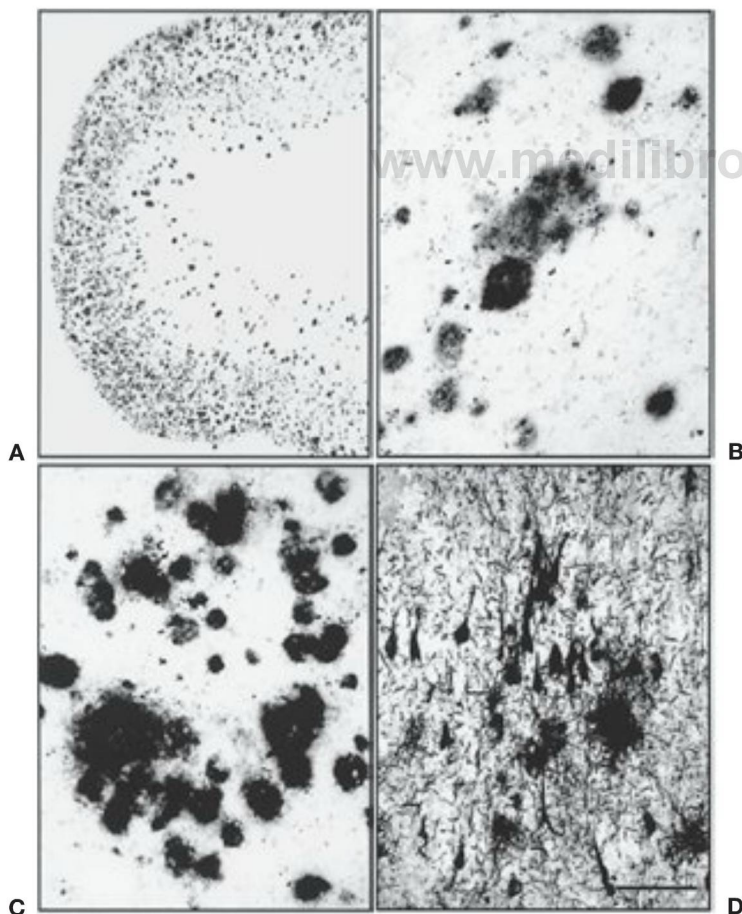


FIGURA 70.6 Cambios neuropatológicos en la enfermedad de Alzheimer (EA) revelados con tinción inmunohistológica. **A**, Con poco aumento, la inmunotinción de Ap total revela placas de amiloide diseminadas por toda la circunvolución del lóbulo temporal medio. **B** y **C**, Fotomicrografía de mayor aumento de A β 42 y A β 40 en la neocorteza temporal. Las placas A β 40 teñidas son más abundantes. **D**, Patología neurofibriliar con tinción de anticuerpos tau en la neocorteza temporal de un paciente con EA terminal que muestra cambios neurofibrilares patológicos. Las neuronas están llenas de ovillos neurofibrilares, la patología neurofibriliar se revela en las placas neuríticas y se observan neuritas distróficas diseminadas (haces de neurópilo). Escala = 1 mm (**A**) y 100 μ m (**B-D**). (Cortesía del Dr. Milos Ikonomic.)

tudios de pérdida celular se realizaron en casos terminales, y es posible que estas neuronas también se conserven durante más tiempo de lo que previamente se había pensado.

El número de PN y ONF se relaciona con la gravedad de la enfermedad (la correlación es mejor con los ONF), aunque pueden verse casos con elevadas cantidades de carga neuropatológica en ausencia de demencia. La pérdida de sinapsis o de neuronas aporta correlaciones más altas con el deterioro cognitivo global. En el envejecimiento normal pueden hallarse PN y ONF hasta un grado limitado, especialmente en el lóbulo mesial temporal. Por tanto, los criterios neuropatológicos para el diagnóstico de la EA se basan en el número de placas y ovillos en relación con la edad, el número de PN solas (criterios del Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease o CERAD) o en las PN combinadas con el grado de diseminación de los ONF (criterios del National Institute on Aging-Reagan). Muchos casos de EA muestran otros cambios patológicos que pueden contribuir a la demencia, como cuerpos de Lewy (v. más adelante en este capítulo), esclerosis temporal mesial e infartos.

Cambios bioquímicos

El componente primario de los ONF es la proteína tau asociada con los microtúbulos. La proteína tau es una proteína del citoesqueleto que se encuentra predominantemente en los axones. En la EA, la tau está anormalmente hiperfosforilada y con extensos enlaces cruzados, formando un depósito insoluble. Esta forma alterada tiene una unión reducida a los microtúbulos, alterando por tanto el citoesqueleto e interfiriendo en el metabolismo neuronal, y produciendo posteriormente la muerte neuronal. La proteína tau tiene seis isoformas, tres con tres secuencias repetidas de dominios de unión a microtúbulos, y tres con cuatro repeticiones. Las seis isoformas intervienen en la EA. Las variaciones observadas en *Western blots* de tau aislada de EA y enfermedad de Pick, degeneración corticobasal y taupatía hereditaria indican el depósito diferencial de isoformas (Ghetti et al, 2003) o una disolución más rápida de compuestos tau (Stanford et al, 2003). También se encuentra ubiquitina asociada con los ovillos, lo que representa probablemente un intento de la neurona para degradar la proteína anómala.

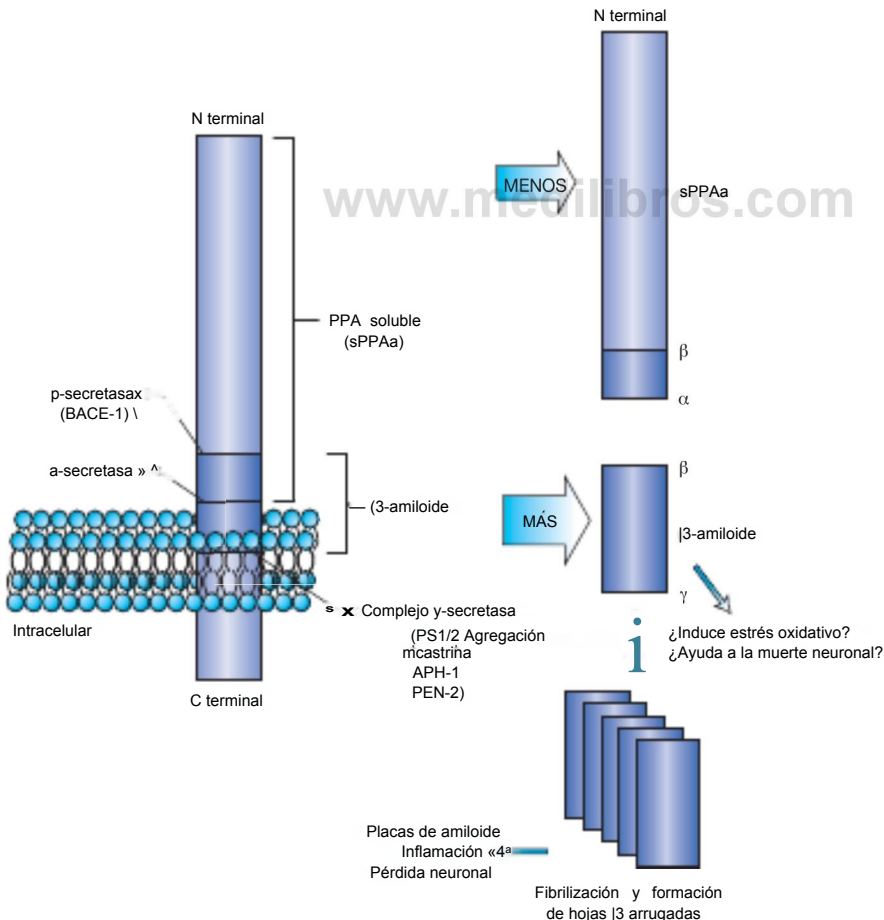


FIGURA 70.7

A, Mecanismo del metabolismo amiloide. El metabolismo primario de la proteína precursora del amiloide (PPA) es la acción de la α -secretasa, que produce PPAa soluble (sPPAa); habitualmente, también se producen pequeñas cantidades de los péptidos A(31-42) y A(1-40) ((3-amiloide) por acción de la vía amiloidogénica que utiliza la (3-secretasa para el corte inicial y la γ -secretasa (que se creía era presenilina 1 [PS1] o un complejo que contiene PS1) para el segundo corte. La PS2, una proteasa homóloga de la PS1, pero localizada en el cromosoma 1, también parece capaz de hacer el segundo corte dentro de la membrana. En la enfermedad de Alzheimer existe (3-amiloide aumentada (*flecha* que señala más), que como monómeros pueden inducir estrés oxidativo y disminuir el umbral de muerte neuronal. Los fragmentos beta tienden a agregarse en presencia de cationes divalentes como Zn^{++} y Cu^{++} y formar dímeros, oligómeros y posteriormente fibrillas que producen un depósito en el neuróploma, reacción inflamatoria y formación de placas neuríticas. El aumento de (3-amiloide puede deberse a un descenso del aclaramiento del péptido.

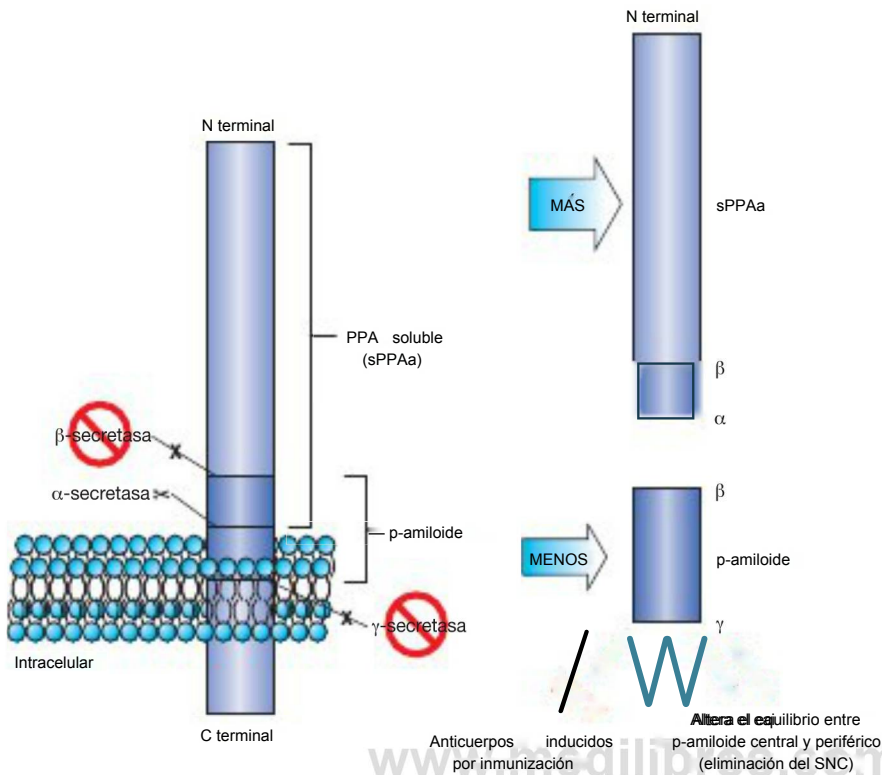


FIGURA 70.7 cont.

B, Estrategias terapéuticas propuestas para reducir el amiloide y las placas de amiloide. Los inhibidores de las secretasas (p y y-secretasas) o los potenciadores de la α-secretasa disminuirían la producción de fragmentos de p-amilloide. La producción de anticuerpos anti-p-amilloide por inmunización o infusión de anticuerpos anti-p-amilloide eliminaría el p-amilloide, permitiendo la fagocitosis por la microglia o alterando el equilibrio con el nivel periférico de p-amilloide y produciendo la salida de p-amilloide hacia el suero para unirse. Otros compuestos sin la capacidad de cruzar la barrera hematoencefálica podrían unirse al p-amilloide periférico, alterar el equilibrio hematoencefálico y originar la salida de p-amilloide del cerebro hacia la circulación periférica. En ratones transgénicos portadores del gen de la PPA humana mutada, y que tienen niveles aumentados de p-amilloide y depósito de placas de amiloide, este depósito puede evitarse o disminuirse con estos métodos. SNC: sistema nervioso central.

B

La proteína amiloide aislada de núcleos de placas es predominantemente un péptido de 40 a 42 aminoácidos, derivado (Api-42 o Api-40) de su proteína precursora más grande, la PPA. La PPA es una proteína transmembrana expresada en el tejido neural y en el no neural; el gen se halla en el brazo largo del cromosoma 21. Se desconoce su función; puede ser una molécula de adhesión celular. La elevación de las concentraciones de Api-42 con actividad sináptica aumentada sugiere que también puede desempeñar un papel en la función sináptica (Cirrito et al, 2005). Existen diversas vías metabólicas para procesar la PPA, y se cree que el desplazamiento en el metabolismo al péptido p es fundamental para el depósito de amiloide (Selkoe y Schenk, 2003). En la vía metabólica primaria, la α-secretasa fragmenta la PPA justo por encima de la superficie de la membrana, produciendo un gran fragmento, la PPA soluble (sPPAa). Esta fragmentación se produce en el dominio P-amilloide, impidiendo la producción de Ap (Fig. 70.7A).

El fragmento P-amilloide, ya sea Api-42 o Api-40 predominante, se fragmenta por dos proteasas diferentes, las secretasas p y y en los extremos N y C, respectivamente. El Api-42 tiene una mayor propensión a la formación fibrilar, y es la forma predominante en las placas iniciales. El amiloide vascular es predominantemente Ap 1-40. La modificación postraduccional de los fragmentos puede desempeñar un papel en la transición a PN. En la EA puede producirse un

cambio parcial aparente a la vía amiloidogénica o puede alterarse el aclaramiento, aumentando el P-amilloide y el depósito posterior difuso de PN en los tejidos. En estudios de investigación básica, el Api-42 monomérico puede disminuir el umbral de muerte neuronal en cultivos celulares y producir estrés oxidativo. Por tanto, la inhibición de p o y-secretasa es una estrategia terapéutica propuesta, como las inmunoterapias u otras estrategias para disminuir el contenido cerebral de amiloide (Fig. 70.7B).

En las PN se encuentran marcadores de inflamación, como c^α-antiquimiotripsina y otras proteasas y peptidasas, además de apoE. La variante apoE4 parece menos eficaz para ayudar a la eliminación de P-amilloide cerebral, y ello puede ser la razón de que los pacientes con EA portadores de apoE4 tengan más depósitos de amiloide en su cerebro y un inicio más precoz de la enfermedad que los no portadores de apoE.

Anomalías de los sistemas neurotransmisores

La función colinérgica está reducida en la corteza cerebral y el hipocampo, junto con la pérdida de proyecciones colinérgicas del prosencéfalo basal. Se desconoce la razón del daño selectivo a este sistema, con pérdida de ChAT y acetilcolinesterasa (AChE). Como se ha mencionado anteriormente, las pérdidas estructurales colinérgicas (pérdida

de neuronas CBF, descenso de la enzima ChAT) se originan más tarde de lo inicialmente pensado en la evolución de la enfermedad. Los receptores colinérgicos muscarínicos parecen conservados, hecho importante en vistas a posibles tratamientos sustitutivos colinérgicos. Se afectan diversas proyecciones subcorticales ascendentes, en concreto los sistemas noradrenérgico y serotoninérgico. Se cree que también se producen cambios en el sistema glutaminérgico, especialmente en las neuronas piramidales (en la corteza y la corteza entorrinal) con una mayor pérdida celular y de depósito de ONF. También pueden afectarse otros sistemas de receptores de los neurotransmisores. Por tanto, no existe un único déficit de neurotransmisores en la EA, aunque no todos los sistemas se afectan del mismo modo. El déficit colinérgico constante ha llevado al primer tratamiento racional de la EA, y la disfunción glutamatérgica llevó a la otra estrategia terapéutica aprobada actualmente (v. «Tratamiento» más adelante en este capítulo).

Síndrome de Down

Más del 90% de los pacientes con síndrome de Down (SD) que mueren después de los 30 años presentan manifestaciones neuropatológicas y neuroquímicas de EA. La comparación del cerebro de personas con SD que mueren a diferente edad ha establecido la progresión de la aparición precoz de placas de amiloide difusas a placas neuríticas y ovillos. Se piensa que el desarrollo precoz de PN entre los 30 y 40 años se relaciona con la dosis génica más grande de PPA, porque se halla en el cromosoma 21; la trisomía 21 origina una elevación de la PPA y, por tanto, un aumento del depósito de p-amiloide. Un caso especialmente instructivo se publicó en una persona de 78 años de edad con SD, que no desarrolló un deterioro cognitivo en la vejez, y en la autopsia no presentaba ni PN ni ONF. Se encontró que la región de duplicación en el brazo largo del gen del cromosoma 21 empezaba distal al lugar de la PPA, produciendo una dosis normal del gen de PPA. La división del brazo largo empezó proximal a las porciones de los genes asociados con la fisiognomía del SD (Prasher et al, 1998).

En presencia de trastornos del aprendizaje puede ser difícil medir el deterioro cognitivo, pero las tasas de prevalencia de demencia son de hasta el 75% en los mayores de 60 años. Muchas de las manifestaciones son neuroconductuales, además de un descenso de las actividades de la vida diaria.

Tratamiento

Inhibidores de la AChE

El tratamiento farmacológico primario de la EA se lleva a cabo con inhibidores de la AChE (IACHe). El tratamiento de la EA con IACHe fue considerado como el estándar asistencial en las directrices de práctica de la AAN para la demencia (Doody et al. 2001). Actualmente, se dispone de tres IACHe en Estados Unidos, Europa y muchas otras zonas del mundo: el donepezilo, la rivastigmina y la galantamina. Los tres fármacos son eficaces, como muestran los ensayos clínicos doble ciego controlados con placebo por estimulación o estabilización del rendimiento. Los estudios iniciales tuvieron una duración de 3-6 meses: los ensayos doble ciego controlados con placebo de hasta un año (donepezilo) muestran un mantenimiento de los efectos de la medicación, y los estudios abiertos de ampliación muestran la eficacia continuada durante varios años. En un pequeño porcentaje de sujetos se produce una mejoría súbita de la función cognitiva; con estos fármacos se produce un retraso en el deterioro o una estabilización a lo largo del tiempo, más difícil de determinar en los

casos de exposición breve. Los efectos adversos de los IACHe son digestivos y colinérgicos. En los ensayos con donepezilo se observó un número relativamente menor de estos síntomas, aunque los datos de los efectos adversos de diferentes ensayos no son directamente comparables. Todos los efectos adversos son más habituales durante las fases de escalada de las dosis del tratamiento; el cumplimiento aumenta si este hecho se menciona a los pacientes y a los cuidadores. Los efectos digestivos pueden reducirse administrando estos fármacos después de las comidas o reduciendo la velocidad de la escalada de las dosis. Los efectos beneficiosos de los IACHe también se han observado en los síntomas neuroconductuales, especialmente en la apatía y las alucinaciones visuales, y en la estabilización de las actividades de las funciones de la vida diaria o retrasando su deterioro.

La dosis aumenta progresivamente hasta que se observan los efectos beneficiosos o aparecen los efectos adversos. Debe intentarse otro IACHe si el tratamiento con un fármaco no parece eficaz o produce efectos adversos intolerables. La naturaleza de la acción neuroquímica de estas medicaciones puede producir efectos de abstinencia al cambiar los fármacos, de forma que deben evitarse períodos de lavado prolongados.

Moduladores de los receptores del glutamato

Las anomalías del metabolismo y los receptores del glutamato observados post mortem en el cerebro de pacientes con EA llevaron a la hipótesis de que la disregulación metabólica del glutamato causa excitotoxicidad y muerte neuronal en la EA (Rogawski y Wenk, 2003). La memantina, un antagonista del iV-metil-D-aspartato (NMDA), comercializado en Alemania desde la década de 1980, se evaluó en dos estudios esenciales en la EA de moderada a grave (puntuación de MMSE de 5 a 15) en Estados Unidos, como terapia única (Reisberg et al, 2003) o como adición al tratamiento con IACHe (Tariot et al, 2004). Los dos estudios mostraron un beneficio significativo al final del ensayo en la cognición y la función, y fueron aprobados para utilizarse en la EA de moderada a grave. La dosis es de 10 mg dos veces al día. La dosis inicial suele ser de 5 mg una vez al día durante una semana, con incrementos semanales de hasta 5 mg dos veces al día, seguidos de 10 mg, con una segunda dosis de 5 mg al día, y luego 10 mg dos veces al día. No se identificaron efectos adversos específicos en los ensayos esenciales que fueran significativamente más frecuentes que en los grupos placebo.

Otros fármacos potenciadores de la cognición o modificadores de la enfermedad

Con el gran volumen de conocimiento de los mecanismos de la EA, se están desarrollando o evaluando muchos fármacos cuyo objetivo es retrasar el proceso de la enfermedad y mejorar el deterioro cognitivo. Incluyen fármacos actualmente aprobados para otras indicaciones, medicamentos nuevos y medicamentos alternativos o complementarios.

La mayoría de los medicamentos propuestos o no regulados se han sugerido en virtud de su posible capacidad para interferir en las cascadas biopatológicas conocidas de la EA, especialmente el estrés oxidativo y la inflamación. La vitamina E, un antioxidante, tuvo cierto efecto al retrasar el ingreso en una residencia, un descenso de la EA de moderada a grave, o muerte, con una dosis de 1.000 UI dos veces al día (Sano et al, 1997). Sin embargo, datos recientes que sugieren que las dosis altas de vitamina E pueden causar cardiotoxicidad, junto con el fallo de las dosis altas de vitamina E de retrasar la conversión de DCL a EA (Petersen et al, 2005), han llevado al aban-

dono de la vitamina E como tratamiento. Se utilizan otros inhibidores de los radicales libres y antioxidantes, pero sin confirmación con datos prospectivos. En varios estudios retrospectivos se observó que el tratamiento reconstitutivo con estrógeno o estrógenos-progesterona quizás retrasaba o prevenía la aparición de la EA en estudios de población, pero en dos estudios, uno grande y otro pequeño, se observó que no tenían ningún efecto en la progresión de la EA sintomática (Henderson et al, 2000; Mulnard et al, 2000). El Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS) no mostró ningún efecto de estos agentes en la incidencia de DCL o EA; de hecho, se observó un ligero aumento en la incidencia de demencia (Shumaker et al, 2003). También se han probado antiinflamatorios en la EA sintomática; no se ha observado que dosis bajas de prednisona o AINE retrasen la progresión de los síntomas. Los datos sobre el uso de *Ginkgo biloba* como tratamiento para la EA son contradictorios; el estudio más reciente doble ciego, controlado con placebo, de ginkgo no mostró ningún efecto a los 6 meses (Schneider et al, 2005). Se están realizando otros estudios con estatinas y otros fármacos en ensayos doble ciego, controlados con placebo.

Fármacos para los síntomas conductuales y neuropsiquiátricos

Los síntomas conductuales y neuropsiquiátricos de la EA se tratan de diversas formas. Primero, si es posible, con técnicas no farmacológicas. La desorientación puede reducirse proporcionando un entorno familiar tranquilo, con etiquetas claras en las puertas y otros objetos de la casa. Es importante disponer una iluminación efectiva del cuarto de baño o de otras zonas para reducir la confusión nocturna. Los problemas médicos intercurrentes también pueden causar estados confusionales agudos. Incluso las infecciones menores de las vías urinarias pueden originar una destacada alteración de la conducta. Cualquier paciente que presente un deterioro súbito de la cognición debe someterse a una exploración clínica cuidadosa y al estudio de los signos de una enfermedad médica o quirúrgica; según la gravedad de la demencia, el paciente puede no ser capaz de exponer el problema. La conducta agresiva puede plantear problemas considerables de tratamiento para determinar la etiología de los síntomas. La intervención psicológica incluye formación específica para los cuidadores profesionales y de la familia en el tratamiento de la agresividad, la necesidad de estar alerta a la aparición de signos de una crisis inminente, y el uso de un lenguaje claro y positivo para tranquilizar y entretener al paciente.

La depresión o los síntomas depresivos deben tratarse con inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS), porque tienen efectos anticolinérgicos mínimos. También pueden calmar la ansiedad, la irritabilidad u otros síntomas no específicos que pueden acompañar a la depresión. El citalopram, un ISRS, puede ser útil para la agitación. La agitación o la conducta alterada pueden necesitar un neurótico; en general, se recomiendan los fármacos antipsicóticos «atípicos» más nuevos (risperidona, olanzapina, quetiapina) en dosis bajas y con ajustes cuidadosos, dejando tiempo para que ejerzan sus efectos. Sin embargo, los Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) (Schneider et al, 2006) indicaron que, dentro de las limitaciones inherentes a los intentos de realizar un ensayo ambulatorio cuidadosamente controlado sobre la agitación, los efectos adversos y la eficacia limitada de los antipsicóticos atípicos no mostraron claras ventajas sobre antipsicóticos más antiguos en el estudio. Es más probable que los neuróticos tradicionales produzcan síntomas extrapiramidales que pueden empeorar la función cognitiva. Los antipsicóticos más nuevos se asocian con una mayor mortalidad en los ancianos, y la

FDA añadió una advertencia de seguridad encuadrada en negro. Sin embargo, los antipsicóticos más antiguos también tienen un mayor riesgo de muerte (Schneeweiss et al, 2007). Por tanto, es adecuado utilizar con criterio todos estos fármacos, con una reevaluación frecuente de la necesidad (por lo menos cada 1-2 meses).

Con frecuencia, se utilizan benzodiazepinas de acción corta para dormir, pero no deben utilizarse indefinidamente; la trazodona, un antidepresivo con propiedades sedantes, se utiliza para potenciar el sueño. En los ensayos clínicos no se han evaluado los efectos (y posibles efectos adversos) de los nuevos somníferos en la EA.

Tratamientos futuros

Aunque seguirán los intentos de desarrollar mejores potenciadores cognitivos y medicaciones con efecto en la neuroconducta con perfiles favorables de efectos adversos, actualmente gran parte de la atención se centra en los tratamientos que actúen directamente sobre las cascadas patológicas de la EA. La discusión se centra en si los ONF o el amiloide pueden ser causas «primarias» de la enfermedad, pero las cascadas patológicas son el objetivo del intenso interés y trabajo de investigación, y debe observarse que se desconoce la relación entre PN y ONF. Los estudios para alterar el depósito de ONF se centran en su prevención, porque el amplio entrecruzamiento y la polifosforilación hacen que su eliminación sea una tarea difícil, sino imposible. Se cree que la glucógeno sintasa cinasa 3 (GSK3) participa en la fosforilación de tau, y se está estudiando actuar directamente sobre ella o hallar otras formas de interferir en la fosforilación patológica de la proteína tau. La interrupción de la cascada amiloide también cuenta con diversas estrategias, como los inhibidores de la (3-secretasa, los inhibidores de la γ -secretasa o los potenciadores de la α -secretasa (v. Fig. 70.7B). Los compuestos que penetrarían en el β -amiloide proliferante, los denominados «rompedores de placas» (*plaque busters*), podrían ayudar a retrasar considerablemente la acumulación de PN. La eliminación acelerada de P-amiloide, una vez formado, por infusión de anticuerpos (inmunización pasiva) o por inmunización activa para producir anticuerpos endógenos es eficaz en modelos de ratón transgénico. Los ensayos de inmunización activa iniciales en los humanos se interrumpieron por neuroinflamación y encefalitis en un grupo de sujetos, probablemente por sensibilización a los linfocitos T. Los estudios de autopsia en varios sujetos inmunizados del estudio mostraron los cambios neuroinflamatorios previstos (Orgogozo et al, 2003), además de un déficit destacado de amiloide en varias áreas de la corteza, indicando que, igual que en los ratones, el amiloide en los humanos podría eliminarse (Masliah et al, 2005; Nicoll et al, 2003). Futuros estudios determinarán la viabilidad de la eliminación segura del amiloide, si produce un retraso del deterioro cognitivo y si tiene efectos en la formación de ONF.

DEMENCIAS FRONTOTEMPORALES

Las DFT constituyen un grupo de demencias neurodegenerativas de variada etiología, en las que los lóbulos frontal y/o temporal se hallan afectados de forma relativamente selectiva, incluso en las fases más avanzadas de la enfermedad, y se asocian con varios grados de patología y degeneración subcortical. Gustafson y Brun describieron un síndrome clínico a principios de la década de 1990 diferente de la EA, que denominaron *degeneración del lóbulo frontal de tipo no Alzheimer*, de inicio característico entre los 50 y 60 años de edad, y que se manifiesta con un cambio de la personalidad insidioso, desinhibi-

ción y posterior pérdida gradual de la producción del habla. Aproximadamente el 50% de los casos eran familiares. El cuadro clínico indicaba una enfermedad de Pick, pero la mayoría no tenía células de Pick ni cuerpos de Pick en la autopsia. La pérdida neuronal cortical frontal y el cambio espongiiforme, pérdida de mielina y gliosis astrocítica de la sustancia blanca, llevaron a utilizar el término DFT.

La *enfermedad de Pick* es una de las DFT. Esta enfermedad fue históricamente la neurodegeneración descrita con atrofia en «filo de cuchillo» de los lóbulos frontal y temporal, y se caracterizaba histológicamente por células hinchadas e inclusiones intraneuronales. Si bien la nosología de estos trastornos siguió evolucionando, se utilizaron otros términos para pacientes con presentaciones clínicas similares a los casos de Pick, pero que no tenían cuerpos de Pick o su atrofia circunscrita característica. Por tanto, se introdujeron múltiples nombres, como DFT, demencia lobular, demencia sin las características histopatológicas diferenciadoras, afasia progresiva primaria (APP), demencia semántica, demencia frontotemporal con enfermedad de la motoneurona (DFT-EMN) y demencia frontal de tipo no Alzheimer. Se utilizó el término colectivo *demencia frontotemporal* con el reconocimiento de la heterogeneidad de las entidades clínicas, los contribuyentes genéticos y las manifestaciones patológicas. Algunas son clínicamente diferentes, pero muchas desarrollan una disfunción más global, y con el tiempo son similares. La presentación y el curso son variables; pueden existir síntomas de motoneurona, signos parkinsonianos y otras manifestaciones clínicas.

Hasta cierto grado los síntomas clínicos hacen referencia a la distribución anatómica de la patología. La afectación bilateral del lóbulo frontal se asocia con el síndrome de DFT, disfunción ejecutiva y conducta socialmente inadecuada. El síndrome de afasia progresiva primaria no fluente se produce con patología perisilviana izquierda, especialmente en la corteza frontal inferior. La afasia progresiva primaria fluente tiende a asociarse con una afectación del lóbulo temporal más inferior, medial y polar (Mesulam 2003). La demencia semántica acompañada de pérdida de palabras y del significado de los objetos (diferenciada de la APP fluente por la presencia de agnosia) se asocia con una afectación bilateral del lóbulo temporal. La mayor enfermedad del lóbulo temporal derecho se asocia con prosopagnosia, y la apraxia progresiva de los miembros se observa en los casos de afectación parietal y frontal premotora. Cuando la patología de estos síndromes degenerativos focales, como la afasia progresiva y la demencia semántica, se extiende a los lóbulos frontales en fases posteriores, aparece el complejo de síntomas más amplio de la DFT. La enfermedad de la motoneurona (EMN) se asocia con DFT y afasia progresiva, y también puede producirse en otras formas de degeneración lobular.

La histología subyacente no se halla estrechamente relacionada con el síndrome clínico o la presencia de antecedentes familiares. Se detectan tres tipos predominantes de patología: 1) cambio microvacuolar o espongiiforme; 2) gliosis con o sin cuerpos de inclusión y neuronas hinchadas, y 3) patología de EMN. Diversos grupos han publicado criterios de consenso de cambios clínicos y patológicos, y han continuado evolucionando hacia el síndrome clínico de DFT y los cambios histológicos mayores. El aspecto microvacuolar o espongiiforme se ha denominado tipo de degeneración del lóbulo frontal. La gliosis, con o sin cuerpos de inclusión y neuronas hinchadas, se ha denominado histología tipo Pick. La histología amiotrófica se ha conocido como tipo EMN. Este rango de histología también es la base de los síndromes de afasia progresiva y, supuestamente, de la demencia semántica y la apraxia progresiva. Los criterios clínicos revisados de DFT, afasia progresiva y demencia semántica fueron publicados por un consenso de investigadores de Estados Unidos, Canadá

y Europa (Neary et al, 1998), y después de una conferencia de consenso apareció otro grupo de criterios en el año 2001 (McKhann et al, 2001). La demencia semántica suele deberse a una demencia de inclusión de tipo EMN (Davies et al, 2005).

Manifestaciones clínicas

El término DFT es poco indicativo de la etiología. La DFT es principalmente un trastorno neuroconductual que se presenta a una edad mediana o avanzada de la vida. Los criterios clínicos de consenso para la DFT siguen evolucionando, incluidos los criterios de Manchester-Lund que el comité de parámetros de la práctica de demencias de la AAN (Knopman et al, 2001) y el American Work Group on Frontotemporal Demencia and Pick's disease (McKhann et al, 2001) consideran una opción. Los criterios se centran en la pérdida de introspección, fácil distracción, reducción de la preocupación o de la empatía por los demás, labilidad emocional o retraimiento, impulsividad, pocos cuidados personales, perseveración, manifestaciones del síndrome de Klüver Buey y disminución de la producción verbal. En general, existen dos patrones de presentación y progresión de DFT: 1) alteración progresiva de la conducta, y 2) alteración progresiva del lenguaje (para la que se conocen mejor los síntomas de la enfermedad de Pick). En la primera, destacan los cambios de la personalidad, la función ejecutiva se halla alterada y el razonamiento también está alterado. Existen problemas para planificar o secuenciar, sin signos de agnosia ni apraxia ideomotora. Los sujetos prestan menos atención a sus responsabilidades laborales o familiares; la conducta es inintencionada y carente de objetivos. Existe una alteración de la planificación, criterio y flexibilidad mental. El afecto es superficial, y se pierde la simpatía y empatía por los demás. Las características de la conducta varían según un espectro, según la parte afectada de los lóbulos frontales. Por tanto, algunos pacientes están desinhibidos, hiperactivos e inquietos. En estos casos, se encuentra una afectación orbitofrontal prominente. Otros pacientes permanecen apáticos y faltos de motivación e iniciativa; estos casos tienen una amplia afectación frontal, también de la corteza dorsolateral. Los casos con hiperactividad y desinhibición pueden estar cada vez más apáticos e inertes al progresar la enfermedad. Los pacientes con alteraciones conductuales pueden cambiar los patrones alimentarios espectacularmente, volviéndose golosos; descuidan la higiene personal, y su conducta sexual o social es inadecuada, con lenguaje y conducta intrusiva. Al progresar la enfermedad, también están apáticos, retirados y callados.

En los pacientes con deterioro progresivo del lenguaje habitualmente están conservadas la memoria reciente y las funciones del lenguaje más posteriores, como comprender el significado de las palabras. Sin embargo, la forma fluente de la afasia progresiva y la demencia semántica se asocian con una pérdida del significado de las palabras. La afasia progresiva primaria y la demencia semántica pueden progresar a mutismo o al uso de sólo unas palabras; la demencia semántica va acompañada de déficits de denominación graves precoces. Estos pacientes desarrollan cambios conductuales como los mencionados anteriormente, pero normalmente no aparecen hasta más adelante.

Los hombres y las mujeres se afectan por igual. La enfermedad dura una media de aproximadamente 8 años, aunque oscila entre 2 y 15 años. Existen antecedentes familiares de un trastorno similar en un familiar de primer grado aproximadamente en la mitad de los casos, y algunas familias muestran un patrón de herencia autosómico dominante. La presencia o ausencia de antecedentes familiares no determina el patrón conductual; los casos familiares se producen en formas desinhibidas, inertes y estereotipadas del trastorno. No existen influencias geográficas conocidas en la prevalencia. No se dispone

de datos sobre la incidencia de DFT en las poblaciones, pero la mayoría de series calculan que es de hasta el 10-15% de las demencias neurodegenerativas en series de autopsia clínica.

Diagnóstico diferencial

La consideración de un diagnóstico de DFT implica la eliminación de etiologías sistémicas; con frecuencia la familia, los amigos o el médico consideran como causa otros trastornos degenerativos cognitivos/conductuales del SNC (p. ej., enfermedad de Huntington o EA) o el abuso de sustancias, por la falta de preocupaciones sociales del paciente (Tabla 70.6). La ausencia de amplios conocimientos de las manifestaciones y los síntomas de la DFT probablemente impide que se diagnostique con mayor frecuencia, pero la alta sensibilidad de los criterios de Manchester-Lund y otros criterios estandarizados son esperanzadores (López et al, 1999; McKhann et al, 2001).

Con frecuencia, la DFT se diagnostica erróneamente como una EA, por el inicio lento en etapas posteriores de la vida, aunque la DFT es mucho menos habitual que la EA. En general, la DFT se produce antes que la EA, y la DFT de nuevo inicio es infrecuente después de los 75 años. Aunque a veces va acompañada de problemas de «disminución de la función de la memoria», normalmente se trata de «olvidarse de recordar» o de un síntoma disececutivo, y las pruebas detalladas suelen revelar una función de la memoria relativamente intacta. Evidentemente, las pruebas de memoria son limitadas en los pacientes con una alteración semántica o del lenguaje significativa, pero sobre todo, la memoria de reconocimiento aún puede estar conservada, a diferencia de lo que ocurre en la EA (Graham et al, 1997). Al inicio de la DFT se evidencia la conducta inadecuada, a diferencia de la EA, en la que los modales se mantienen hasta mucho tiempo después. En la DFT, la apatía o la retirada se produce pronto; en la EA, salvo que exista depresión, no se observa hasta fases medias o avanzadas de la enfermedad. Si bien la EA ocasionalmente presenta síntomas predominantes del lóbulo frontal precoces y puede

ser un dilema diagnóstico, la evaluación de la función de la memoria y la consideración de un estudio de imagen funcional normalmente indicarán el diagnóstico correcto. En la DFT (DFT-EMN) ocasionalmente se observan alteraciones motoras, como ptosis, dificultad para deglutir o debilidad periférica, que no se observan en la EA.

Los signos extrapiramidales precoces indican el diagnóstico de degeneración corticobasal (DCB; v. la sección sobre demencias parkinsonianas). Si existen antecedentes familiares autosómicos dominantes, deben considerarse los estudios genéticos del gen tau en busca de mutaciones (p. ej., DFTP17), con conversaciones atentas con los familiares sobre la importancia de conocer la información genética. Ocasionalmente, los pacientes con DFT sin antecedentes familiares desarrollarán síntomas extrapiramidales en las fases tardías de la evolución, supuestamente por alteración de las vías de los núcleos corticobasales.

Pruebas de laboratorio

Las pruebas de sangre y LCR son normales. El EEG puede ser normal hasta etapas más tardías, cuando aparece el retraso anterior y frontal. Los estudios neuropsicológicos, especialmente la función de la memoria reciente, pueden ser normales al inicio, pero habitualmente existe una disfunción ejecutiva. Las alteraciones neuropsicológicas suceden en el cambio de tareas y en la fluencia y denominación de confrontación. A diferencia de los pacientes con EA, los pacientes con DFT con frecuencia tienen más problemas para decir nombres que empiezan con una letra concreta (p. ej., palabras que empiezan por F) que en la identificación de miembros de una categoría (como animales). Las respuestas impulsivas pueden interferir en el rendimiento. La RM (ola TC) puede mostrar atrofia cortical frontal y temporal (Fig. 70.8), que puede ser asimétrica y estar relacionada con los síntomas predominantes (p. ej., atrofia importante frontal y temporal izquierda en un paciente con afasia no fluente progresiva). Los estudios de imagen funcional, con SPECT o FDG-PET, pueden confir-

TABLA 70.6

Criterios clínicos de demencia frontotemporal

Desarrollo de déficits conductuales o cognitivos manifestados por:

- Cambio precoz y progresivo de la personalidad, caracterizado por la dificultad para modular la conducta, que con frecuencia se traduce en respuestas o actividades inadecuadas o
- Cambio precoz y progresivo del lenguaje, caracterizado por problemas en la expresión del lenguaje o una dificultad grave para nombrar, y problemas con el significado de las palabras

Los déficits producen una alteración significativa del funcionamiento social o laboral y representan un deterioro significativo de un nivel de funcionamiento previo

El inicio es gradual y evoluciona con un deterioro continuado de la función

Los déficits no son secundarios a otras alteraciones del sistema nervioso central, metabólicas o inducidas por sustancias

Los déficits no se producen exclusivamente durante el curso de un *delirium* y no explican un diagnóstico psiquiátrico (p. ej., depresión, esquizofrenia)

Modificado de: McKhann, G. M., Albert M. S., Grossman, M., et al. 2001, «Clinical and pathological diagnosis of frontotemporal dementia: report of the Work Group on Frontotemporal Dementia and Pick's Disease», *Arch Neurol*, vol. 58, págs. 1803-1809.

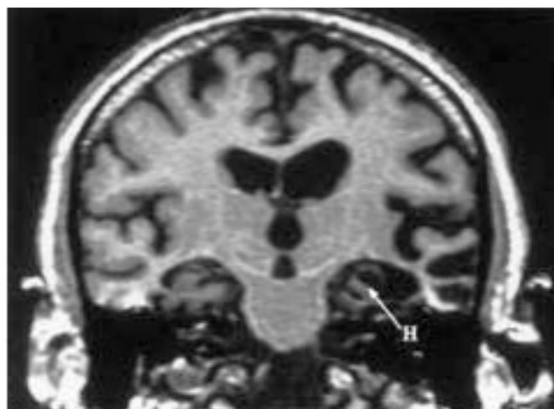


FIGURA 70.8 Paciente con enfermedad de Pick, con atrofia selectiva y grave del lóbulo temporal izquierdo. Las circunvoluciones tienen aspecto «en filo de cuchillo», y las estructuras temporales mediales inferiores anteriores están marcadamente atroficas. La atrofia del lóbulo temporal y la dilatación del ventrículo lateral son mayores en el lado izquierdo. (Cortesía del Dr. N. Fox.)