

mar los patrones frontotemporales de hipometabolismo, generalmente con más alteración en el lado asociado a la mayor disfunción. En algunos casos en los que no existe atrofia cortical en una imagen estructural, el estudio de imagen funcional con SPECT o PET puede confirmar el diagnóstico al revelar un déficit funcional frontal, es decir, defectos unilaterales o bilaterales del flujo sanguíneo o de la utilización de la glucosa, respectivamente.

Patología

El examen post mortem revela atrofia frontal y/o temporal. La naturaleza y gravedad de la atrofia macroscópica no predice un trastorno concreto. Si la desinhibición era una manifestación clínica predominante, se afecta con preferencia el lóbulo frontal orbitomedial, con conservación relativa del lóbulo frontal dorsolateral. El fenotipo apático tiene una atrofia grave de la corteza frontal dorsolateral. En algunos pacientes se observa patología grave estriada y límbica, normalmente en pacientes con conducta ritual estereotipada y aparición precoz de parkinsonismo.

Se pierden neuronas corticales grandes, principalmente en las láminas III y V, y en la lámina II se observa un cambio espongiiforme y microvacuolización. Ocasionalmente, la pérdida neuronal va acompañada de gliosis difusa, pero con poco cambio espongiiforme o microvacuolización o sin él. En algunos casos se encuentran neuronas hinchadas o inclusiones positivas a tau o ubiquitina, y el sistema límbico y el estriado están más afectados. Ni el tipo de trastorno conductual ni la incidencia familiar predicen cuál es la histopatología que se encontrará. Los casos con patología estriada predominante parecen compartir características de los dos tipos histológicos.

Neuropatológicamente, las DFT se han dividido en taupatías (p. ej., enfermedad de Pick, degeneración corticobasal y demencia frontotemporal con parkinsonismo 17 [DFTP-17]), casos con inclusiones positivas a ubiquitina, negativas a tau, y los que carecen de inclusiones específicas (DLDH). El descubrimiento de una mutación genética en el gen tau en el cromosoma 17 que causa DFT (DFT-17) llevó a centrar más la atención en mutaciones tau u otras anomalías metabólicas en el gen tau en casos de DFT. Se han propuesto otros genes como causa de los casos familiares. En una conferencia de consenso sobre DFT con parkinsonismos se revisaron los datos de 13 familias con ligamiento de sus síntomas clínicos con el locus cromosómico 17q21-22 (Foster et al, 1996). Posteriormente, en 10 de estas familias, en quienes el trastorno se había conocido por la variedad de términos enumerados anteriormente, se habían identificado mutaciones en el gen tau y se denominaron FTDP-17 (Ghetti et al, 2003). En la actualidad, se han identificado muchas mutaciones tau, aunque no existe una mutación identificable en la mayoría de los casos de DFT. Se han descrito numerosas anomalías tau desde la descripción de la mutación inicial de la FTDP-17 (Hutton et al, 1998). Las diferencias en el procesamiento de tau pueden explicar las inclusiones insolubles o el metabolismo erróneo de tau soluble inestable, y pueden estar relacionadas con la mutación o ser una función de modificaciones postraslacionales (Ghetti et al, 2003).

La proteína tau es una proteína de unión microtubular que se halla en las neuronas y la glía, y es necesaria para la estabilización y la polimerización de los microtúbulos. La región de la molécula tau que se une a los microtúbulos tiene secuencias repetidas, de 31 o 32 aminoácidos de longitud. Existen seis isoformas de tau en el cerebro humano adulto, por corte y empalme alternativo del gen; tres de las isoformas tienen tres repeticiones de dominio de unión a los microtúbulos (3R) y tres de las isoformas tienen cuatro secuencias repetidas (4R). Las mu-

taciones del gen tau que se asocian con la DFTP17 pueden producirse en exones o intrones, y pueden alterar la producción de 3R o 4R tau alterando la neurona o alterando la capacidad de unión de tau a los microtúbulos. Estas alteraciones genotípicas aún no se correlacionan bien con los fenotipos clínicos variables de la DFT; sin embargo, la sobreproducción de isoformas 4R (asociada con mutaciones que afectan al corte y empalme del exón 10 en el gen) parece asociarse con síntomas parkinsonianos más prominentes. Las mutaciones de exones que no afectan al corte y empalme del exón 10 se asocian con mayor frecuencia a las formas con predominio de demencia. La reducción marcada de tau soluble en la DFT, en pacientes con niveles normales de ARN mensajero tau, también puede ayudar en la clasificación (Zhukareva et al, 2001). En una revisión, Ghetti et al han resumido el conocimiento actual de la relación de las mutaciones y sus síndromes clínicos asociados (Ghetti et al, 2003).

El fraccionamiento de proteínas tau divide los trastornos entre los que tienen cantidades medibles de tail insoluble y los que no las tienen. En los casos con tau insoluble anormal, se detecta un aumento de tau con tres repeticiones de unión a los microtúbulos (3R tau) y/o cuatro repeticiones de unión a los microtúbulos (4R tau). Los hallazgos se utilizan en el algoritmo diagnóstico neuropatológico propuestos por el grupo de trabajo (Tabla 70.7).

Como en la EA (v. Figs. 70.5 y 70.6), la detección de patología tau en la DFT requiere aplicar tinciones de plata y/o anticuerpos tau. La determinación de anomalías de la proteína tau por métodos neuroquímicos ayuda a definir estas enfermedades y forma parte de las recomendaciones del U.S. Work Group on Frontotemporal Dementia and Pick's Disease para la evaluación neuropatológica de la DFT (McKhann et al, 2001; v. Tabla 70.7). Los depósitos pueden ser negativos a la tinción tau, pero positivos a la ubiquitina.

En una mayoría de casos de DFT, la evaluación inmunohistológica muestra inclusiones positivas a la ubiquitina y negativas a tau, pero no inclusiones tau insolubles. Las mutaciones en la progranulina parecen englobar la mayoría de los casos de DFT familiar negativa a tau asociada con el cromosoma 17 (Baker et al, 2006) y también puede asociarse con una presentación clínica de afasia progresiva no fluente (Snowden et al, 2006) y síndrome corticobasal (Masellis et al, 2006). Algunas DFT con inclusiones positivas a la ubiquitina se han identificado como enfermedad por inclusión neuronal de filamentos intermedios (EINFI) (Cairns et al, 2004). En estudios recientes también se han identificado mutaciones en progranulina, valosina y CHMP2B asociadas a algunas DFT (Baker et al, 2006). La DFT relacionada con mutaciones de valosina puede incluir la enfermedad de Paget y la miosisitis con cuerpos de inclusión como parte de su espectro clínico (Guyant-Marechal et al, 2006). Estos descubrimientos proporcionarán un esquema diagnóstico coherente en el futuro.

La mayoría de casos negativos a tau y positivos a la ubiquitina parecen asociarse con la agregación de TDP-43 (proteína de unión a ADN TAR) (Neumann et al, 2006). La TDP-43 es una proteína nuclear de función incierta. La TDP-43 se hiperfosforila, sufre una ubiquitinación y se divide para generar fragmentos C terminales en estos casos. Es importante señalar que las inclusiones se producen en las neuronas de las regiones afectadas que se relacionan con los síntomas clínicos. Se encuentra una agregación de TDP-43 en madejas positivas a la ubiquitina en las motoneuronas inferiores en la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), y también inclusiones intraneuronales positivas a la ubiquitina en la circunvolución dentada y la corteza superficial (conocidas a veces como inclusiones de EMN). Algunos casos de DFT con inclusiones TDP-43 se manifiestan con demencia, pero más adelante desarrollan síntomas de motoneurona (demencia con inclusiones tipo EMN

TABLA 70.7 **Algoritmo para la clasificación de la demencia frontotemporal**

ANOMALÍAS NEUROPATOLÓGICAS PREDOMINANTES

Inclusiones tau positivas (asociadas con pérdida neuronal y gliosis) y tau insoluble con predominio de 3R tau
Inclusiones tau positivas (asociadas con pérdida neuronal y gliosis) y tau insoluble con predominio de 4R tau

Pérdida neuronal frontotemporal y gliosis con inclusiones positivas a ubiquitina, positivas a neurofilamento y negativas a tau
Pérdida neuronal frontotemporal y gliosis con inclusiones negativas a tau, positivas a ubiquitina e inclusiones intranucleares neuronales lentiformes
Pérdida neuronal frontotemporal y gliosis con inclusiones positivas a ubiquitina, negativas a tau, positivas a TDP-43, y sin cantidades detectables de tau insoluble con EMN
Pérdida neuronal frontotemporal y gliosis con inclusiones positivas a ubiquitina, negativas a tau y positivas a TDP-43, y sin cantidades detectables de tau insoluble; sin EMN pero con inclusiones tipo EMN

DIAGNÓSTICO MÁS PROBABLE

Enfermedad de Pick
DFTP17
Demencia corticobasal
Parálisis supranuclear progresiva
DFTP17
Enfermedad por inclusión neuronal de filamentos (EINFI)

DFTL con mutación de progranulina

DFTL-U con EMN (la nomenclatura probablemente cambiará a medida que se explique la biopatología de TDP-43)

DFTL-U con inclusiones tipo EMN, pero sin EMN; controlar cuidadosamente la aparición de signos motores (la nomenclatura probablemente cambiará a medida que se explique la biopatología de TDP-43)

DFTP: demencia frontotemporal con parkinsonismo; DLFT: degeneración lobular frontotemporal; DFTL-U: DFTL con inclusiones de ubiquitina; EMN: enfermedad de la motoneurona; TDP-43: proteína de unión a ADN TAR.
Modificado con permiso 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.

o DFT-EMN). Por tanto, ELA y DFT-EMN parecen tener inclusiones TDP-43 como hallazgo patológico principal. La mayoría de casos de ELA familiar sin ninguna mutación de la superóxido dismutasa (SOD) parecen tener inclusiones TBD-43, lo cual sugiere que otra mutación, aún no descubierta, puede causar la ELA familiar.

En las DFT con inclusiones tipo EMN, la TDP-43 se agrega en el citoplasma y desaparece del núcleo. La TDP-43 también se encuentra en madejas de ubiquitina halladas en las motoneuronas inferiores de casos esporádicos de ELA, independientemente de la presencia o ausencia de inclusiones tipo EMN en las neuronas corticales. Los pacientes con inclusiones positivas a TDP-43 pueden presentarse a cualquier nivel del espectro clínico, de ELA pura a DFT pura. Las inclusiones positivas a ubiquitina en la EINFI se inmunotiñen para neurofilamento y a-intemexina, pero no se han evaluado con TDP-43.

Neuroquímica

No se han descrito déficits colinérgicos en la DFT. Se han encontrado concentraciones disminuidas de serotonina y receptores de serotonina, somatostatina y factor de liberación de la corticotropina (CRF). Las concentraciones de noradrenalina son normales, igual que sus metabolitos, en el LCR. Existe una disminución de noradrenalina, ácido homovanílico y 5-hidroxi-indolacético en el LCR. La somatostatina y el CRF están disminuidos. La gravedad variable de los casos de autopsia y la distribución variable de los cambios neuroquímicos ha impedido la total caracterización de los sistemas afectados y averiguar si los cambios patológicos se originan en las áreas de proyección o en las neuronas de origen.

Tratamiento

El tratamiento está dirigido al control farmacológico de los síntomas disruptivos o de depresión, con el conocimiento de los cambios neuroquímicos del cerebro para suplementar la función neurotransmisora

supuestamente disminuida. Por tanto, los déficits serotoninérgicos, asociados con impulsividad o apatía en algunos estudios, son la justificación para utilizar ISRS para controlar los síntomas. Los antipsicóticos atípicos o los ISRS generalmente se utilizan para suprimir las conductas disruptivas o agresivas. No se han realizado estudios controlados. Los ISRS y los agonistas dopaminérgicos selectivos también se utilizan en los casos de depresión, agitación o parkinsonismo, pero las pruebas de eficacia son anecdóticas; ocasionalmente, el parkinsonismo mejora con los agonistas dopaminérgicos. La gravedad del estado de la enfermedad y el grado de los cambios degenerativos ciertamente tienen un efecto sobre el momento en el que cualquiera de estos tratamientos puede ser eficaz. El tratamiento con inhibidores de la colinesterasa no ha sido útil.

Los familiares de los pacientes con DFT necesitan una ayuda considerable para conocer el proceso de la enfermedad, con su pérdida de modales y la pérdida importante de introspección y empatía. Necesitan un respiro, así como una comprensión clara de la progresión del trastorno.

Afasia progresivas

Las afasia progresivas constituyen un grupo de síndromes neurodegenerativos con un rasgo distintivo de disolución del lenguaje como principal síntoma de presentación. Generalmente, se agrupan con las DFT, basándose en sus manifestaciones histopatológicas, y también se han clasificado como síndromes corticales focales progresivos. Se han desarrollado varios sistemas nosológicos para definir estos síndromes. Algunos autores han clasificado las APP como formas no fluentes y Atientes, y distinguen la forma fluente de la demencia semántica, que incluye pérdida del significado semántico, por la presencia de agnosia (Mesulam, 2003). Otros investigadores consideran que cualquier forma fluente de afasia progresiva es una demencia semántica, independientemente de la presencia de agnosia. No está claro si estas subdivisiones tienen significado con respecto a la etiología y la histopatología.

Ocasionalmente, el proceso puede ser manifiesto en el hemisferio derecho (más que en el izquierdo) como apraxia o agnosia progresiva primaria. Todos pueden progresar a patología bilateral (y síntomas) y presentar síntomas como en la DFT y cambios histopatológicos.

Afasia progresiva primaria

La APP era originalmente un síndrome de inicio insidioso de la afasia no fluente progresiva con anomia. Como se ha observado previamente, algunos investigadores actualmente también incluyen en esta denominación una forma fluente de APP con mayor afectación precoz de la comprensión, y conservación de la articulación y las palabras por expresión. Hasta cierto grado, estas formas difieren por la importancia de la patología a lo largo de la fisura perisilviana, con cambios en la forma no fluente localizados más anteriormente a lo largo del eje. En casi todos los casos, la anomia es un síntoma inicial destacado. En la forma no fluente de APP, la producción del habla requiere un esfuerzo manifiesto, y es no fluente y dubitativa, con errores fonémicos y semánticos. La escritura con frecuencia también se halla afectada, aunque ocasionalmente pueden observarse disociaciones en el grado del habla frente a la alteración de la escritura. La búsqueda y repetición de palabras están alteradas, y la ortografía es mala. Al principio, la comprensión está conservada, igual que la introspección del trastorno. Esta conservación, además de la de las aptitudes cognitivas que no son del lenguaje, como la memoria, permite a algunos pacientes conservar su empleo y la productividad durante años después de iniciarse los síntomas. La producción del habla está cada vez más limitada, y se sigue de dispraxia, alterando la comunicación. Incluso en la forma no fluente, la comprensión al final se altera, pero los pacientes pueden conservar cierta comprensión incluso sin la capacidad de hablar, o comunicarse con gestos. Las habilidades sociales están conservadas al principio, pero más adelante se desarrollan más síntomas frontales. Los hallazgos en la exploración neurológica y el EEG inicial son normales. Puede observarse una atrofia perisilviana izquierda en la RM, especialmente en el lóbulo frontal inferior para la forma no fluente, y en las regiones polar, media e inferior del lóbulo temporal en la forma fluente. Pueden presentarse alteraciones funcionales en FDG-PET o SPECT. Se ha confirmado una relación entre la APP y la DFT al encontrar los dos síndromes en una misma familia, además de la progresión de APP a DFT con el tiempo.

Como se observa mediante RM, las muestras patológicas macroscópicas se asocian con atrofia acusada en la región perisilviana izquierda. La corteza temporal anterior izquierda muestra atrofia en «filo de cuchillo» de la circunvolución. En el momento de la autopsia, se observa atrofia más difusa en las regiones frontotemporal, frontoparietal y parietooccipital izquierda. El patrón de atrofia afecta al hipocampo, núcleo amigdalino, caudado, putamen, globo pálido y tálamo sólo del lado izquierdo. La atrofia del lado derecho generalmente se observa con la progresión de la enfermedad, y puede ser más difusa que en el hemisferio izquierdo. La corteza izquierda atrofiada muestra una pérdida masiva de células piramidales grandes en la lámina III y V, acompañada de espongiosis en la lámina II y III. La astrocitosis reactiva es leve, aunque a veces se observa gliosis grave. Habitualmente, no se encuentran cuerpos de inclusión (Snowden et al, 1996).

Demencia semántica

La demencia semántica es distinta de la DFT y la afasia progresiva, aunque comparte una patología común. La manifestación predominante es la pérdida profunda del significado de la información verbal y no verbal. Esta pérdida de conocimiento general sobre el mundo,

por definición, se extiende más allá del lenguaje. En consecuencia, se produce prosopagnosia y problemas para identificar objetos, a pesar de una conservación de la percepción primaria; el rendimiento en las tareas de copiar y la comparación perceptual son normales. Al progresar la enfermedad suelen aparecer alteraciones extensas del conocimiento semántico, que afecta a todas las modalidades sensitivas. Los síntomas iniciales son las dificultades para nombrar y entender palabras; luego, el habla, aunque fluente, sin esfuerzo y gramaticalmente correcta, es cada vez más vacía y carente de palabras sustantivas. No se encuentran parafasias fonémicas. La fluencia oculta una profunda anomia y déficit de comprensión de las palabras, según las pruebas neuropsicológicas, normalmente necesarias para diagnosticar y controlar al paciente a lo largo del tiempo. La capacidad de repetir está conservada, y la lectura y la escritura son fluentes, aunque se producen errores al leer en voz alta y errores ortográficos al escribir palabras con correspondencia irregular entre el sonido y la ortografía (p. ej., vaca frente a baca), que indican un fallo de comprensión del material escrito. La comprensión se deteriora gradualmente y la conversación se va haciendo más limitada y estereotipada. Puede ir seguida de ecolalia y progresar hasta el mutismo. En contraposición a la EA, la memoria autobiográfica no sigue la ley de Ribot: los recuerdos más recientes se conservan mejor que los diferidos. Se piensa que esto ocurre porque los recuerdos más diferidos se integran en el sistema de memoria semántica como hechos que sabemos sobre nosotros mismos, mientras que los recuerdos más recientes aún son parte del sistema de memoria episódica temporal medial.

Al inicio del trastorno, las manifestaciones conductuales son variables. Aunque no existe la desinhibición espectacular característica de la DFT, pueden aparecer síntomas conductuales frontales y obsesiones, compulsiones, preocupaciones y estereotipias conductuales. La exploración neurológica y el EEG suelen ser normales, y la TC o la RM suelen mostrar atrofia del lóbulo temporal, igual que los estudios funcionales con FDG-PET o SPECT. Los cambios en las pruebas de imagen son frecuentemente asimétricos, y la gravedad es más acentuada en el lado de los síntomas corticales más destacados, de lenguaje o no lenguaje. Igual que en la APP, las personas de riesgo son de la misma franja de edad que las que tienen DFT, y el trastorno puede ser familiar.

El hallazgo principal es una atrofia grave del lóbulo temporal, especialmente de las caras anteriores de las circunvoluciones temporales media e inferior; la circunvolución temporal superior y la corteza parietal y la occipital están relativamente conservadas. Normalmente, se observa una atrofia moderada del lóbulo frontal, además de algunos cambios en el estriado, globo pálido y tálamo. La mayoría de casos muestran cambios patológicos con inclusiones tipo EMN (Davies et al, 2005).

Enfermedad de la motoneurona y degeneración frontotemporal

Puede observarse degeneración frontotemporal junto con enfermedad de la motoneurona. Los pacientes pueden presentar un síndrome del lóbulo frontal o afasia no fluente y desarrollar posteriormente manifestaciones de EMN. Con fasciculaciones y signos del tracto largo. Pueden aparecer dificultades para deglutir y disnea, ptosis y otras debilidades que requieren métodos alternativos para alimentarse y proteger las vías aéreas. Estos pacientes tienen cuerpos de inclusión positivos a la ubiquitina y negativos a tau en las neuronas corticales, que recientemente se ha observado que son positivos a TDP-43. La TDP-43 también identifica las madejas de ubiquitina en las motoneuronas inferiores de la ELA y, por tanto, puede proporcionar un nexo

para unir estos dos trastornos a lo largo de un espectro clinicopatológico. Frecuentemente, puede encontrarse déficit del lóbulo frontal, con pruebas detalladas en la ELA, y se calcula que el 10% de los pacientes con ELA desarrollan DFT. Esta enfermedad se superpone a la EMN, y puede originarse una DFT por extensión diferencial de la degeneración desde la corteza frontal hasta la corteza motora en la DFT o en otra dirección en casos de ELA en los que los pacientes desarrollan posteriormente síntomas de DFT.

Apraxia progresiva

En algunos casos, la apraxia bucofacial es la manifestación de presentación en pacientes con atrofia cerebral focal. Normalmente, se observa junto con una afasia fluente y una atrofia del lóbulo frontal izquierdo. Con menor frecuencia se observa una apraxia de los miembros lentamente progresiva, con presentación inicial de apraxia unilateral o bilateral de los brazos. El uso de objetos está alterado, especialmente cuando se necesitan los dos brazos para realizar las tareas, como utilizar cubiertos para comer. La apraxia es ideomotora; los pacientes pueden describir las secuencias motoras propuestas, y se frustran ante la imposibilidad de realizarlas. Los movimientos de las piernas están inicialmente menos afectados que los de los brazos, pero los problemas surgen al progresar la enfermedad. Los movimientos bucofaciales se alteran tardíamente, pero son parte de una dispraxia global, aunque

se conservan otros dominios cognitivos (p. ej., lenguaje, memoria y función visuoespacial). La apraxia bucofacial puede interferir en el habla en fases tardías; el lenguaje puede alterar la comunicación eficaz.

Inicialmente, la exploración neurológica es normal; con el tiempo puede aparecer acinesia y rigidez. El EEG es normal; las pruebas neuropsicológicas pueden identificar los déficits específicos en una fase inicial. La PET o SPECT pueden mostrar una pérdida bilateral de células parietales.

La manifestación histopatológica clásica es la atrofia bilateral, simétrica de la corteza parietal y premotora frontal, con conservación de la corteza prefrontal, temporal superior y occipital. Se ha descrito una histología tipo Pick en algunos casos, con gliosis astrocítica grave en la corteza parietal e insular, igual que en la pérdida de neuronas específica de las láminas (Snowden et al, 1996). El tratamiento es sintomático para la depresión y otras conductas emergentes.

DEMENCIAS PARKINSONIANAS

Visión general

Los síndromes de demencia parkinsoniana constituyen una combinación heterogénea de manifestaciones motoras y cognitivas, y abarcan un amplio abanico de etiologías (Tabla 70.8). Las dos principales cate-

TABLA 70.8 Clasificación y principales manifestaciones de los síndromes de demencia parkinsoniana

ETIOLOGÍA/SÍNDROME	MANIFESTACIONES CARACTERÍSTICAS
DEGENERATIVA (ESPORÁDICA)	
Enfermedad de Parkinson con demencia (EPD)	Inicialmente, parkinsonismo, luego empieza la demencia
Demencia con cuerpos de Lewy (DCL)	Alucinaciones visuales recurrentes; fluctuaciones cognitivas, signos parkinsonianos variables
Parálisis supranuclear progresiva (PSP)	Disfunción de equilibrio y bulbares; parálisis de la mirada vertical
Degeneración corticobasal (DCB)	Signos asimétricos en los miembros (apraxia, mioclonía)
Atrofia multisistémica (AMS)	Síndromes de «parkinson plus»
Tipo cerebeloso	Atrofia de tronco encefálico/cerebelosa, dismotilidad ocular
Tipo parkinsoniana	Parkinsonismo motor; disautonomía
DEGENERATIVA (FAMILIAR)	
Enfermedad de Huntington (EH)	Autosómica dominante; corea, atetosis, cambios de la personalidad
Neuroacantocitosis	Autosómica dominante; parece la EH; hematíes acantocíticos
Enfermedad de Machado Joseph	Autosómica dominante; ataxia y disartria, atrofia cerebelosa
Gliosis subcortical progresiva	Autosómica dominante; gliosis de la sustancia blanca, atrofia frontal
Demencia frontotemporal familiar (DFFP-17)	Autosómica dominante; ligada al cromosoma 17, atrofia frontal
SÍNDROMES PARKINSONIANOS SECUNDARIOS	
Encefalopatía/parkinsonismo farmacológico	Exposición relevante a fármacos (neurolépticos, antieméticos)
Parkinsonismo vascular	Infartos subcorticales múltiples; puede parecer una PSP
Hidrocefalia de presión normal	Alteración predominante de la marcha (magnética); Incontinencia urinaria; demencia subcortical
Enfermedad de Whipple	Puede parecer una PSP; pleocitosis leve del líquido cefalorraquídeo; síntomas digestivos predominantes
Demencia pugilística	Traumatismo craneal repetitivo ± cavidad del septo pelúcido en la RM
TRASTORNOS METABÓLICOS HEREDITARIOS	
Enfermedad de Wilson	Autosómica recesiva; inicio precoz; alteración del aclaramiento del cobre
Neurodegeneración con acumulación cerebral de hierro (enfermedad de Hallervorden-Spatz)	Trastornos familiares y esporádicos con edad de inicio variable y depósitos subcorticales de hierro
Calcificación idiopática de los núcleos basales	Autosómica dominante y recesiva; depósitos subcorticales de calcio
Neurodegeneración con acumulación cerebral de hierro	Inicialmente parkinsonismo; inicio más tardío de demencia

gorías etiológicas son los *síndromes degenerativos primarios*, que son trastornos típicamente esporádicos o hereditarios, y los *síndromes parkinsonianos secundarios*, atribuibles a diversas lesiones cerebrales, como síndromes motores cognitivos inducidos por fármacos. Una categoría intermedia (y menos común) de trastornos con disfunción extrapiramidal y alteraciones cognitivas asociadas incluye alteraciones metabólicas sistémicas con acúmulo excesivo de metales pesados o calcio en las estructuras de los núcleos basales. En la Tabla 70.9 se explican los elementos principales en el diagnóstico diferencial de los síndromes de demencia parkinsoniana.

TABLA 70.9	
Elementos históricos principales en el diagnóstico diferencial de la demencia parkinsoniana	
<ul style="list-style-type: none">• Preguntar sobre el uso pasado o actual de medicaciones con efectos adversos extrapiramidales• Documentar antecedentes familiares positivos de un trastorno similar• Determinar el modo de inicio, evolución y gravedad relativa de los síntomas cognitivos/motores• Perfilar la constelación de signos extrapiramidales y otros signos motores existentes	

Síndromes parkinsonianos degenerativos

En general, los trastornos degenerativos tienen un inicio insidioso y evolucionan gradualmente. Unos antecedentes familiares positivos de un síndrome clínico similar implican una variante autosómica dominante o familiar de un trastorno degenerativo. El tipo, la cronología y la topografía de los signos motores parkinsonianos son importantes en el diagnóstico diferencial, igual que las manifestaciones clínicas asociadas cognitivas, neuropsiquiátricas y de otro tipo. Aunque la mayoría de los trastornos degenerativos de este grupo son más prevalentes con la edad, otros, especialmente los trastornos metabólicos, tienden a producirse antes. En la Tabla 70.10 se describen las

manifestaciones clínicas y anatómicas de demencias parkinsonianas degenerativas seleccionadas.

Perfiles motores

En la enfermedad de Parkinson con demencia (EPD), la parálisis supranuclear progresiva (PSP) y la atrofia multisistémica (AMS), los signos motores parkinsonianos dominan clásicamente la presentación inicial, y los síntomas neuropsiquiátricos y cognitivos son con frecuencia manifestaciones iniciales menos destacadas. Otras etiologías, como la DC Lewy y la degeneración corticobasal (DCB), tienen presentaciones iniciales más variables en cuanto a las manifestaciones motoras, cognitivas y neuropsiquiátricas. Las características motoras de los síndromes de demencia parkinsoniana pueden clasificarse en tres tipos generales (Tabla 70.11).

Las manifestaciones motoras de la DC Lewy oscilan entre un parkinsonismo típico y atípico, y pueden ser simétricas o asimétricas. Si bien la EPD y la DCB tienen de forma característica signos motores asimétricos, la PSP y la AMS suelen asociarse con una disfunción motora axial simétrica.

Perfiles cognitivos

Los déficits cognitivos asociados con los síndromes de demencia parkinsoniana generalmente entran bajo el encabezado demencia «subcortical». El síndrome de la demencia subcortical puede entenderse generalmente en términos de *proceso* aberrante de la información, a diferencia de los déficits *específicos de contenido* del lenguaje (afasia) y del proceso perceptual (agnosia) de la demencia cortical prototipo, la EA. Como se ha descrito anteriormente, las manifestaciones características de los déficits cognitivos frontosubcorticales incluyen retraso cognitivo, errores de planificación y secuenciación y desorganización visuoespacial. Las alteraciones cognitivas pueden ser la manifestación de presentación de la DC Lewy y la DCB, aunque los déficits cognitivos corticales relativamente circunscritos (es decir, agnosia o afasia) son más característicos de esta última. En la mayoría de los otros síndromes de demencia parkinsoniana, los signos motores dominan clásicamente el cuadro clínico.

TABLA 70.10 Características clínicas y anatómicas de demencias parkinsonianas seleccionadas			
ETIOLOGÍA	HALLAZGOS CLÍNICOS	CARACTERÍSTICAS ANATÓMICAS RELACIONADAS	NEUROIMAGEN RM/PET
Demencia con cuerpos de Lewy	Déficit de memoria Atención fluctuante Signos motores parkinsonianos Alucinaciones visuales	Corteza medial temporal, prefrontal Vías reticulotálámicas Sustancia negra Corteza occipital	I Temporoparietooccipital (PET)
Parálisis supranuclear progresiva	Parálisis supranuclear de la mirada Disartria/disfagia Alteraciones de la marcha/ equilibrio, rigidez axial	Mesencéfalo Pares craneales bulbares Globo pálido, núcleo subtalámico, sustancia negra	Atrofia de mesencéfalo (RM) 4- Frontotalámico (PET)
Degeneración corticobasal	Signos unilaterales en los miembros (disonía, mioclonía) Pérdida sensitiva cortical, apraxia, mano extraña Rigidez, parálisis de la mirada (tardío)	Núcleo subtalámico, tálamo, globo pálido Neocorteza parietal/frontal (focal y asimétrica) Mesencéfalo	Atrofia cortical focal o asimétrica (RM) 4- Cortical (focal o asimétrica) (PET)

PET: tomografía por emisión de positrones; RM: resonancia magnética.

TABLA 70.11

Perfiles motores de los síndromes de demencia parkinsoniana

Signos parkinsonianos típicos (p. ej., enfermedad de Parkinson con demencia): temblor de reposo, rigidez de miembros, bradicinesia

Signos parkinsonianos atípicos (p. ej., parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal): temblor de intención, rigidez axial, alteraciones bulbares o del equilibrio, paresía de la mirada vertical, mioclonía

Signos parkinsonianos + otros signos motores (p. ej., atrofia multisistémica): signos piramidales, cerebelosos

Perfiles neuropsiquiátricos

La apatía, que refleja una alteración de la motivación o una disminución del interés por las actividades sociales o sin vocación, es una manifestación dominante de los síndromes de demencia parkinsoniana. La depresión y la ansiedad son otras manifestaciones habituales de la EP, y afectan a alrededor del 30-40% de estos individuos. Además de apatía y labilidad emocional, la enfermedad de Huntington también se asocia con la combinación de impulsividad y desinhibición, que contribuye al riesgo de suicidio. Aunque las alucinaciones visuales floridas (clásicamente de animales o niños) son con frecuencia una manifestación clínica predominante de la DC Lewy, la psicosis es relativamente infrecuente en otras demencias con parkinsonismo.

Perfiles moleculares

La demencia parkinsoniana degenerativa puede analizarse en dos amplias familias moleculares: las *sinucleinopatías* (EPD, DC Lewy, AMS) y las *tauopatías* (PSP; DCB, DFT familiar), que reflejan un foco genético molecular expandido de correlación clinicopatológica. A este respecto, la DC Lewy sirve de desafío paradigmático para definir un sistema de clasificación coherente para múltiples sustratos patológicos superpuestos. Los criterios patológicos de la DC Lewy recién revisados ahora explican la patología de los ONF respecto a la distribución de la patología de los cuerpos de Lewy. Este enfoque sistemático para clasificar múltiples signos patológicos y sus correlaciones clínicas es básico para comprender la naturaleza espectral de las patologías neurodegenerativas. Aunque la EP y hasta cierto grado la DC Lewy responden a terapias basadas en neurotransmisores, es necesario aumentar el conocimiento de las bases moleculares de los trastornos parkinsonianos neurodegenerativos para identificar marcadores diagnósticos in vivo e intervenciones eficaces específicas de la enfermedad.

Enfermedad de Parkinson con demencia

Se calcula que la prevalencia global de la enfermedad de Parkinson (EP) es de entre 80 y 200 por 100.000, y alrededor del 30-40% presentan demencia franca. En muchos, si no en la mayoría, de los pacientes con EP sin demencia se detectan déficits leves de atención, ejecución y visuoespaciales en pruebas detalladas, aunque habitualmente son de poca importancia clínica. Los factores de riesgo de demencia en la EP incluyen edad avanzada y mayor edad de inicio, duración prolongada de la enfermedad, ausencia de temblor en reposo (subtipo acinético-rígido) y presencia de alucinaciones y depre-

sión. En la EP, la demencia y el *delirium* son los principales factores de riesgo para ingresar en centros.

En las manifestaciones cognitivas y neuropsiquiátricas de la EPD pueden intervenir múltiples sustratos patológicos, como deficiencias de los neurotransmisores dopaminérgicos (sustancia negra y área tegmental ventral), noradrenérgicos (locus ceruleus) y serotoninérgicos (núcleos del rafe), además de cuerpos de Lewy en las regiones corticales y subcorticales. En la EPD se han descrito déficits colinérgicos del 70% o superior en los CBF, aunque los pacientes sin demencia también pueden presentar déficits colinérgicos importantes en comparación con sujetos de control y con los pacientes con EA (Bohnen et al, 2003). En una serie de autopsias de EP con demencia se ha descrito la presencia concomitante de patología de EA (PN y ONF) en el 42% de los sujetos, más de seis veces superior a la prevalencia esperada en controles de la misma edad. En estudios post mortem se ha demostrado que la densidad de cuerpos de Lewy corticales es el signo histopatológico más indicativo de demencia en las personas con EP (Hurtig et al, 2000). Más recientemente, se ha propuesto un sistema de estadificación para la evaluación neuropatológica de la enfermedad de Parkinson (Braak et al, 2003) y el estado cognitivo correlacionado con la fase neuropatológica (Braak et al, 2005). Por tanto, existe heterogeneidad neuropatológica de la demencia en la EP, y superposición significativa con EA y DC Lewy.

DEMENCIA CON CUERPOS DE LEWY

La DC Lewy, que se encuentra en la autopsia de aproximadamente el 20% de las demencias de inicio tardío (aisladas o combinadas con EA), alcanzó el reconocimiento de consenso como entidad clinicopatológica diferenciada en 1996. Sigue evolucionando nuestra conceptualización (McKeith et al, 1996, 2005). Desde un punto de vista nosológico, la DC Lewy se concibe como una entidad separada de la EA y la EP, aunque existe una superposición clinicopatológica sustancial, y las relaciones entre estos trastornos siguen siendo controvertidas. Los criterios diagnósticos de consenso originales definen la DC Lewy *probable* como una demencia asociada a dos de las siguientes manifestaciones: 1) fluctuación del nivel de consciencia o cognición; 2) alucinaciones visuales, y 3) signos motores parkinsonianos espontáneos (Tabla 70.12). (La DC Lewy *posible* se definió como una demencia con sólo una de las tres características centrales.) En los criterios actualizados (McKeith et al, 2005), se han definido otras dos manifestaciones clínicas como «sugestivas»: trastorno de la conducta del sueño de movimientos oculares rápidos (REM) (Boeve et al, 2003) y sensibilidad neuroléptica. Cualquiera de las dos puede contar como característica central si existe por lo menos una de las otras. Los criterios patológicos revisados también contienen previsiones para un diagnóstico patológico probabilístico de DC Lewy, según el predominio de cuerpos de Lewy corticales y límbicos respecto a la densidad de ovillos neurofibrilares. Estas modificaciones de los criterios estudian explícitamente el tema de la superposición etiológica, la ruina de la correlación clinicopatológica.

Aunque el síndrome de demencia de la DC Lewy es bastante similar a la EA, de forma que justifica los dos diagnósticos en muchos pacientes, la presentación clínica es muy variable. Por ejemplo, mientras que las manifestaciones de presentación de la EA son los déficits cognitivos constantes y progresivos, las manifestaciones iniciales de la DC Lewy pueden ser déficits cognitivos o alguna de las principales manifestaciones, solas o combinadas con un síndrome de demencia. La distinción entre DC Lewy y EPD es algo arbitraria,

TABLA 70.12 Criterios diagnósticos de consenso para la demencia con cuerpos de Lewy

SÍNTOMA/SIGNO	MANIFESTACIONES FUNDAMENTALES	FRECUENCIA
Demencia	Déficits de atención, frontal, ejecutivos y visuoespaciales, con frecuencia peores en comparación con la enfermedad de Alzheimer; memoria a corto plazo relativamente mejor que en la enfermedad de Alzheimer	100%
CARACTERÍSTICAS CENTRALES		
Cognición fluctuante	Cronología variable del nivel alterado de la atención o del despertar; diferente de la exacerbación nocturna	60-80%
Alucinaciones visuales	Recurrentes; clásicamente incluyen temas animados; grado variable de introspección; recuerda al delirio anticolinérgico	50-75%
Signos motores parkinsonianos	Espontáneos; rigidez y bradicinesia más comunes; temblor de intención más habitual que el temblor de reposo	80-90%
CARACTERÍSTICAS SUGESTIVAS		
Trastorno de la conducta del sueño REM	Pérdida de atonía durante el sueño REM; los individuos parecen actuar fuera de los sueños; pueden ser agresivos o violentos	25-50%
Sensibilidad neuroléptica	Reacción adversa motora o cognitiva grave a los antipsicóticos; puede aumentar la mortalidad	50%
Menor captación de trazador	<ul style="list-style-type: none"> En núcleos basales en la SPECT con transportador de dopamina o En la gammagrafía miocárdica con MIBG (terminaciones simpáticas posgangliónicas) 	
CARACTERÍSTICAS DE APOYO (COMUNES, PERO SIN ESPECIFICIDAD DIAGNÓSTICA)		
Caídas repetidas y síncope		
Pérdida de consciencia transitoria, inexplicada		
Delirios sistematizados		
Alucinaciones en otras modalidades		
Conservación relativa del lóbulo temporal medio en TC o RM		
Captación generalizada de marcador disminuida de regiones occipitales en SPECT o PET		
Actividad prominente de ondas lentas en el EEG, con ondas agudas transitorias en el lóbulo temporal		

EEG: electroencefalograma; MIBG: metayodobencilguanidina; PET: tomografía por emisión de positrones. REM: movimiento ocular rápido; RM: resonancia magnética; SPECT: tomografía computarizada por emisión de fotón simple; TC: tomografía computarizada.

Modificado de: McKeith, I. G., Dickson, D. W., Lowe, J., et al. 2005, «Dementia with Lewy bodies: diagnosis and management: third report of the DLB Consortium», *Neurology*, vol. 65, págs. 1863-1872.

y está basada en el inicio relativamente temporal de las manifestaciones principales. La DC Lewy se define como manifestaciones cognitivas y/o neuropsiquiátricas que aparecen en el primer año de los signos motores, mientras que si los síntomas cognitivos y neuropsiquiátricos aparecen más de un año después de los signos motores, se diagnostica como EPD. Los dos trastornos tienen la misma base histopatológica. Aunque la EPD no se ha caracterizado tan bien como la DC Lewy, en la EP con frecuencia existen características centrales de DC Lewy con demencia de inicio tardío (Galvin et al, 2006).

Una salvedad en el diagnóstico de la DC Lewy comporta distinguir las manifestaciones de la enfermedad de los efectos secundarios de los fármacos. Los dopaminérgicos habitualmente utilizados para tratar la disfunción motora pueden causar o exacerbar una psicosis. Los antipsicóticos pueden inducir o empeorar una discapacidad motora. Es importante efectuar un interrogatorio detallado sobre el inicio temporal relativo de varios signos y síntomas, y su posible relación con el ajuste de la medicación. La compleja interacción de los efectos de la enfermedad y los efectos secundarios del tratamiento plantea un desafío en el tratamiento de la DC Lewy.

Se han publicado diversos estudios de validación retrospectivos de los criterios clínicos de la DC Lewy, mostrando una sensibilidad media de 0,46 (intervalo 0,22-0,65) y una especificidad media de 0,94 (intervalo 0,87-1,0) (Knopman et al, 2001). En un estudio de validación retrospectivo (López et al, 2002), los criterios clínicos

fueron más predictivos de casos de DC Lewy difusa o «pura» que de casos con EA concomitante y patología con cuerpos de Lewy. La adición reciente de características clínicas «sugestivas» a los criterios de DC Lewy debería mejorar la sensibilidad diagnóstica.

Neuroimagen funcional

Las pruebas de imagen cerebral funcional ofrecen la posibilidad de ayudar al diagnóstico clínico de la DC Lewy. La liipoperfusión del lóbulo occipital en la SPECT funcional diferenció a los sujetos con DC Lewy y con EA con una sensibilidad del 65% y una especificidad del 87% (Lobotesis et al, 2001). Un estudio PET en sujetos con EA y DC Lewy confirmada por autopsia también demostró la presencia de hipometabolismo occipital (además de alteraciones temporoparietales comunes de los dos trastornos) para diferenciar la DC Lewy de la EA con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 87% (Minoshima et al, 2001). En algunos casos, el hipometabolismo occipital precedió a la aparición clínica de síntomas que diferenciaban la DC Lewy de la EA, lo que puede aumentar su utilidad potencial como marcador diagnóstico diferencial. El uso de marcadores radiactivos en la PET para evaluar la integridad funcional de las terminaciones simpáticas (noradrenalina) y dopaminérgicas estriales también puede tener utilidad diagnóstica en la DC Lewy (McKeith et al, 2005).

Manifestaciones neuropatológicas

Si bien la EP se caracteriza por cuerpos de Lewy que afectan principalmente a la sustancia negra del mesencéfalo y a otros núcleos del tronco encefálico (p. ej., locus ceruleus y núcleos del rafe), la presencia adicional de cuerpos de Lewy en las regiones límbicas (p. ej., hipocampo y núcleo amigdalino), paralímbicas (p. ej., cíngulo anterior) y neocorticales es el rasgo distintivo patológico de la DC Lewy. Los cuerpos de Lewy corticales tienen un aspecto microscópico menos característico que los cuerpos de Lewy del tronco encefálico; sin embargo, la proteína α -sinucleína es un constituyente principal de ambos (Fig. 70.9). La mayoría de individuos con DC Lewy presentan las manifestaciones patológicas de la EA, especialmente placas de amiloide, aunque los ONF suelen ser escasos. En los criterios patológicos revisados de la DC Lewy, una alta carga de ONF va en contra del diagnóstico de DC Lewy, aunque existan cuerpos de Lewy corticales. Existe una superposición sustancial en la distribución topográfica de la patología de la EA y los cuerpos de Lewy corticales en la DC Lewy, aunque en esta última la afectación del hipocampo es menos grave, y la afectación del cíngulo anterior y de otras regiones paralímbicas es mayor. A diferencia de la EA, en la que los ONF se relacionan firmemente con la gravedad de la demencia, la densidad de cuerpos de Lewy neocorticales no se ha asociado constantemente con déficits intelectuales en la DC Lewy, aunque la densidad de neuritas con cuerpos de Lewy puede tener esta relación. Las mutaciones de glucocerebrosidasa también constituyen un factor de riesgo de trastornos con cuerpos de Lewy (Goker-Alpan et al, 2006), quizás causando una interferencia con el metabolismo o el aclaramiento de sinucleína.

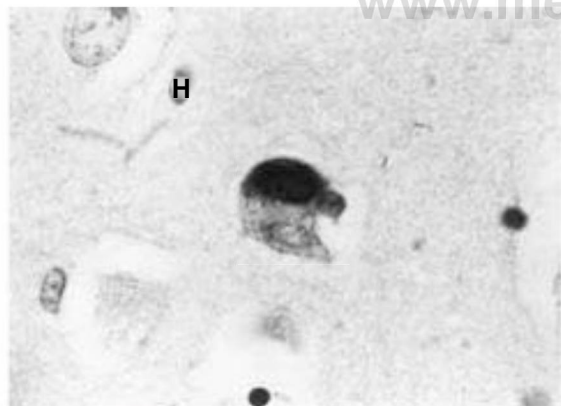


FIGURA 70.9 Fotomicrografía que muestra un cuerpo de Lewy en la corteza insular. (Inmunohistoquímica de α -sinucleína, X900.) (Anticuerpo por cortesía del Profesor B. H. Anderton; imagen por cortesía del Dr. T. Revesz.)

Tratamiento farmacológico

Inhibidores de la acetilcolinesterasa

Las observaciones clínicas preliminares llevaron a considerar que los pacientes con DC Lewy podían responder generalmente mejor al tratamiento con IACHe que los pacientes con EA. Los pacientes con DC Lewy presentan un déficit colinérgico neocortical mayor que los pa-

cientes con EA en la autopsia, aunque clásicamente tienen menos ONF y quizás una pérdida neuronal inferior. El grado proporcionalmente mayor de patología funcional neuroquímica a estructural en la DC Lewy puede proporcionar un sustrato terapéutico generalmente más favorable al tratamiento colinérgico. Los estudios de casos y los estudios abiertos de DC Lewy indicaron que los síntomas principales de alucinaciones y fluctuaciones del estado mental podían responder al tratamiento con IACHe. El único estudio controlado de tratamiento de algún tipo en la DC Lewy publicado hasta la fecha, un estudio multicéntrico de rivastigmina, no mostró un empeoramiento global de la función motora en 59 sujetos tratados (McKeith et al, 2000). Durante un período de tratamiento de 20 semanas, los sujetos tratados con rivastigmina (6-12 mg al día) mostraron diferencias estadísticamente significativas respecto al placebo en la puntuación total del NPI y la medida derivada de 4 ítems (grupo de cuerpos de Lewy) formado por subpuntuaciones de delirios, alucinaciones, apatía y depresión. Los sujetos tratados con rivastigmina también tendieron a funcionar mejor en las tareas cognitivas programadas que exigían atención. En un estudio multicéntrico controlado con placebo más reciente de rivastigmina en EPD se observó un efecto positivo del tratamiento en los dominios cognitivo, neuropsiquiátrico (especialmente, en las alucinaciones) y funcionales, sin exacerbación significativa de los signos motores parkinsonianos (Emre et al, 2004). Los resultados de este estudio llevaron a la aprobación formal de la rivastigmina para el tratamiento de la EPD en el 2006 por la FDA.

Antipsicóticos

No se aconseja utilizar antipsicóticos típicos (p. ej., haloperidol) para la DC Lewy, porque se ha descrito un síndrome de disfunción grave motora, cognitiva y autónoma en más del 50% de los sujetos expuestos. El síndrome de mayor sensibilidad a los neurolepticos aumenta el riesgo de mortalidad, y puede originar un trastorno clínico rápido e inexorable. Aunque se ha descrito sensibilidad a los neurolepticos con los antipsicóticos atípicos, se piensa que el riesgo relativo es significativamente inferior, aunque faltan estudios comparativos.

La quetiapina es un antipsicótico atípico más nuevo, con un posible beneficio para tratar la psicosis de los síndromes parkinsonianos. Un ensayo abierto de 12 semanas de quetiapina en 151 sujetos con EP y otros trastornos psicóticos seniles mostró una mejoría significativa de la carga global de síntomas neuropsiquiátricos y de las escalas de evaluación de la gravedad global de la enfermedad, con una dosis media de 100 mg al día (McManus et al, 1999). Los efectos adversos descritos con mayor frecuencia fueron somnolencia, mareo e hipotensión postural, y se produjeron efectos adversos extrapiramidales en sólo el 6% de los sujetos. El intervalo de dosis de quetiapina varía enormemente, de 12,5 a 400 mg/día, según las diferencias individuales de sensibilidad y tolerancia, siendo la sedación excesiva el efecto colateral limitante de la dosis más habitual.

La clozapina también puede ser útil para un tratamiento eficaz de la psicosis refractaria de la EP; sin embargo, la necesidad de realizar un control sanguíneo periódico por el riesgo de agranulocitosis prohíbe su utilización como fármaco de primera línea. El aripiprazol y la ziprasidona son antipsicóticos atípicos más nuevos que se asocian con un riesgo relativamente bajo de exacerbar la disfunción motora parkinsoniana, pero se dispone de pocos o ningún dato para apoyar su uso en la DC Lewy o la EPD.

El empleo de antipsicóticos en la DC Lewy o la EPD debe abordarse con precaución. Los datos muestran una eficacia limitada y un riesgo aumentado de mortalidad en la demencia, asociado con el uso

de tres de los nuevos antipsicóticos, la risperidona, olanzapina y quetiapina, en el tratamiento de la agitación de la EA (Schneider et al, 2006), que actualmente ha dado lugar a una advertencia de seguridad enmarcada en negro en los prospectos de varios de estos fármacos. Como se ha observado previamente, los antipsicóticos «típicos» antiguos, como el haloperidol, también tienen algunos de estos riesgos de mortalidad (Schneeweiss et al, 2007). Algunos médicos defienden el uso de los IChE como fármacos de primera línea para el tratamiento de la psicosis en la DC Lewy, pero se carece de datos que lo apoyen, aunque se utilizan extensamente para controlar los síntomas cognitivos de la DC Lewy (y la EP).

Tratamiento dopaminérgico

Si bien la respuesta positiva a L-dopa es un dato destacable de la EP, los primeros informes de pacientes con DC Lewy que no respondían al tratamiento con L-dopa fueron probablemente debidos en parte al empleo de dosis inadecuadas. El miedo a exacerbar los síntomas neuropsiquiátricos en la EP o la DC Lewy ha motivado que los médicos actuaran con precaución al emplear dosis más altas. Los estudios que examinan la respuesta de los signos motores parkinsonianos en la DC Lewy a la L-dopa sugieren una proporción significativa de respondedores. En vista de la prevalencia de DC Lewy y la discapacidad funcional motora asociada es necesario realizar estudios controlados con L-dopa para tratar las manifestaciones motoras parkinsonianas de la DC Lewy. Prácticamente, no se dispone de datos sobre el uso de agonistas dopaminérgicos como el pramipexol, el ropirinol, la bromocriptina o la pergolida en la DC Lewy. Aunque los dos primeros fármacos se utilizan habitualmente como tratamiento inicial de la EP, se ha descrito somnolencia y ataques de sueño como efectos adversos, lo cual puede complicar los síntomas de la DC Lewy, que incluyen niveles variables de alerta. En ausencia de datos que evalúen su uso en la DC Lewy, probablemente es preferible iniciar el tratamiento, si está indicado, con carbidopa/L-dopa en dosis de 12,5/50 dos veces al día, con un ajuste gradual de las dosis si se tolera, o hasta alcanzar una respuesta clínica terapéutica. La selegilina puede tener beneficios sintomáticos en la DC Lewy, pero su riesgo relativo de exacerbar la psicosis en proporción a sus efectos moderados sobre la disfunción motora hace que su empleo en la DC Lewy sea menos prudente. La entacapona, un inhibidor de la COMT (catecol-O-metiltransferasa), se utiliza exclusivamente junto con la L-dopa. La amantadina, un antagonista del NMDA (W-metil-D-aspartato) con propiedades anticolinérgicas, debe utilizarse con precaución o no utilizarse, y los anticolinérgicos, como la benztropina y el trihexifenidilo, deben evitarse. La memantina, un congénere de la amantadina, se usó inicialmente

para tratar la disfunción motora del parkinsonismo en Europa antes de su aprobación como fármaco antidemencia. Los datos empíricos sobre su uso en la DC Lewy o la EP son limitados.

Dos fármacos habitualmente utilizados de forma empírica para tratar la incontinencia urinaria son la oxibutina y la tolterodina. Debido a que ambos son anticolinérgicos, aunque periféricamente selectivos, su uso en la DC Lewy (y otros síndromes de demencia parkinsoniana) debe reservarse para los casos en los que los beneficios del tratamiento compensen la carga del no tratamiento y el potencial de efectos adversos cognitivos. Las medicaciones más nuevas para la incontinencia que actúan a través de diferentes sistemas de neurotransmisores pueden ser eficaces para el tratamiento de la incontinencia asociada con la DC Lewy y la EP.

PARÁLISIS SUPRANUCLEAR PROGRESIVA

La PSP (síndrome de Steele-Richardson-Olszewski) se distingue clínicamente de la EP por la ausencia de temblor de reposo, mayor rigidez axial (cuello y tronco) que de los miembros, dificultades más graves para hablar y deglutir por la parálisis supranuclear, un mayor grado de alteración de la marcha y del equilibrio y limitación de la mirada voluntaria hacia abajo (parálisis de la mirada «supranuclear»). Los cálculos de prevalencia de la PSP según estudios de la comunidad son de hasta 6,4 por 100.000 y los estudios clínicopatológicos con frecuencia la encuentran diagnosticada erróneamente como EP. Se han propuesto criterios clínicos estandarizados para el diagnóstico de la PSP a partir de los síntomas en casos demostrados patológicamente (Tabla 70.13). En una muestra clínica independiente con diagnóstico confirmado en la autopsia se ha demostrado la alta sensibilidad y especificidad de estos criterios (López et al, 1999).

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son inestabilidad postural y caídas tempranas, parálisis supranuclear vertical con paresia de la mirada hacia abajo y parkinsonismo simétrico acinético-rígido. Son menos frecuentes la mioclonía, el temblor de reposo y los signos de la vía piramidal. Posteriormente, aparecen síntomas cognitivos que reflejan la disfunción del lóbulo frontal y una demencia subcortical. La mayoría de pacientes, pero no todos, desarrollan una demencia clínicamente significativa. Son concomitantes neuropsiquiátricos de la PSP la apatía, disforia y ansiedad. Existen la risa y el llanto patológicos (afectación pseudobulbar), que deben distinguirse de un trastorno afectivo primario.

Criterios clínicos de parálisis supranuclear progresiva (PSP) del National Institute of Neurological Disorders and Stroke

PSP probable	a. Trastorno gradualmente progresivo b. Inicio a los 40 años o más c. Oftalmoparesia de la mirada vertical (ascendente o descendente) e inestabilidad postural marcada y caídas en el primer año de inicio de los síntomas
PSP posible	a. y b. como arriba Oftalmoparesia supranuclear vertical o sacudidas verticales lentas, <i>más</i> inestabilidad destacada con caídas en el año siguiente al inicio de los síntomas

Adaptado de: Litvan, I., Agid, Y., Caine, D., et al. 1996, «Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): Report of the NINDS-SPSP International Workshop», *Neurology*, vol. 44, págs. 1-9.

Características patológicas

El rasgo distintivo histopatológico de la PSP son los ONF globulosos, formados por agregados de proteína 4R tau, que se acumulan en la corteza prefrontal y en diversas regiones subcorticales, principalmente en el globo pálido, la sustancia negra y el núcleo subtalámico (Sergeant et al, 1999). También se producen ovillos en las células gliales, reactivos a tau; la gliosis reactiva y la pérdida neuronal son características variables. En la RM puede evidenciarse una atrofia macroscópica del tegmento mesencefálico (Oba et al, 2005), aunque la atrofia cortical es un signo excluyente, más característico de la DCB, entre estos trastornos.

Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico sintomático de la PSP ha tenido un éxito muy limitado. Aunque se han observado beneficios ocasionales, moderados y transitorios de la función motora con L-dopa y otros agonistas dopaminérgicos, los efectos adversos (es decir, hipotensión ortostática, psicosis) con frecuencia pesan más que los beneficios. Se han descrito observaciones similares con el IACHÉ donepezilo; en un

estudio doble ciego, controlado con placebo, en 12 pacientes con PSP, la mejoría moderada en las puntuaciones de las pruebas de memoria se compensó con el deterioro en la movilidad funcional (Litvan et al, 2001). La depresión, la ansiedad y la afectación pseudobulbar pueden responder a los ISRS, que generalmente son bien tolerados.

DEGENERACIÓN CORTICOBASAL

El trastorno actualmente conocido como DCB fue descrito inicialmente por Rebeiz et al en la década de 1960 como «degeneración corticodentatonegra con acromasia neuronal». La DCB es un síndrome de demencia parkinsoniana relativamente infrecuente, pero inconfundible, caracterizado por signos unilaterales o asimétricos de rigidez parkinsoniana, mioclonía y apraxia, asociados con frecuencia con déficits corticales superiores circunscritos. Se produce dispraxia de los miembros en la mayoría de los pacientes, y muchos también muestran fenómenos de mano extraña. Durante la evolución, prácticamente todos los pacientes desarrollan signos parkinsonianos unilaterales o un trastorno de la marcha. En una amplia serie de casos multicéntrica de 147 pacientes, se produjo demencia

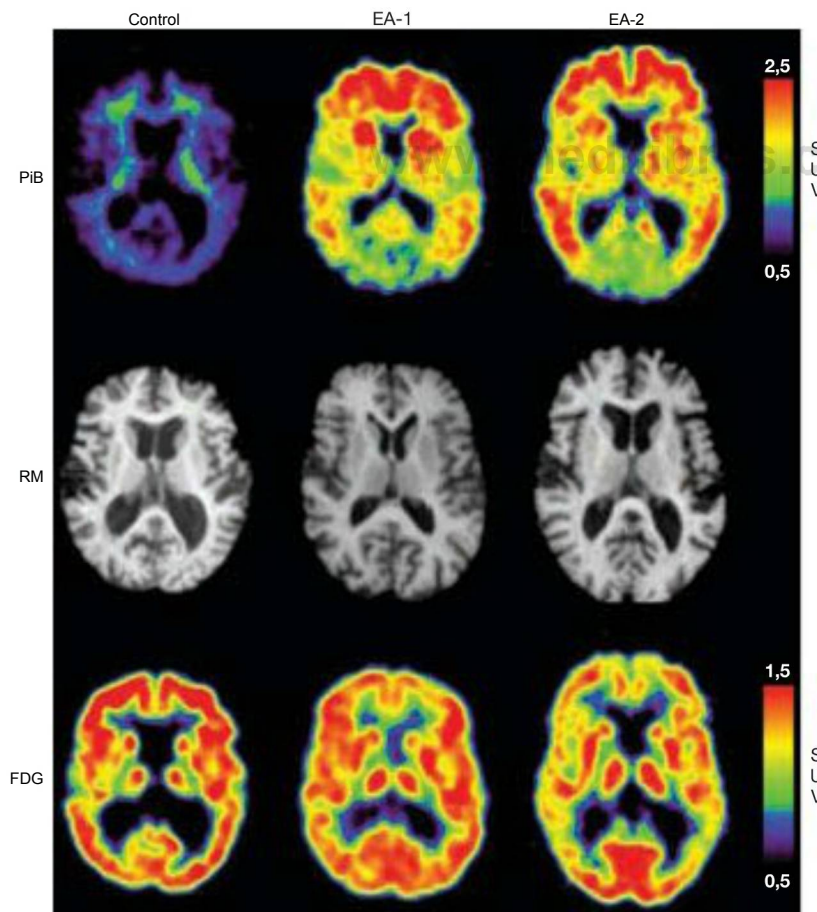


FIGURA 70.1.0 Imágenes

estructurales, funcionales y de amiloide del cerebro en la enfermedad de Alzheimer (EA). Las columnas representan sujetos Individuales. La primera columna consta de imágenes de PiB-PET, RM y FDG-PET de un sujeto de control normal de 71 años (puntuación de MMSE = 30). No se observa retención de PiB, y los hallazgos de RM y FDG-PET son normales. La columna central (EA-1) contiene imágenes de un hombre de 68 años con EA leve (puntuación de MMSE = 26). La retención de PiB es marcada, y la RM y FDG-PET son normales. La tercera columna (EA-2) muestra imágenes de un hombre de 69 años, más afectado, con EA (puntuación de MMSE = 21). Los hallazgos incluyen retención significativa de PiB, aspecto anodino de la RM y déficits característicos del metabolismo de la glucosa de la EA en la FDG-PET. Todos los valores de PET se corrigen para la atrofia. Las *barras de escalas* indican valores estandarizados de captación (SUV) de FDG y PiB. Obsérvese que el rango dinámico de PiB es dos veces superior al de FDG. FDG-PET: tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa. MMSE: Mini-Mental State Examination; RM: resonancia magnética; PiB-PET: tomografía por emisión de positrones con compuesto B de Pittsburgh. (Cortésia de University of Pittsburgh Amyloid Imaging Group.)

en el 25% de los sujetos, y la mayoría (93%) mostraron ciertos signos de disfunción cortical superior (p. ej., pérdida sensitiva cortical, agnosia, disfunción ejecutiva) durante el curso de la enfermedad (Kompoliti et al, 1998).

Los signos patológicos característicos de la DCB son gliosis y neuronas grandes, acromáticas («acromasia neuronal») distribuidas asimétricamente en áreas corticales discretas (frontal o parietal) y en las regiones subcorticales afectadas en la PSP. Puede evidenciarse atrofia cortical focal unilateral o asimétrica en los estudios de imagen estructurales (Boxer et al, 2006) o funcionales (Fig. 70.10). Se han observado similitudes patológicas macroscópicas entre DCB, PSP y DFT, y se ha demostrado un polimorfismo específico de tau que relaciona la PSP con la DCB (Houlden et al, 2001).

El tratamiento farmacológico de los signos motores parkinsonianos de la DCB ha demostrado una tasa moderada de respuesta a L-dopa, y alrededor del 25% de los sujetos tratados han mostrado cierto beneficio (Kompoliti et al, 1998). El clonazepam puede ser útil en el tratamiento de la mioclonía y la distonía en algunos pacientes. La experiencia clínica limitada del tratamiento con IACHe en la DCB ha sido generalmente poco gratificante.

ATROFIA MULTISISTÉMICA

La AMS hace referencia a un trastorno degenerativo parkinsoniano con manifestaciones variables, como disfunción autónoma, cerebelosa y de la vía piramidal. Se calcula que la prevalencia de AMS es de 4,4 por 100.000, ligeramente menos frecuente que la PSP (Schrage et al, 1999). Se han identificado tres variantes clínicas de AMS: 1) la *degeneración nigroestriada* (DNE); 2) el *síndrome de Shy-Drager* (SSD), y 3) la *atrofia olivopontocerebelosa* (AOPC). Todas comparten un sustrato patológico común (aunque controvertido) de inclusiones citoplásmicas gliales con α -sinucleína, que se distribuyen de forma variable por la corteza, regiones subcorticales, cerebelo, médula espinal y ganglios de las raíces dorsales. Los nuevos criterios diagnósticos de consenso para la AMS (Gilman et al, 1999) han propuesto dos tipos principales, basados en la característica clínica predominante: 1) AMS-parkinsoniana (AMS-P), y 2) AMS-cerebelosa (AMS-C). Sin embargo, es importante destacar que la mayoría de casos de AMS tiene cierto grado de parkinsonismo y disfunción autónoma, y casi la mitad tendrá una disfunción cerebelosa o de la vía piramidal. En consecuencia, los casos previamente descritos de degeneración nigroestriada y síndrome de Shy-Drager se clasifican actualmente como AMS-P, y la AOPC se comporta como la AMS-C. En la AMS-P, la pérdida neuronal suele ser grave en el putamen y la sustancia negra, en comparación con la EP, y el trastorno generalmente se diferencia clínicamente por la ausencia de temblor en reposo, una disfunción autónoma más grave y signos de afectación de vía piramidal (p. ej., espasticidad, presencia del signo de Babinski). Una respuesta atenuada de la liberación de hormona de crecimiento a la provocación con arginina muestra resultados prometedores para distinguir entre AMS-P y EP idiopática.

La función cognitiva en la AMS-P está relativamente conservada, aunque se observan déficits ejecutivos característicos en las pruebas neuropsicológicas formales. Los pacientes con AMS-P inicialmente pueden responder a la L-dopa hasta cierto grado, pero el beneficio suele durar poco y el tratamiento en muchos casos no es bien tolerado. La AMS se acompaña también de un trastorno de conducta del sueño REM, igual que la EP y la DC Lewy, lo cual sugiere que este trastorno puede ser una manifestación común de las sinucleinopatías.

También se encuentran manifestaciones disautónomas al inicio de la enfermedad, como hipotensión ortostática, impotencia, problemas urinarios, estreñimiento e hiperhidrosis. La hipotensión ortostática puede ser especialmente discapacitante, y puede exacerbarse con la L-dopa y otros dopaminérgicos. La fludrocortisona y la midodrina con frecuencia constituyen una medida del alivio sintomático.

La AMS-C (antes AOPC esporádica) se caracteriza principalmente por disartria y ataxia, junto con una atrofia pontocerebelosa destacada en la RM cerebral. Los signos motores parkinsonianos y la disfunción autónoma se encuentran en grado variable. También pueden producirse movimientos oculares sacádicos y parálisis de la mirada vertical. La AMS-C, igual que la AMS-P, se ha descrito sólo como un trastorno esporádico; no se han encontrado casos familiares. Esto contrasta con las formas hereditarias de AOPC, que son patológicamente diferentes y forman una clase de ataxias espinocerebelosas basadas en secuencias repetidas de trinucleótidos. Más allá de la presencia de múltiples familiares afectados en esta última, los signos clínicos característicos de las formas hereditarias de AOPC pueden incluir atrofia óptica concomitante, degeneración retiniana, signos neuropáticos o paraparesia espástica.

PARKINSONISMO FARMACOLÓGICO

Entre los pocos trastornos o patologías asociados al parkinsonismo y a la demencia que por el momento son fácilmente reversibles, la más habitual y con diferencia es la reacción tóxica a los fármacos. En dos estudios realizados en el Reino Unido se identificó un 51% de los pacientes (48 de 98) en una muestra clínica y un 18% de una muestra basada en la comunidad con parkinsonismo farmacológico diagnosticado erróneamente como EP. Una incidencia relativamente más alta de parkinsonismo farmacológico años atrás puede haber sido consecuencia del amplio uso de neurolepticos de alta potencia (antagonistas del receptor D_2), como el haloperidol. La reciente aparición de antipsicóticos atípicos ha sustituido en gran parte a los neurolepticos en el tratamiento de la psicosis y la agitación en la demencia, basándose en sus perfiles más favorables de efectos adversos. Aunque el parkinsonismo farmacológico es menos frecuente con los antipsicóticos más nuevos, el riesgo todavía existe, especialmente con dosis más altas. Otros fármacos que pueden inducir parkinsonismo son los antieméticos (p. ej., la metoclopramida y la prometazina), los antiépilépticos (p. ej., el ácido valproico) y el litio.

Las manifestaciones clínicas del parkinsonismo farmacológico pueden incluir los cuatro signos fundamentales de la EP idiopática, como temblor de reposo, bradicinesia, rigidez y pérdida de reflejos posturales. Aunque la afectación simétrica de los miembros es una característica común que puede ayudar a diferenciar el parkinsonismo farmacológico de la EP idiopática, en una serie de casos se hallaron resultados asimétricos en el 30% de los sujetos con parkinsonismo farmacológico. Los síntomas y signos pueden persistir de semanas a meses una vez retirado el fármaco desencadenante. El parkinsonismo residual que se extiende más allá de este período de tiempo probablemente no es atribuible a la toxicidad farmacológica, y puede reflejar el desenmascaramiento de un trastorno parkinsoniano latente o preclínico.

PARKINSONISMO VASCULAR Y DEMENCIA

El parkinsonismo multiinfarto o vascular es un síndrome heterogéneo asociado con múltiples infartos subcorticales y/o leucoaraiosis

subcortical difusa (enfermedad de Binswanger o demencia vascular isquémica subcortical). Junto con la enfermedad de Binswanger, puede producirse una demencia subcortical y alteración de la marcha, caracterizada por apraxia y parkinsonismo de la parte inferior del cuerpo. Los signos motores parkinsonianos pueden responder a la L-dopa y a la amantadina en algunos casos.

La investigación en esta área es limitada por la falta de criterios diagnósticos estandarizados. Se han propuesto directrices clínicas para el parkinsonismo vascular (Tabla 70.14). Igual que para la demencia vascular, el diagnóstico de parkinsonismo vascular depende de la correlación entre los signos y síntomas clínicos con las pruebas históricas y de neuroimagen de enfermedad vascular cerebral. También se han descrito síndromes parkinsonianos con manifestaciones de PSP en el contexto de infartos subcorticales múltiples.

TABLA 70.14

Criterios provisionales de parkinsonismo vascular

- Inicio agudo o subagudo con acinesia y rigidez de evolución gradual
- Presencia de factores de riesgo de enfermedad cerebrovascular
- Dos o más infartos en los núcleos basales o lesiones más extensas de la sustancia blanca subcortical evidenciadas en la neuroimagen

HIDROCEFALIA DE PRESIÓN NORMAL

La hidrocefalia de presión normal (HPN) incluye la tríada clínica de demencia subcortical, incontinencia urinaria y marcha apráxica o «magnética», pero puede presentarse como un síndrome de demencia parkinsoniana más generalizada. Por tanto, la HPN puede diagnosticarse erróneamente en las fases iniciales de un trastorno de demencia parkinsoniana degenerativa. En una serie de casos de

65 pacientes con HPN, el 68% presentaba uno o más signos parkinsonianos, como bradicinesia, rigidez y temblores en los miembros. En cinco sujetos con HPN y parkinsonismo se observó una mejoría significativa de los signos motores, especialmente temblor de reposo y rigidez, después de una derivación ventriculoperitoneal. La rigidez mejoró después de la colocación de la derivación hasta un grado variable en 20 a 25 sujetos con HPN.

La HPN se diagnostica principalmente por el cuadro clínico, y la imagen cerebral estructural clásicamente muestra dilatación ventricular desproporcionada al grado de atrofia cortical (Fig. 70.11). Es útil realizar una punción lumbar («tap test») con pruebas cognitivas y motoras antes y después de la misma para evaluar la respuesta potencial a la derivación. Una historia corta de síntomas se asocia con una mejor respuesta a la derivación, y la mejoría es mayor clásicamente en la alteración de la marcha (v. «Otras demencias», más adelante en este capítulo).

Trastornos parkinsonianos metabólicos

Enfermedad de Wilson

La enfermedad de Wilson (EW) o degeneración hepatolenticular es un trastorno sistémico autosómico recesivo del metabolismo del cobre. Aunque una etiología relativamente infrecuente de demencia y parkinsonismo, es una causa para la que se dispone de biomarcadores diagnósticos periféricos y tratamiento que revierte la enfermedad. Aproximadamente, el 40-50% de los individuos con EW presentan signos neurológicos en la segunda o tercera décadas de la vida, y son más frecuentes los signos de parkinsonismo (temblor, distonía y rigidez) y los signos cerebelosos (disartria, torpeza y marcha inestable). Pueden existir temblores de los miembros de todo tipo, como temblor proximal, irregular, «de aleteo de ave» y distonía facial que con frecuencia produce una risa sardónica. Las alteraciones motoras suelen ir acompañadas de trastornos cognitivos y de diversas alteraciones neuropsiquiátricas (ansiedad, depresión, impulsividad, desinhibición y delirios paranoides).

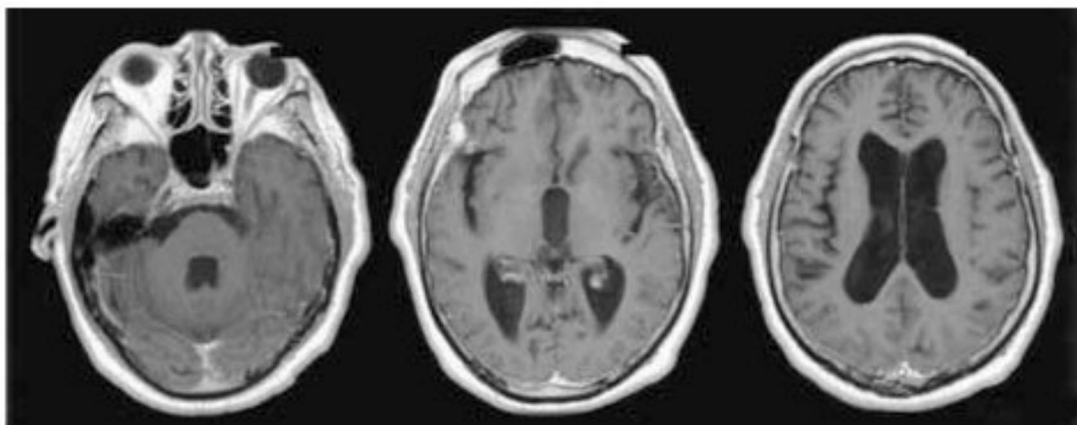


FIGURA 70.11 Hidrocefalia de presión normal (HPN). Tres imágenes de resonancia magnética axial potenciadas en T1 que muestran una dilatación moderada de los ventrículos lateral, tercero y cuarto, respectivamente, indicativa de hidrocefalia comunicante en un paciente con demencia, incontinencia y alteración de la marcha. (Cortesía de la Dra. C. Meltzer.)

Prácticamente en todos los casos de EW con signos neurológicos se encuentran anillos de Kayser-Fleischer formados por gránulos que contienen cobre en la periferia de la córnea y se visualizan bien al explorar con lámpara de hendidura. Suelen encontrarse alteraciones en la RM en las imágenes potenciadas en T2: hiperintensidades de la señal bilaterales, simétricas en los núcleos basales, mesencéfalo, protuberancia y tálamo. El defecto genético de la EW produce niveles notablemente disminuidos de ceruloplasmina, la proteína plasmática transportadora del cobre. Aunque esta proteína puede medirse en el suero, la demostración de una excreción elevada de cobre en orina de 24 horas es una prueba más fiable y definitiva de EW sintomática. Los tratamientos estándar para minimizar los efectos neurotóxicos del cobre sistémico excesivo incluyen restricción dietética y D-penicilamina.

Síndrome de Hallervorden-Spatz: neurodegeneración con acumulación cerebral de hierro

La enfermedad o síndrome de Hallervorden-Spatz (HS) (neurodegeneración con acumulación cerebral de hierro [NACH]) se describió inicialmente en 1922 como una demencia y parkinsonismo de inicio infantil, asociado con despigmentación de color marrón oxidado del globo pálido medio y de la parte reticulada de la sustancia negra en la autopsia, heredada de forma autosómica recesiva. Más allá de esta forma clásica de HS, bajo el título de HS se han incluido varios *síndromes* asociados con depósitos de hierro y distrofia neuroaxonal en los núcleos basales, que se manifiestan con demencia, distonía y parkinsonismo, habitualmente de inicio más tardío. Prácticamente, todos los pacientes con una enfermedad de HS clásica y aproximadamente del 33 al 50% de los que tienen una distrofia neuroaxonal de inicio más tardío, o síndrome HS, tienen una mutación en el gen que codifica la pantotenato cinasa 2 (PANK2) localizado en 20p13 (Hayflick et al, 2003). En comparación con las personas afectadas por el síndrome de inicio más tardío que no tenían la mutación PANK2, los pacientes con el síndrome de inicio más tardío y una mutación en el locus PANK2 tuvieron alteraciones del habla y psiquiátricas más graves. Todas las personas con una mutación PANK2, asociada con la HS clásica de inicio precoz o con un síndrome de HS de inicio más tardío, mostraron un hallazgo común del signo «ojo de tigre» (hiperintensidad central rodeada de un área de hipointensidad) en el globo pálido en la RM potenciada en T2.

Calcificación idiopática de los núcleos basales

La calcificación idiopática de los núcleos basales (enfermedad de Fahr) es un trastorno familiar infrecuente de demencia y parkinsonismo, asociado con calcificación extensa de los núcleos basales y otras estructuras subcorticales. Se ha descrito una herencia autosómica dominante o recesiva, y puede iniciarse en la infancia o en la vida adulta. Los casos de adultos de inicio más joven pueden presentar psicosis esquizofreniforme, mientras que la demencia con parkinsonismo o coreoatetosis es más característica de los casos con inicio de los signos y síntomas en la mediana edad. Las manifestaciones clínicas clásicas son síndrome de demencia subcortical, alteración del estado de ánimo y parkinsonismo acinético/rígido. La TC craneal muestra calcificaciones extensas, normalmente bilaterales y simétricas, en los núcleos basales, el tálamo y el cerebelo. Son consideraciones importantes en el diagnóstico diferencial el hiperparatiroidismo y el pseudohiperparatiroidismo al evaluar las causas tratables de calcificaciones

subcorticales difusas. Es habitual encontrar un grado leve de calcificación de los núcleos basales en los ancianos, que puede asociarse con signos extrapiramidales leves.

DETERIORO COGNITIVO VASCULAR

Historia y antecedentes

«Demencia apopléjica» fue el término utilizado cuando los pacientes presentaban hemorragia, reblandecimiento o tumores cerebrales que producían un cambio súbito de la cognición, que podía ser progresivo e incurable. A principios de la década de 1900 se aceptó ampliamente que la aterosclerosis podía originar una estenosis gradual de los vasos cerebrales, produciendo lesiones parenquimatosas que daban lugar a demencia. Sin embargo, no estaba clara la distinción entre otras demencias y la demencia vascular (DVA), ni tampoco se estableció firmemente la asociación entre ictus clínicos y cambio cognitivo. El término «endurecimiento de las arterias» se aplicó a diversos tipos diferentes de síndromes de demencia, incluso cuando los pacientes tenían déficits cognitivos gradualmente progresivos no asociados con enfermedad vascular cerebral (p. ej., EA). Los conceptos modernos de la DVA empezaron a evolucionar hacia finales de la década de 1960, con las observaciones de C. Miller Fisher, quien introdujo el concepto de que múltiples infartos corticales y subcorticales pueden causar demencia, y cuando en estudios del Reino Unido se observó en pacientes con demencia y pocos o ningún cambio patológico específico de EA; se observó una relación entre el volumen de tejido perdido por los infartos y el grado de deterioro cognitivo global. Hachinski posteriormente introdujo el término *demencia multiinfarto* (DMI). Los signos diagnósticos de la DMI incluían una historia de ictus clínicos con signos y síntomas neurológicos focales y deterioro cognitivo gradual. Esta denominación se utilizó después extensamente como diagnóstico para todos los pacientes en quienes la demencia se desarrollaba después de un ictus. La introducción de técnicas de neuroimagen modernas ha mostrado que los pacientes pueden presentar DVA después de una lesión isquémica única o después de múltiples lesiones o sin infartos claros, pero con una lesión isquémica difusa de la sustancia blanca. La aparición de la TC y la RM también mostró la amplia variedad de lesiones corticales y subcorticales que podían asociarse con la demencia (Fig. 70.12).

Se han propuesto criterios de DVA, y siguen evolucionando a medida que se amplían nuestros conocimientos de la enfermedad vascular cerebral y sus efectos en la cognición. Se ha propuesto el término *deterioro cognitivo vascular* como descripción que refleja la participación de la enfermedad vascular cerebral en la pérdida cognitiva, e incluye una amplia variedad de alteraciones patológicas (Tabla 70.15; O'Brien et al, 2003). Este concepto de enfermedad vascular como moduladora de la función cognitiva, disminuyendo el umbral de manifestaciones clínicas del deterioro cognitivo, es útil para evaluar las contribuciones relativas de la enfermedad vascular cerebral en otras comorbilidades (especialmente, en las etapas avanzadas de la vida) que pueden producir demencia, como la EA (Chui, 2000). En efecto, es probable que exista una enfermedad vascular cerebral en muchos casos de EA, y que pueda disminuir la carga patológica de la EA necesaria para manifestar síntomas clínicos. Por tanto, los síndromes de demencia causados únicamente por una enfermedad vascular cerebral son heterogéneos, como los tipos de enfermedad vascular cerebral que pueden producir una lesión cerebral estructural y posterior deterioro cognitivo y demencia (v. Tabla 70.15). Se están preparando



FIGURA 70.1 2 Arriba: Tomografía computarizada de un hombre de 77 años, con demencia subcortical moderadamente grave. Se visualizan diversos infartos lacunares en los núcleos basales y la cápsula interna (imágenes *izquierda* y *central*). En las imágenes *central* y *derecha* se observa un infarto hemorrágico occipital derecho. La imagen *derecha* también muestra una baja atenuación de la sustancia blanca periventricular. **Centro:** Resonancia magnética de un hombre de 57 años de edad con demencia grave de tipo subcortical. Las imágenes *izquierda* y *central* potenciadas en T2 muestran una señal de alta intensidad de la sustancia blanca periventricular. En la imagen *derecha* (potenciada en T1) se observan varias lesiones pequeñas de baja señal bilaterales en el tálamo. **Debajo:** Tomografía computarizada de una mujer de 71 años, con demencia cortical moderadamente grave. Se observan infartos corticales bilaterales en las distribuciones de la arteria cerebral media y posterior. En la imagen *central* se observa un infarto lacunar cerca del asta frontal izquierda, y la región de la cápsula externa izquierda es hipodensa.

TABLA 70.15

Tipos y posibles causas de deterioro cognitivo vascular

- Demencia postictus (biopatología heterogénea)
- Demencias vasculares
 - Demencia por infarto cortical (demencia multiinfarto)
 - Demencia vascular isquémica subcortical (enfermedad de Binswanger y estado lacunar)
 - Demencia por infarto estratégico
 - Demencia por hipoperfusión
 - Demencia producida por hemorragia intracerebral
 - Demencia por arteriopatías específicas
- Demencia mixta (demencia vascular y enfermedad de Alzheimer)
- Deterioro cognitivo leve vascular (no cumple los criterios formales de demencia)

pautas de consenso para la evaluación clínica y neuropatológica de la demencia vascular (Hachinski et al, 2006). Estas pautas mejorarán los conocimientos fundamentales de la demencia vascular.

Epidemiología

Es difícil determinar la prevalencia real de la DVa a partir de estudios transversales, porque algunos pacientes tienen demencia de causas diferentes al ictus (p. ej., EA). Sin embargo, en un estudio, aproximadamente el 25-30% de los pacientes ingresados por ictus agudos presentaban demencia 3 meses después del acontecimiento. Después del ictus, existían cambios focales que acompañaban a los cambios cognitivos y conductuales; el 70% tenía hemiparesia, se observó alteración de la marcha en el 80%, y más del 30% tenía incontinencia urinaria. Por tanto, la mayoría de estos pacientes eran como pacientes con ictus y si se observase más de una lesión en los estudios de neuroimagen, la combinación de signos focales y demencia llevaría al

Modificado con permiso de: O'Brien, J. H., Erkinjuntti, T., Reisberg, B., et al. 2003, «Vascular cognitive impairment», *Lancet Neurology*, vol. 2, págs. 89-98.

diagnóstico de DMI. Las actividades de la vida diaria estaban significativamente más alteradas en los pacientes con demencia que en los pacientes sin ella que habían tenido un ictus. Hay que destacar que un tercio de estos pacientes ya había tenido problemas de memoria antes del ictus; en estos pacientes, probablemente la enfermedad degenerativa primaria y la enfermedad vascular estaban combinadas. En los dos tercios restantes, la cognición se hallaba intacta antes del ictus.

Los estudios epidemiológicos han hallado que la prevalencia de DVa oscila entre el 3 y el 21%, y parece ser más frecuente en las cohortes asiáticas. De casos de series de autopsias de demencia tardía, el 15-20% tenían DVa, pero estas series probablemente no son representativas de la población general. Son factores asociados al desarrollo de DVa ictus previos, ictus del hemisferio izquierdo, infarto del territorio de la arteria cerebral anterior y posterior frente a otros territorios vasculares, aterosclerosis de grandes arterias, edad avanzada y bajo nivel educativo (Desmond et al, 2000). La DVa aumenta el riesgo de muerte en los 5 años siguientes al diagnóstico; la enfermedad cardiovascular y vascular periférica son acompañantes frecuentes de la enfermedad vascular cerebral, y también aumentan la mortalidad.

No todos los pacientes con déficits cognitivos después de un episodio isquémico agudo tendrán DVa. Debido a que los déficits cognitivos postictus pueden mejorar en semanas, no debe considerarse el diagnóstico de DVa hasta por lo menos 3 meses después del ictus inicial. El déficit cognitivo identificado con mayor frecuencia después de un ictus es la afasia. Sin embargo, puede ser problemático diagnosticar un síndrome de demencia en el contexto de una alteración del lenguaje inducida por un ictus: 1) los pacientes afásicos tienen problemas para entender cómo deben completar pruebas neuropsicológicas simples que evalúan las alteraciones en otras áreas cognitivas (p. ej., memoria); 2) diferentes tipos de afasia presentan problemas conductuales y psiquiátricos que, por sí mismos, pueden alterar significativamente las actividades diarias de los sujetos (v. más adelante en este capítulo), y 3) la presencia de afasia no significa necesariamente que el paciente tenga una DVa, aunque una alteración grave del lenguaje puede perturbar significativamente las actividades diarias instrumentales del sujeto. En algunos pacientes, se aplica la definición formal de demencia: déficit en dos áreas cognitivas (p. ej., memoria, función del lenguaje, función ejecutiva, función visuoespacial). Sin embargo, en general el término *demencia vascular* ha pasado a significar algo más que sólo las secuencias bien conocidas de infartos en regiones arteriales específicas (p. ej., en la arteria cerebral media izquierda). Aunque dichos pacientes pueden cumplir los criterios formales de demencia, estos déficits cognitivos postictus «estáticos» se consideran de forma diferente de los individuos con una progresión lenta de su demencia con o sin identificación de infartos subsiguientes. Es difícil evaluar la cognición global en los pacientes con ictus extensos de una arteria cortical grande, especialmente si presentan importantes problemas afásicos en los ictus corticales izquierdos o un síndrome de negación en los ictus corticales derechos. El hecho de conocer la biopatología y el origen de los déficits cognitivos específicos en estos casos ha hecho que se clasifiquen más por sus déficits del síndrome del ictus que como demencias, aunque cumplan los criterios formales de demencia.

Muchos investigadores de campo han centrado sus estudios primarios en áreas de deterioro cognitivo vascular sin dichas lesiones corticales grandes. Un foco importante (y un dilema diagnóstico) es la relación de los infartos subcorticales pequeños o lagunas y las alteraciones subcorticales de la sustancia blanca con el deterioro cognitivo (O'Brien et al, 2003). Una dificultad para llegar al diagnóstico de la DVa ha sido que los criterios diagnósticos estándar de demencia

requieren pérdida de la memoria. La DVa puede aparecer sin pérdida de memoria o con un problema de pérdida de memoria que, a la exploración, está más relacionada con la disfunción ejecutiva que con la pérdida de memoria reciente. Por tanto, en la práctica, el neurólogo debe realizar una aproximación abierta al concepto del deterioro cognitivo vascular y debe aceptar su presencia incluso en casos sin déficits de memoria significativos.

Lesiones de la sustancia blanca (leucoaraiosis) y enfermedad vascular

Las lesiones periventriculares de la sustancia blanca (LSB) pueden detectarse por TC o RM (imágenes potenciadas en T2). En la TC, la leucoaraiosis se observa como regiones mal definidas con valores bajos de atenuación alrededor de las astas frontal y occipital de los ventrículos laterales, que con frecuencia se extienden a la sustancia blanca frontal y al centro semioval. En la RM potenciada en T2, los cambios de la sustancia blanca presentan un aumento de la señal (v. Fig. 70.12, centro). Los cambios alrededor de las astas frontales y occipitales son homogéneos, mientras que los que se encuentran en la sustancia blanca periventricular con frecuencia consisten en un aglomerado de lesiones múltiples más pequeñas. Las secuencias rápidas de inversión-recuperación con atenuación del líquido (FLAIR) parecen ser incluso más sensibles a estas lesiones que otras secuencias de TC o RM (Fig. 70.13). Estas alteraciones no específicas de la sustancia blanca periventricular, denominadas *leucoaraiosis*, se identifican cada vez más como un factor de riesgo de demencia, aunque la relación entre ambas no es simple. Pueden encontrarse LSB en individuos sanos, aunque son más frecuentes en los sujetos con demencia, especialmente con DVa.

Las correlaciones clínicas incluyen edad, factor de riesgo cerebrovascular (p. ej., hipertensión, diabetes mellitus), reflejos tendinosos profundos anormales, trastornos de la marcha, caídas frecuentes, incontinencia urinaria, pérdida de fuerza en las piernas y alteraciones del tono muscular en pacientes que no han presentado ictus clínicos. Estas lesiones también son factores predictivos de ictus clínicos, y se asocian con el desarrollo de signos neurológicos leves (p. ej., signos de liberación) en sujetos con y sin demencia.

Las LSB en los individuos sin demencia tienen una importancia cognitiva indeterminada. En algunos estudios se ha hallado que los sujetos sin demencia con LSB tienen más déficit de atención y de velocidad de proceso mental; en otros trabajos se ha observado un deterioro cognitivo más global, con alteración de la función ejecutiva y recuerdo de memoria diferido (De Groot et al, 2000). Se ha indicado que debe existir cierto umbral de volumen afectado de LSB (aproximadamente, de 10 cm³) antes de evidenciarse los síntomas cognitivos. La prevalencia de leucoaraiosis depende de la edad, la enfermedad y otros factores; un tema importante es la sensibilidad del escáner utilizado. Se encuentra en el 1-10% de los sujetos sanos cuando se estudian con TC, y hasta en el 27% cuando se estudian con RM. Es probable que las secuencias FLAIR aumenten aún más el porcentaje de ancianos sanos que presenten estas anomalías, porque las lesiones que aparecen en FLAIR no aparecen en la RM potenciada en T2. Estas cifras también varían en pacientes con demencia y en quienes han tenido un ictus, aunque son más altas. Además de la modalidad de imagen utilizada, esta sustancial variabilidad se debe a la selección de pacientes, la composición de edad de la población de estudio y los criterios de leucoaraiosis, hechos que han dificultado atribuir las correlaciones de la leucoaraiosis al estado cognitivo clínico o a definir su papel en el deterioro cognitivo.