

2 Deterioro cognitivo y demencias. La enfermedad de Alzheimer

Manuel Martín Carrasco

PARA UNA CONSULTA RÁPIDA

- Los síndromes de demencia abarcan varios grupos de síntomas: alteraciones cognitivas, especialmente, de la memoria y el lenguaje, trastornos psiquiátricos y del comportamiento, y deterioro funcional.
- La demencia es una de las causas más importantes de discapacidad en ancianos.
- Las demencias de etiología degenerativa y curso progresivo son las más frecuentes.
- Cada vez se conoce más el papel que desempeñan las alteraciones cerebrovasculares, incluso en la enfermedad de Alzheimer, y en la práctica clínica es común encontrar formas mixtas.
- El diagnóstico en la fase más inicial posible permite el tratamiento de las enfermedades coexistentes, la planificación del proceso de tratamiento y del apoyo psicosocial, contando con la opinión del paciente, y el inicio del tratamiento sintomático en muchos casos.
- El reconocimiento del síndrome de demencia no es fácil, por lo que es útil aplicar protocolos de diagnóstico sistematizados que contengan la valoración de múltiples áreas (cognitiva, psicopatológica y funcional), incluyendo la participación de informadores fidedignos.
- Es habitual que la exploración se acompañe de una serie de pruebas complementarias que permitan objetivar el estado de salud física del sujeto y ayuden a precisar el tipo de demencia.

- En la enfermedad de Alzheimer, con el diagnóstico clínico y la exclusión de otras causas de demencia, se consigue una fiabilidad diagnóstica confirmada por la autopsia en el 85%-90% de los casos.
- El tratamiento debe incluir siempre medidas de soporte psicosocial para el paciente y sus cuidadores y una información de calidad, conforme a las necesidades de ambos
- Los tratamientos farmacológicos disponibles inciden sobre la cognición y la capacidad funcional (inhibidores de la colinesterasa y memantina) y sobre los síntomas psicológicos y conductuales (otros psicofármacos).
- Las estrategias de tratamiento deben responder siempre a un planteamiento a largo plazo.

CONCEPTO DE DEMENCIA

Entendemos por demencia un síndrome clínico caracterizado por una serie de síntomas y signos, entre los que destacan las alteraciones cognitivas, especialmente, de la memoria y el lenguaje, los trastornos psiquiátricos y del comportamiento y el deterioro funcional. La enfermedad de Alzheimer (EA) es la causa más común de demencia, por lo que se considera el paradigma de este tipo de entidades.

EPIDEMIOLOGÍA

Un cálculo conservador estima que alrededor de 12 millones de personas padecen demencia en el mundo y se prevé que esta cifra se incremente hasta 25 millones en el año 2040, como consecuencia del envejecimiento de la población. En España se estima que pueden padecerla en la actualidad medio millón de personas. La demencia es una de las causas más importantes de discapacidad en ancianos, y contribuye en un 11,2% al conjunto de años vividos con discapacidad, por encima de los accidentes cerebrovasculares (9,5%), trastornos musculoesqueléticos (8,9%), enfermedades cardíacas (5%) y cáncer (2,4%). Además del tremendo impacto de las demencias en términos socioeconómicos, la repercusión sobre la calidad de vida de los sujetos afectados y de sus familiares y cuidadores es enorme.

Varios metaanálisis han descrito cifras de demencia similares en distintas zonas del globo. La prevalencia de demencia en la población general es muy baja antes de los 60 años, pero a partir de esa edad se multiplica por dos cada cinco años. En el grupo de edad de 60-69 años es del 1,5%, y alcanza el 90% en nonagenarios. Se estima que la prevalencia global de demencia en sujetos de edad superior a 60 años es del 3,9%, mientras que, por zonas, es del 1,6% en África, del 3,9% en Europa oriental, del 4% en China, del 4,6% en Latinoamérica, del 5,4% en Europa occidental y del 6,4% en Norteamérica. Hay un modelo similar de tipos de demencia en todo el mundo, de manera que las dos formas más comunes son la enfermedad de Alzheimer (EA), con un 50-70% de los casos, y la demencia vascular (DV), con un 15-25%. La incidencia global anual del síndrome de demencia es de 7,5 por cada 1.000 habitantes, sin variaciones sustanciales entre las diversas áreas, a excepción de África, donde la incidencia es menor. La incidencia también aumenta con la edad, desde 1 por 1.000 en sujetos de 60-64 años de edad, a más de 70 por 1000 en sujetos de 90 o más años.

ETIOPATOGENIA

Existe una gran variedad etiopatogénica en las demencias. La [tabla 2.1](#) refleja las formas más frecuentes de demencia, con una estimación de su

frecuencia relativa. En conjunto, predominan claramente las demencias degenerativas, que se caracterizan por un curso progresivo que es consecuencia de la destrucción del parénquima cerebral.

Tabla 2.1. Causas de demencia

- Enfermedad de Alzheimer (50-65%)
- Demencia vascular (15-25%)
- Demencia mixta (enfermedad de Alzheimer y demencia vascular) (25%, incluida en las anteriores)
- Demencia con cuerpos de Lewy (10-15%)
- Todas las demás, incluidas la demencia frontotemporal, las demencias subcorticales (demencia en la enfermedad de Parkinson) y las demencias secundarias (por ejemplo, lesiones intracraneales) (5%)

La causa de la enfermedad de Alzheimer no está esclarecida, aunque varios estudios han permitido identificar diversos factores de riesgo, entre los que destacan la edad, la historia familiar, el tipo de apolipoproteína E, el traumatismo craneal, la depresión, la hipertensión, la diabetes, la hipercolesterolemia, la fibrilación auricular, el accidente cerebrovascular y el nivel bajo de actividad física y cognitiva (Tabla 2.2). Algunos de ellos son potencialmente evitables.

El hallazgo anatomopatológico más característico en la enfermedad de Alzheimer es la pérdida neuronal asociada a la presencia de placas seniles (neuríticas) y de ovillos neurofibrilares, caracterizados a su vez, respectivamente, por el depósito de la proteína β -amiloide y de la proteína microtubular tau en forma hiperfosforilada. Ambas lesiones se correlacionan con la gravedad clínica del síndrome de demencia. En el momento actual, la teoría etiopatogénica más aceptada sobre la enfermedad de Alzheimer es la denominada hipótesis o cascada amiloidea, que considera el depósito de esta sustancia como el desencadenante de la enfermedad. En el resto de las demencias degenerativas, el conocimiento de los mecanismos etiológicos es todavía escaso, aunque muchas de ellas pueden estar relacionadas con el depósito de determinadas proteínas, como la α -sinucleína (demencia con cuerpos de Lewy, demencia en la enfermedad de Parkinson) o la tau (demencia frontotemporal y enfermedad de Alzheimer).

Por su parte, la demencia vascular es un concepto nosológico complejo, que agrupa una variedad de formas clínicas y múltiples mecanismos fisiopatológicos, resultantes de isquemia o hemorragia cerebrovascular o de enfermedades cardíacas o trastornos circulatorios sistémicos. El nexo común sería su origen relacionado con patología de la pared vascular o alteración del flujo cerebral por distintos mecanismos, y en este sentido sería más bien equiparable al concepto de demencias degenerativas.

Tabla 2.2. Factores de riesgo para la enfermedad de Alzheimer

Sociodemográficos

- Edad avanzada
- Sexo femenino (?)

Familiares y genéticos

- Historia familiar: el riesgo aumenta 3,5 veces si un familiar de primer grado está afectado
- Mutaciones en los cromosomas 1, 14 y 21
- Genotipo ApoE4
- Síndrome de Down
- Reserva cognitiva premórbida: bajo nivel educativo e intelectual

Historia médica

- Lesiones craneales
- Factores de riesgo cerebrovascular: hipertensión, diabetes, homocisteinemia, fibrilación auricular, ACVA e hipercolesterolemia
- Depresión

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En general, el síndrome de demencia se manifiesta por cuatro tipos de síntomas fundamentales: cognitivos, psiquiátricos, neurológicos y funcionales. Según la enfermedad que cause el síndrome de demencia, estos síntomas presentan patrones típicos o bien pueden aparecer otras manifestaciones clínicas. En la EA, los síntomas evolucionan típicamente de forma progresiva, de manera que no puede señalarse inequívocamente el comienzo de la enfermedad. En cuanto a los síntomas cognitivos, destacan la pérdida de memoria, los trastornos del lenguaje y las alteraciones de las funciones ejecutivas (por ejemplo, capacidad de planificación y coordinación de las funciones intelectuales). Por lo que respecta a los síntomas psiquiátricos, son frecuentes la depresión, los síntomas psicóticos (delirios, alucinaciones, identificaciones falsas), la agitación y las alteraciones del sueño (Tabla 2.3). Estos síntomas determinan la sobrecarga del cuidador y la necesidad de atención sanitaria. El tercer grupo de síntomas se refiere en primer lugar a la realización de actividades de la vida diaria que requieren un funcionamiento intelectual más preservado, como hacer la compra, o conducir, para afectar posteriormente a actividades básicas, como alimentarse, vestirse o la higiene personal. Los síntomas neurológicos son mínimos hasta fases avanzadas de la enfermedad. La [tabla 2.4](#) recoge de forma sinóptica las distintas fases de la enfermedad.

Tabla 2.3. Trastornos psiquiátricos en la enfermedad de Alzheimer

• Apatía	72%	• Agitación	60%
• Delirios	22%	• Alucinaciones	10%
• Irritación	42%	• Abulia cognitiva	38%
• Depresión	38%	• Ansiedad	45%
• Euforia	2%	• Desinhibición	36%
• Insomnio	24%	• Hiper/hipofagia	31%

Los síntomas psiquiátricos están presentes en el 50% de los pacientes con EA ambulatorios y en el 75% de los pacientes ingresados en centros de cuidados de larga evolución.

Característicamente, la demencia vascular se diferencia de la enfermedad de Alzheimer por su inicio más abrupto, el curso escalonado con fases de estabilización, e incluso, mejoría, y la presencia de síntomas y signos de enfermedad cerebrovascular, pero el carácter heterogéneo de esta entidad hace muy difícil hacer generalizaciones. Por otra parte, cada vez se conoce más el papel de las alteraciones cerebrovasculares en la enfermedad de Alzheimer, y en la práctica clínica es común el hallazgo de formas mixtas.

EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO

Es importante realizar un diagnóstico temprano del síndrome de demencia, no solamente para reconocer y tratar las demencias secundarias. El diagnóstico en la fase más inicial posible permite el tratamiento de las entidades coexistentes, la planificación del proceso de tratamiento y de apoyo psicosocial, contando con la opinión del paciente, y el inicio del tratamiento sintomático en muchos casos, como ocurre en la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, el reconocimiento del síndrome de demencia no es fácil, a causa del frecuente inicio insidioso de los síntomas y del que resulta difícil para el paciente, y también para sus familiares e incluso para los médicos, enfrentarse a un diagnóstico tan grave. La **figura 2.1** recoge un árbol de decisiones que puede resultar de utilidad para el diagnóstico del síndrome de demencia, que comprende los siguientes pasos:

- Diagnóstico de la presencia de deterioro cognitivo.
- Caracterización clínica del deterioro cognitivo como demencia.
- Diagnóstico presunto de la forma de demencia.
- Grado de repercusión funcional, social y familiar.

Tabla 2.4. Características clínicas evolutivas de la enfermedad de Alzheimer

	ESTADIO I: LEVE (1-3 años de evolución)	ESTADIO II: MODERADA (2-10 años de evolución)	ESTADIO III: GRAVE (8-12 años de evolución)
Memoria	Déficit de aprendizaje, memoria implícita conservada, evocación remota ± alterada	Evocación reciente y remota muy comprometidas.	Deterioro grave, desorientación personal.
Habilidades visoespaciales	Atopognosia, dificultad en construcciones complejas.	Apraxia constructiva, desorientación espacial.	Deterioro grave.
Lenguaje	Anomia discreta, disminución de la fluencia, perseveraciones.	Afasia mixta, pérdida de comprensión.	Ecolalia, palilalia, logoclonia, disartria, mutismo
Praxias	–	Apraxia ideomotora, pérdida de espacio especular.	Apraxia geométrica, asomatognosia,
Funciones Ejecutivas	Pérdida de introspección.	Acalculia, déficit del pensamiento abstracto y de la capacidad de juicio.	Deterioro grave
Personalidad	Indiferencia, falta de iniciativa, irritabilidad.	Indiferencia, irritabilidad.	Desintegración
Síntomas psiquiátricos	Depresión, apatía, ansiedad, ideas delirantes.	Ideas delirantes, apatía, agresividad, insomnio.	Vociferación

(continúa)

(continuación)

Tabla 2.4. Características clínicas evolutivas de la enfermedad de Alzheimer

	ESTADIO I: LEVE (1-3 años de evolución)	ESTADIO II: MODERADA (2-10 años de evolución)	ESTADIO III: GRAVE (8-12 años de evolución)
Sistema motor	–	Deambulación, inquietud, tendencia a hiperextensión o sedestación.	Hipertonía, conductas de imitación, reflejos primitivos (succión, prensión), rigidez en EE, postura en flexión.
EEG	–	Enlentecimiento del ritmo de fondo	Enlentecimiento difuso
TC/RMN	–	Normal o signos de atrofia cortical	Atrofia cortical marcada
PET/SPECT	Hipometabolismo, hipoperfusión bilateral parietal posterior	Hipometabolismo, hipoperfusión bilateral frontoparietal	Hipometabolismo, hipoperfusión bilateral frontoparietal

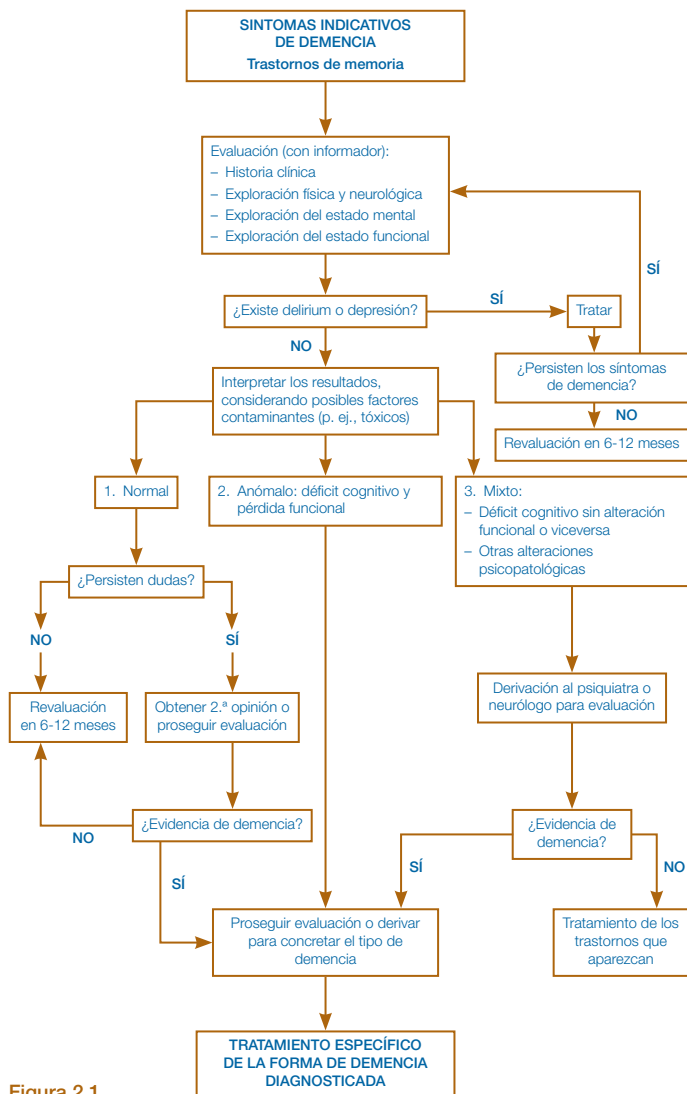


Figura 2.1.

Para completarlos es útil aplicar un protocolo de diagnóstico que comprende los puntos básicos siguientes:

- a) Anamnesis e historia clínica, incorporando la información aportada por un informador fidedigno
- b) Exploración física y neurológica
- c) Exploración del estado mental que comprenda la exploración neuropsicológica y
- d) Pruebas complementarias. Los puntos clave para el diagnóstico de demencia son la historia clínica, corroborada por un informador cercano al paciente, y la exploración cognitiva y psicopatológica. Normalmente, la sospecha se despierta ante la pérdida de memoria o afectación de otras funciones cognitivas que afectan al funcionamiento habitual. Habitualmente, se emplean algunos instrumentos breves para objetivar inicialmente la importancia del déficit cognitivo. Entre ellos destaca por su difusión el Mini Examen Cognitivo, aunque se trata de una prueba demasiado sesgada por el nivel sociocultural y excesivamente larga en determinados entornos clínicos, como Atención Primaria, por lo que recientemente se han propuesto otras con buenas propiedades psicométricas, como el «Test de los siete minutos» o el MIS¹.

La exploración psicopatológica debe ajustarse al nivel cognitivo del sujeto; conforme se estudia a pacientes en estadio avanzado cobran más importancia la observación directa sobre el relato del paciente. Por ejemplo, en el caso de los síntomas depresivos que acompañan con frecuencia a la enfermedad de Alzheimer o a la demencia vascular, es importante valorar la aparición de episodios de llanto, irritabilidad, insomnio, pérdida de apetito y de peso, deterioro funcional y abandono de actividades placenteras. En cuanto a los síntomas psicóticos, los más característicos son las alucinaciones, especialmente, de tipo visual, y las ideas delirantes de tipo paranoide, con frecuencia, poco estructuradas. También son frecuentes las identificaciones falsas. El instrumento más difundido para la evaluación de los trastornos psiquiátricos en las demencias es el Inventario Neuropsiquiátrico (NPI)². Para el estudio cognitivo pueden emplearse varios instrumentos estandarizados, de los que podemos destacar el CAMCOG/CAMDEX-R o la escala ADAS³.

La exploración física debe estar orientada al diagnóstico de enfermedades somáticas que puedan causar o agravar el deterioro cognitivo, y en

¹ MIS: Memory Impairment Screen

² NPI: Neuropsychiatric Inventory

³ ADAS: Alzheimer's Disease Assessment Scale

ella se debe descartar la presencia de delirium. Una parte ineludible de la misma es la exploración neurológica, aunque en la enfermedad de Alzheimer resulta anodina hasta fases avanzadas de la enfermedad. Es habitual que esta exploración se acompañe con una serie de pruebas complementarias que permitan objetivar el estado de salud física del sujeto y ayuden a precisar el tipo de demencia (Tabla 2.5). En los últimos años se ha intensificado la búsqueda de biomarcadores para las formas más frecuentes de demencia, orientados, especialmente, a facilitar el diagnóstico precoz y/o valorar la progresión de la enfermedad, y por lo tanto, la eficacia de los tratamientos. Actualmente, la prueba más fidedigna para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer es la determinación simultánea en líquido cefalorraquídeo (LCR) de las concentraciones del péptido A β 42 –disminuido en la EA– y de la proteína tau total y fosforilada, que se encuentra aumentada, con lo que se consigue una especificidad y sensibilidad superiores al 90% en el diagnóstico de la enfermedad.

En general, las pruebas de neuroimagen ofrecen en la actualidad un valor complementario para el diagnóstico de síndrome de demencia, aunque tienen un potencial enorme como biomarcador, todavía en fase de

Tabla 2.5. Exploraciones complementarias

- *Determinaciones habituales:*
 - Laboratorio:
 - Hemograma completo, VSG, iones (sodio, potasio, calcio), glucemia, colesterol, triglicéridos, albúmina, urea, creatinina, enzimas hepáticas, hormonas tiroideas (imprescindible TSH), vitamina B₁₂ y ácido fólico
 - Análisis de orina
 - Radiografía de Tórax
 - ECG (i.e. Si se considera un tratamiento con IACEs)
- *Determinaciones adicionales, según la sospecha diagnóstica:*
 - Pruebas de VIH, estudio del Líquido Cefalorraquídeo, serología de lúes, EEG (**sospecha de epilepsia o encefalopatía**)
- *Neuroimagen:*
 - TAC (**atrofia; exclusión de tumores intracraneales, infarto o hemorragia cerebral, hematoma subdural o extradural, hidrocéfalo a presión normal**)
 - RMN (**sensible para detectar signos sutiles de enfermedad cerebrovascular, o atrofia en zonas específicas, por ej. hipocampo**)
 - SPECT o PET (**valorar metabolismo focal, ej. demencia por cuerpos de Lewy, demencia frontotemporal**)