

## Demencia: Definición y Clasificación

**Ricardo Nitrini & Sonia Maria Dozzi Brucki**

Unidade de Neurologia Cognitiva e do Comportamento e do Centro de Referência em Distúrbios Cognitivos (CEREDIC) do Hospital da Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Correspondencia: Dr. Ricardo Nitrini. Rua Itapeva 378/cj 93 – 01331-000. São Paulo, Brazil. Correo electrónico: [rnitrini@usp.br](mailto:rnitrini@usp.br)

**Agradecimientos:** A la Dra. Maria Teresa Carthery por la traducción del texto al español.

### **Resumen**

La demencia es un síndrome caracterizado por la presencia de deterioro cognitivo persistente que interfiere con la capacidad del individuo para llevar a cabo sus actividades laborales o sociales. Este artículo tiene como objetivo abordar los aspectos de la clasificación y el diagnóstico de la demencia. Métodos: Las demencias fueron divididas de acuerdo con varias clasificaciones: primaria / degenerativa, vascular, secundaria y mixta, de acuerdo con su etiología, perfil neuropsicológico, reversibilidad y tiempo de progresión. Resultados: Se presenta una amplia revisión sobre los temas tratados. Conclusiones: Las demencias pueden ser vistas y estudiadas por diversos aspectos, todos los profesionales de la salud deben tener algún conocimiento acerca de los cuadros demenciales.

*Palabras clave:* Demencia, enfermedad de Alzheimer, demencias rápidamente progresivas, demencias potencialmente reversibles, cognición, diagnóstico

### **Dementia: Definition and Classification Summary**

Dementia is a syndrome characterized by persistent cognitive decline, which interferes with the individual's capacity to deal with working and social activities. The aim of this paper was to review different classification and diagnosis criteria of dementias. Methods: dementias were divided by different classification criteria into: primary/degenerative; vascular; secondary and mixed; according to the main cause, their neuropsychological profiles, reversibility and time of progression. Results: a comprehensive review was provided about the selected topics. Conclusions: dementias are

complex and different aspects need to be carefully studied, all health professionals should be educated on clinical notions of dementia.

*Key words:* Dementia, Alzheimer's disease, rapidly progressive dementia, potentially reversible dementia, cognition, diagnosis.

## I. Definición de demencia

La demencia puede ser definida como un síndrome caracterizado por la presencia de deterioro cognitivo persistente que interfiere con la capacidad del individuo para llevar a cabo sus actividades profesionales o sociales, es independiente de la presencia de cambios en el nivel de conciencia (es decir, no ocurre debido a un estado confusional agudo o *delirio*) y es causada por una enfermedad que afecta al sistema nervioso central. La demencia es una enfermedad adquirida como el término *deterioro* deja en claro. Es un síndrome que puede ser causado por muchas enfermedades y aunque a menudo tenga evolución lenta, progresiva e irreversible, puede instalarse de manera aguda o subaguda y ser reversible con el tratamiento específico de la enfermedad que la causa, cuando este es disponible y administrado precozmente (Cummings & Benson, 1992; Whitehouse, 1993).

## II. Criterios Diagnósticos

Entre los criterios diagnósticos de demencia más utilizados, son dignos de mención los del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales de la Asociación Americana de Psiquiatría (American Psychiatric Association, 1994) (Tabla 1).

Algunos aspectos de estos criterios merecen ser considerados por separado. En primer lugar, hay necesidad de que los déficits cognitivos representen un deterioro y que comprometan de forma

significativa las actividades *sociales o laborales* de la persona.

También está claro que de acuerdo con el DSM-IV, un déficit exclusivo de una única función cognitiva como la memoria o el lenguaje no permite el diagnóstico de demencia, que requiere alteración en por lo menos una función cognitiva además de la memoria tal como el lenguaje, las praxias, las gnosias o las funciones ejecutivas. El ítem D de los criterios del DSM-IV (Tabla 1) relaciona la demencia a una condición médica general, lo que incluye las enfermedades degenerativas, enfermedades vasculares, infecciosas, carenciales, neoplásicas, autoinmunes, endocrinas, trastornos metabólicos, post traumáticos y las enfermedades de depósito pero excluye los trastornos psiquiátricos como la depresión. Es decir, no puede ser debida a un trastorno psiquiátrico, como los trastornos afectivos y del estado de humor, por ejemplo.

Sin embargo, los pacientes seniles con depresión se quejan de pérdida de concentración, de memoria y de la capacidad para organizar sus actividades diarias, manifestando los síntomas y señales compatibles con el diagnóstico sindrómico de demencia. En las etapas avanzadas de la esquizofrenia y de la manía también se pueden caracterizar síndromes demenciales.

### • *Otros criterios*

Los criterios de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) en su décima versión, también requieren que exista una pérdida de memoria para el diagnóstico de demencia. Pero requieren además que el deterioro esté presente por lo menos por seis meses y que existan alteraciones en las actividades de la vida diaria (World Health Organization, 1992). Otros criterios propuestos por autores de renombre como Mesulam (2000) no consideran esenciales la presencia de

deterioro de la memoria para el diagnóstico de demencia. Hay ventajas y problemas en ambos tipos de propuestas. Mientras que los criterios propuestos por autores que no consideran cardinales el deterioro de la memoria tienen la ventaja de permitir el diagnóstico en la fase inicial de la demencia, cuando hay deterioro de solamente una función como podría ser el lenguaje o cuando el único síntoma observable es el cambio en el comportamiento, pueden estos criterios ser menos específicos; es decir: otros

tipos de trastornos, especialmente psiquiátricos, pueden ser erróneamente diagnosticados como demencia; en otras palabras la aplicación de estos criterios podría probablemente incluir un número mayor de falsos-positivos. Esta situación diagnóstica de elegir entre criterios que son más sensibles y menos específicos o viceversa es habitual en la medicina y explica a la necesidad constante de revisar y reformular los criterios de diagnóstico, como de hecho ha ocurrido en el caso de la demencia.

Tabla 1.

*Criterios diagnósticos de demencia del DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994)*

- 
- A1. Deterioro de la memoria
  - A2. Al menos una de las siguientes alteraciones cognitivas:
    - a. Afasia (trastorno del lenguaje)
    - b. Apraxia
    - c. Agnosia
    - d. Deterioro de la función ejecutiva
  - B. Los déficits cognitivos causan un deterioro significativo laboral y/o social y representan deterioro significativo del nivel funcional previo del paciente.
  - C. Los déficits cognitivos no ocurren exclusivamente durante episodio de delirium.
  - D. El cuadro puede estar relacionado a una condición médica general, a los efectos persistentes de algunas sustancias (incluyendo toxinas), o a una combinación de estos dos factores.
- 

En la propuesta reciente del *National Institute on Aging-Alzheimer's Association* para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer (McKhann et al., 2011) se recomendaron algunos cambios en los criterios para el diagnóstico de demencia de cualquier etiología (Tabla 2).

La principal diferencia de los criterios de la Tabla 2 con relación a los criterios anteriores es la de permitir el diagnóstico de demencia cuando no hay una pérdida de la memoria, lo que hasta entonces era una condición *sine qua non*. De hecho, los expertos hace mucho tiempo venían contrariando los criterios del DSM-IV y CIE-10 y diagnosticaban demencia aún cuando la memoria no estaba afectada como en los casos de demencia frontotemporal, afasia progresiva o atrofia cortical posterior, por ejemplo, donde el

deterioro de la memoria puede tardar en ocurrir.

También está claro que cualquiera sean los criterios utilizados, la pérdida exclusiva de memoria no permite el diagnóstico de demencia.

• *El término "demencia"*

Etimológicamente la palabra "demencia" está compuesta por el *prefijo de* (ausencia), *mente* (mente) y por el sufijo *ia* (condición o estado). Seguramente es muy adecuado para las fases finales, pero en definitiva no refleja lo que ocurre en las primeras etapas de la mayoría de las enfermedades que causan demencia.

Recientemente ha reaparecido el interés en sustituir el término "demencia". Los criterios del DSM-V, todavía en desarrollo, sugieren que se utilice "trastorno neurocognitivo mayor" para reemplazar

"demencia" (American Psychiatric Association, 2011). Sin embargo, esta propuesta está siendo discutida por la comunidad de profesionales de la salud.

Tabla 2.

*Criterios para el diagnóstico de demencia de cualquier etiología (McKhann et al., 2011; Frola et al., 2011)*

---

**1. Demencia diagnosticada cuando hay síntomas cognitivos o de comportamientos neuropsiquiátricos) que:**

- 1.1 Interfieren con la habilidad laboral o en actividades usuales.
- 1.2 Representan deterioro en relación al nivel funcional y al desempeño previo del paciente.
- 1.3 No pueden ser explicados por delirium (estado confusional agudo) o por otra enfermedad psiquiátrica mayor.

**2. El deterioro cognitivo es detectado y diagnosticado mediante combinación de:**

- 2.1 Anamnesis con el paciente e informante que conozca la historia.
- 2.2 Evaluación cognitiva objetiva, mediante examen breve del estado mental o examen neuropsicológico. El examen neuropsicológico debe ser realizado cuando la anamnesis y el examen cognitivo breve realizado por el médico no sean suficientes para diagnosticar el cuadro con seguridad.

**3. Los déficits cognitivos o de comportamiento afectan por lo menos dos de los siguientes dominios:**

- 3.1 **Memoria:** pérdida en la capacidad para adquirir o evocar informaciones recientes, con síntomas que incluyen: repetición de las mismas preguntas o asuntos, olvido de eventos, citas o del lugar en donde ha guardado objetos personales.
  - 3.2 **Funciones ejecutivas:** deterioro de la capacidad de razonamiento, dificultad para realizar tareas complejas con síntomas tales como: mala comprensión de situaciones de riesgo, reducción de la capacidad para manejar finanzas, para tomar decisiones y planificar actividades secuenciales o complejas.
  - 3.3 **Habilidades visuales - espaciales,** con síntomas que incluyen: incapacidad para reconocer rostros u objetos comunes, para buscar objetos en el campo visual, dificultad para manejar utensilios, para vestirse, que no pueden ser explicadas por deficiencia visual o motora.
  - 3.4 **Lenguaje** (expresión, comprensión, lectura y escritura), con síntomas que incluyen: dificultad para encontrar y/o comprender palabras, errores para hablar y escribir, con cambio de palabras o fonemas, que no pueden ser explicados por déficit sensorial o motor.
  - 3.5 **Personalidad o conducta,** con síntomas que incluyen alteraciones del humor (labilidad, fluctuaciones no específicas), agitación, apatía, desinterés, aislamiento social, pérdida de empatía, desinhibición, conductas obsesivas, compulsivas o socialmente inaceptables.
- 

### III. La prevalencia de demencia

La demencia es muy común entre los ancianos, con una prevalencia que se duplica cada cinco años, aproximadamente, a partir de los 65 años (Jorm, Korten, & Henderson, 1987). Un meta-análisis mostró que la tasa media de prevalencia de la demencia en edades mayores o iguales a 65 años, en todos los continentes, varía de 2,2% en África, hasta 8,9% en Europa y entre los países varía desde el 1,3% en la India, hasta el 14,9% en España (Lopes et al. 2007). Según Ferri et al. (2005), 24,3 millones de

personas sufren de demencia, con 4,6 millones de casos nuevos cada año. El número de personas afectadas se duplicará a cada 20 años, llegando a 81,1 millones en el 2040. La mayoría de las personas con demencia viven en países en desarrollo. Muchos estudios han demostrado que el analfabetismo y bajos niveles de educación son factores de riesgo para el deterioro cognitivo y la demencia. Recientemente, los conjuntos de datos de estudios epidemiológicos en seis países (ocho estudios) sobre la demencia en América Latina indican

prevalencia diferencial entre los analfabetos (15,67%) y los alfabetizados (7,16%), con una tasa general del 7,1% entre las personas con 65 años o más (Nitrini et al., 2009).

#### IV. Clasificación de la demencia

La demencia ha sido clasificada de acuerdo a diversos criterios. La clasificación más utilizada se basa en las enfermedades que causan el síndrome demencial, que puede ser llamada clasificación etiológica, o más apropiadamente nosológica, ya que no sabemos la etiología de muchas enfermedades.

Las otras características que se han utilizado para clasificar los tipos de demencia son: *la edad* presenil y senil (American Psychiatric Association, 1994), el *perfil neuropsicológico* o neuropsiquiátrico predominante que permite distinguir formas en que están más comprometidas la memoria o el lenguaje, o el comportamiento u otras funciones cognitivas (Mesulam, 2000); *la localización neuroanatómica* del proceso patológico que clasifica las demencias en corticales o subcorticales (Albert, Feldman, & Willis, 1974) y aún en frontotemporales, corticales posteriores, talámicas, entre otras, *la neuropatología* que clasifica las demencias de acuerdo con las proteínas constituyentes de inclusiones o depósitos como tauopatías, amiloidosis, sinucleionopatías, y enfermedades priónicas (Ingelsson & Hyman, 2002); *el conjunto sindrómico*, en que la demencia puede ser la manifestación neurológica principal y única como, por ejemplo, en las primeras etapas de la enfermedad de Alzheimer o en el que la demencia forma parte de un cuadro clínico más amplio, como la demencia de la enfermedad de Parkinson (Mesulam); *la reversibilidad* o la posibilidad de reversión con tratamiento

específico es característica de gran importancia práctica (Clarfield, 1988); *la velocidad de progresión* es otra característica importante para la clasificación de las demencias (Geschwind, Shu, Haman, Sejvar, & Miller, 2008).

##### 4.1. Clasificación nosológica

En la Tabla 3 se incluyen de manera simplificada los principales grupos de enfermedades que cursan con demencia. Como se puede ver, muchas de las enfermedades que afectan al sistema nervioso central en adultos pueden causar demencia.

La revisión del DSM-IV (American Psychiatric Association, 2000) clasifica las demencias en seis grupos: la demencia de Alzheimer, vascular, causada por otras condiciones médicas generales, inducidas por sustancias, debido a múltiples etiologías y demencia no especificada (Kikuchi, 2011).

La CIE-10 clasifica a la demencia en tres grupos: demencia en la enfermedad de Alzheimer, demencia vascular y demencia en enfermedades clasificadas en otra categoría. Otra clasificación interesante basada en la clasificación nosológica, es la que divide las demencias en cuatro grandes grupos: las enfermedades degenerativas, que son clasificadas como primarias, vasculares, secundarias y demencia mixta o miscelánea, en que hay la combinación de dos o más enfermedades o condiciones patológicas.

Las demencias degenerativas primarias se deben al proceso neuropatológico progresivo que afecta de forma predominante o exclusivamente el sistema nervioso central. Las varias enfermedades degenerativas se pueden identificar con base en algunas de las características descritas anteriormente como el perfil neuropsicológico, la localización neuroanatómica, la neuropatología y el

conjunto sindrómico. Debido a su importancia, las demencias degenerativas

serán presentadas de forma más amplia más adelante.

Tabla 3.

*Las enfermedades que causan demencia (modificado de Mesulam, 2000; Cummins & Mega, 2003)*

Enfermedades Degenerativas Demencia como síndrome principal Demencia como síndrome asociada	Trastornos Metabólicos Enfermedades Sistémicas Intoxicaciones
Enfermedades Vasculares Cerebrales Enfermedades Infecciosas	Carencias Nutricionales Enfermedades Autoinmunes
Hidrocefalias	Procesos expansivos (tumores, quistes, abscesos)
Enfermedades Desmielinizantes	Traumatismo Craneoencefálico
Enfermedades Priónicas	Estado post-anóxico
Epilepsia	Demencias mixtas (más de una causa posible)
Enfermedades de depósito (Storage Diseases)	

#### 4.1.1. Demencias vasculares

Después de las enfermedades degenerativas, la demencia causada por enfermedad cerebrovascular o demencia vascular es la más frecuente. El cuadro clínico de la demencia vascular depende del calibre de los vasos y de los territorios de irrigación afectados. Debido a la fisiopatogénesis de las demencias vasculares se propuso la siguiente clasificación (Román et al., 1993.)

- 1) Infarto único estratégicamente situado.
- 2) múltiples infartos en territorios de vasos grandes.
- 3) enfermedad de vasos sanguíneos pequeños: lagunas y la enfermedad de Binswanger.
- 4) hipoperfusión con isquemia de territorios terminales.
- 5) Hemorragia cerebral.
- 6) Otros mecanismos o combinación de los mencionados anteriormente.

La demencia vascular causada por la enfermedad de vasos pequeños es más difícil de diferenciar de las demencias

degenerativas si únicamente se considera la información y los datos clínicos. Se requiere además información radiológica. No es infrecuente que la tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (MRI) revelen imágenes hipodensas / hipointensas en la sustancia blanca de los hemisferios cerebrales en los ancianos, sobre todo en hipertensos y diabéticos. Hay que tener en cuenta también que en las edades avanzadas la concomitancia de enfermedad cerebrovascular y Enfermedad de Alzheimer es más común (Nelson et al., 2011).

#### 4.1.2. Demencias secundarias

Las demencias secundarias son causadas por enfermedades de causas conocidas, algunas de ellas enfermedades potencialmente reversibles y tratables, y enfermedades que no llevan primariamente a la demencia, pero que pueden manifestar síntomas de demencia si el sistema nervioso central está involucrado. Entre estas enfermedades se cuentan: los trastornos metabólicos, las enfermedades infecciosas, las enfermedades autoinmunes, la

hidrocefalia de presión normal, los procesos expansivos encefálicos y los traumatismos craneoencefálicos.

*- Demencias metabólicas*

Bajo esta denominación se incluyen los casos de deterioro persistente de la actividad mental causado por una disfunción del sistema nervioso central a nivel químico-molecular que puede ser debida a una deficiencia sistémica y nutricional o a una intoxicación exógena. El principal diagnóstico diferencial es con el síndrome confusional agudo (o *delirium*), que es la manifestación más común de estos trastornos metabólicos, sobre todo cuando se instalan de manera aguda. Cuando la deficiencia sistémica o la intoxicación son insidiosas el deterioro cognitivo puede prevalecer sobre la

alteración del nivel de vigilia, caracterizando el síndrome demencial. De forma didáctica y algo que puede ser usado como orientación para orientar el diagnóstico, es dividir las demencias metabólicas en tres grandes grupos: 1) secundarias a disfunciones de otros órganos o sistemas, 2) resultantes de una deficiencia nutricional y 3) causadas por sustancias exógenas. Las Tablas 4 y 5 listan las causas principales de las demencias metabólicas.

Hay que tener en cuenta que el cuadro clínico de muchas enfermedades metabólicas es incompleto o incluso muy diferente en las personas mayores en comparación con las manifestaciones clásicas, usualmente descritas en adultos jóvenes.

Tabla 4.

*Disfunciones sistémicas y deficiencias responsables de la demencia metabólica*

<b>Endocrinopatías</b>	<b>Síndromes de hiperviscosidad</b>
Hipertiroidismo	<b>Hepatopatías</b>
Hipotiroidismo	Encefalopatía portosistémica
Enfermedad de Addison	Degeneración crónica hepatocerebral
Síndrome de Cushing	<b>Nefropatías</b>
Hiperparatiroidismo (e hipercalcemia)	Uremia
Hipoparatiroidismo (hipocalcemia)	Demencia por diálisis
Hipopituitarismo	<b>Deficiencias</b>
<b>Cardiopatías</b>	Glucosa
Hipoxia grave transitoria	Tiamina
Insuficiencia cardíaca congestiva	Niacina
<b>Enfermedades pulmonares</b>	Cianocobalamina
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Ácido Fólico
<b>Anemia</b>	

*- Demencia en enfermedades infecciosas*

Muchas de las enfermedades infecciosas que afectan al sistema nervioso central pueden causar demencia. Las infecciones agudas suelen causar cambios en el nivel de consciencia, por lo que rara vez merecen consideración en el análisis de la demencia, excepto como resultado de secuelas a largo plazo. Infecciones subagudas y, especialmente las crónicas

pueden cursar con demencia como su manifestación principal o en asociación con otros síndromes neurológicos. Algunos datos apoyan el siguiente perfil en demencias con etiología infecciosa: edad presenil, perfil neuropsicológico predominantemente con apatía y lentitud de los procesos mentales, antecedentes de enfermedades de transmisión sexual o de promiscuidad sexual, drogadicción e inmunodeficiencia. La Tabla 6 presenta

las principales enfermedades infecciosas que pueden causar demencia.

Tabla 5.  
*Causas exógenas de demencia metabólica*

<b>Alcohol</b>	<b>Metales pesados</b>
<b>Drogas</b>	Bismuto
Ansiolíticos e hipnóticos	Plomo
Antidepresivos tricíclicos	Manganeso
Neurolepticos	Mercurio
El carbonato de litio	Oro
Anticonvulsivos *	Talio
Anticolinérgicos	<b>Compuestos industriales</b>
Quinidina, Digitalis	Acrilamida
Clonidina, alfa-metildopa, propranolol	Cloreto de metila
Antagonistas de los receptores H2	El disulfeto de carbono
Antineoplásicos	Organofosforados
Anti-inflamatorios no esteroideos	Tetracloruro de carbono
Los corticosteroides	Tolueno
Ciclosporina	Tricloroetileno
Los antibióticos **	

\*El fenobarbital, fenitoína, etosuximida y valproato de sodio.

\*\*Betalactámicos (penicilina y cefalosporinas), quinolonas (i.e., ciprofloxacina) y cloroquinol.

Tabla 6.  
*Enfermedades infecciosas crónicas que pueden causar demencia*

<b>Bacterianas</b>	<b>Prionicas</b>
Sífilis	Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob
Tuberculosis	Kuru
Brucelosis	
Enfermedad de Lyme	<b>Causadas Por Hongos</b>
Enfermedad de Whipple	Criptococosis
	Histoplasmosis
<b>Parasitarias</b>	Paracoccidioidomicosis
Cisticercosis	Candidiasis
Toxoplasmosis	Aspergilosis
Malaria	Cromomicosis
Equinococosis	Nocardiosis
<b>Virales</b>	Actinomicosis
SIDA	Coccidioidomicosis
Panencefalitis esclerosante subaguda PEES	Esporotricosis
Panencefalitis Subaguda progresiva contra la rubeola	Clodosporiose
Leucoencefalopatía multifocal progresiva	Alesqueriose
Encefalitis del herpes simple	Cefalosporiose

La sífilis es aún causa relativamente común de demencia, que en países en desarrollo puede comenzar con cambios de conducta. El retraso en el diagnóstico de esta enfermedad ha impedido la plena

recuperación de la mayoría de los pacientes (Nitrini, 2008; Nitrini, Paiva, Takada, & Brucki, 2010).

Los trastornos neurocognitivos asociados con el síndrome de inmunodeficiencia

adquirido (SIDA) y, más concretamente, la demencia del SIDA ha sido la principal causa de demencia en este grupo de edad. Aun en la era de la terapia reactiva denominada HAART por sus siglas en inglés *High Active Antiretroviral Therapy*, los trastornos cognitivos afectan hasta un 20% a 30% de las personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) (Christo, 2010; Janssen, Nwyanwi, Selik, & Stehr-Green, 1992; McArthur, McClernon, & Cronin, 1997). Los factores de riesgo asociados con el desarrollo del trastorno neurocognitivo incluyen alta carga viral, bajo recuento de células CD4, bajo índice de masa corporal, anemia, edad, síntomas sistémicos, el uso de drogas inyectables y ser del sexo femenino. En un estudio reciente en que han sido evaluados 210 adultos infectados por el HIV, alrededor del 67% tenían algún grado de deterioro cognitivo y 11.4% tenían demencia (Foley et al., 2011). En otra muestra de 107 voluntarios franceses, el 4% tenían demencia (Letendre et al., 2009).

Leucoencefalopatía multifocal progresiva es causada por infección de los oligodendrocitos por poliomavirus JC y afecta a los individuos con alteraciones inmunológicas, sea asociado al el SIDA o a otras causas de inmunosupresión. Cuando cambios cognitivos y de comportamiento están presentes, están asociados con hemiparesia, ataxia y otros signos debido al deterioro de la sustancia blanca del cerebro (Singer, Valdes-Sueiro, Commins, & Levine, 2010). Otros virus pueden causar demencia rápidamente progresiva, como el virus del sarampión o de la rubeola, mientras que los virus del herpes producen manifestaciones más agudas, dejando cambios cognitivo-conductuales como secuelas.

La enfermedad de Whipple es una enfermedad crónica y poco común

causada por la bacteria *Tropheryma whipplei* en la que puede ocurrir demencia asociada a la oftalmoparesia supranuclear, ataxia, diplopía, y mioclonías que afectan a los músculos masticatorios, de la mímica facial o cervicales. En general coexisten síntomas de alteración sistémica con fiebre, diarrea, pérdida de peso, linfadenopatía y poliartritis. Más raramente, síntomas neurológicos pueden predominar o aparecer de forma aislada (Fenollar, Puéchal, & Raoult, 2007). La demencia puede ocurrir en la enfermedad de Lyme, aunque raramente como una forma tardía de la enfermedad (Geschwind, Haman, & Miller, 2007).

En la neurocisticercosis, una enfermedad parasitaria de prevalencia todavía alta en los países en desarrollo, son frecuentes los trastornos cognitivos. En un estudio reciente, se diagnosticó demencia en el 12,5% de los pacientes con neurocisticercosis (Ciampi de Andrade et al., 2010). En las neuromicosis pueden ocurrir también cuadros progresivos de deterioro cognitivo (Ala, Doss, & Sullivan, 2004).

Igualmente como en otros síndromes neuroinfecciosos, la investigación complementaria esencial incluye los exámenes del Líquido cefalorraquídeo (LCR) y de neuroimágenes. Cabe señalar, entre los exámenes de LCR, la importancia de la electroforesis de proteínas que, en algunos casos, es el cambio más notable que permite la sospecha de un proceso infeccioso crónico. Un marcador de una causa potencialmente tratable es el aumento en el número de células en el líquido cefalorraquídeo. La controversia acerca del uso de la biopsia cerebral en el diagnóstico de la demencia, es casi inexistente en estos casos, ya que existe consenso general de que es indicada cuando se sospecha un proceso

infeccioso o inflamatorio. Un diagnóstico específico se puede hacer mediante una biopsia en el 50% de los casos con posibilidad de encontrar una etiología tratable en el 10% de ellos (Warren et al., 2005).

*- Demencia en enfermedades autoinmunes*

Se debe sospechar demencia en casos de condiciones autoinmunes en pacientes con: cuadro de evolución rápida, presencia de marcadores inflamatorios en el LCR, presencia de autoanticuerpo específico neuronal y con evidencia clínica o de laboratorio de autoinmunidad. Las causas autoinmunes e inflamatorias causan el 20% de los cuadros de demencia en personas menores de 45 años (Kelley, Boeve, & Joseph, 2008). Las manifestaciones clínicas son variadas y multifocales (McKeon, Lennon, & Pittock, 2010). Las encefalopatías autoinmunes que causan demencias pueden ser divididas en vasculíticas y no-vasculíticas (Vernino, Geschwind, & Boeve, 2007). La angiíte primaria del SNC es la encefalopatía más común entre las vasculíticas.

*- Las encefalitis límbicas*

El término encefalitis límbica se utiliza para describir las enfermedades inflamatorias que afectan principalmente (no exclusivamente) a las regiones límbicas y paralímbicas del cerebro (corteza temporal antero-medial temporal, hipocampos y amígdalas). Las encefalitis límbicas se caracterizan clínicamente por la tríada de amnesia anterógrada, convulsiones y trastornos psiquiátricos y de comportamiento. La evolución con alteraciones de la memoria reciente en días a semanas es el sello distintivo de las encefalitis límbicas.

Las encefalitis límbicas son clásicamente asociadas a neoplasias (síndrome paraneoplásico), principalmente

secundarias al carcinoma pulmonar de células pequeñas, pero recientemente se ha identificado una nueva clase de encefalitis límbica que no ocurre como manifestación paraneoplásica o se asocia con tumores benignos o atípicos (por ejemplo, teratoma ovárico y timoma) y presentan buena respuesta a la inmunoterapia. (Anderson & Barber, 2008; Bataller & Dalmau, 2009; Tüzün & Dalmau, 2007).

*- Encefalopatía responsiva a esteroides asociada a tiroiditis autoinmune (encefalopatía de Hashimoto)*

La encefalopatía responsiva a esteroides asociada con tiroiditis autoinmune, también conocida como encefalopatía de Hashimoto, es un buen ejemplo de este grupo de enfermedades (Castillo et al., 2006; Chong, Howland, & Utiger, 2003; Shaw et al., 1991). Se caracteriza por cambios cognitivos y de comportamiento en la presencia de anticuerpos antitiroideos (antitiroglobulina y antitiroperoxidasa). El cuadro clínico es muy variable y se encuentra comúnmente asociado a cambios cognitivos y de conducta, temblor, síntomas transitorios (similar a la isquemia cerebral) como la afasia, mioclonías, ataxia de la marcha, convulsiones e insomnio. Cefalea, síntomas neuropsiquiátricos y motores y sensitivos lateralizados son menos comunes. El cuadro clínico de encefalopatía rápidamente progresiva y mioclonías es muy similar al de la demencia de Creutzfeldt-Jakob (DCJ), con algunos reportes en la literatura de diagnóstico equivocado (Cerqueira et al., 2008; Doherty et al., 2002).

Los anticuerpos antitiroideos son elevados, pero no hay una correlación entre el nivel de positividad y la gravedad de la encefalopatía. La función tiroidea suele ser normal o sólo mínimamente

alterada (hipotiroidismo subclínico). El LCR suele mostrar niveles altos de proteína y, en ocasiones, pleocitosis linfocitaria leve. RM puede mostrar hiperintensidad de sustancia blanca en las secuencias T2 y FLAIR, pero en la mayoría de los casos es normal. El EEG es casi siempre alterado, pero con hallazgos inespecíficos, aunque puede ocurrir actividad periódica.

- *Encefalopatías que responden a los esteroides (ERS) / meningoencefalitis inflamatorias no vasculíticas (MEIN)*

Este grupo heterogéneo de enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central se caracteriza por una encefalopatía asociada con enfermedades autoinmunes: la síndrome de Sjögren, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, el lupus eritematoso o la evidencia inespecífica de inflamación, como alteraciones en el LCR (aumento de proteína, pleocitosis, aumento de la producción de IgG, bandas oligoclonales) y alteraciones inflamatorias séricas (aumento de la VSG y PCR) (Caselli, Boeve, Scheithauer, O'Duffy, & Hunder, 1999). Estos trastornos están unidos por la ausencia clínica y radiológica de vasculitis (ocasionalmente se encuentra microvasculitis en estudios anatomopatológicos) y por la respuesta al tratamiento con corticosteroides. Aunque exista controversia en la literatura en relación a la clasificación y nomenclatura (Chong & Rowland, 2006), las ERS/MEIN deben ser siempre pesquisadas en casos de encefalopatía sin diagnóstico etiológico claro. En caso de duda, administrar un ciclo de corticosteroides puede ser indicado (Castillo et al., 2006).

- *Hidrocefalia*

La hidrocefalia de presión normal (HPN) es una sospecha siempre presente en la investigación de un paciente con demencia, en especial por la posibilidad de reversión, a veces dramática, con un

tratamiento específico. Se caracteriza por disminución de la velocidad de procesamiento de la información (bradipsiquia) y pérdida de memoria asociadas con un trastorno de la marcha que tiene la particularidad de ser independiente de alteraciones motoras claras de los miembros inferiores (apraxia de la marcha). La tríada clásica de alteraciones de la marcha con características apráxicas, deterioro cognitivo e incontinencia urinaria, incluso cuando se manifiesta de forma temprana en la evolución, no es exclusiva de la HPN, ya que se produce con mucha frecuencia en la DV y puede manifestarse en algunas enfermedades degenerativas como la enfermedad de Parkinson, la parálisis supranuclear progresiva y la degeneración multisistémica. La prueba de punciones repetidas (tap-test) de LCR es la más utilizada, retirándose alrededor de 30 ml para determinar si hay una mejora de la marcha. Otras pruebas utilizadas son: el estudio del flujo en el Acueducto de Silvio mediante resonancia magnética y el control la presión del LCR. Estas pruebas pretenden evaluar las posibles respuestas a una derivación ventrículo-peritoneal que se les puede ofrecer de tratamiento a estos pacientes (Frota, da Silva, & Damin, 2011).

- *Procesos expansivos encefálicos y traumatismo craneoencefálico.*

Siempre es importante descartar la presencia de un hematoma subdural en un adulto mayor que presente cambios cognitivos y/o de conducta. Cuando el hematoma es unilateral, predominan las manifestaciones focales, lo que sugiere un proceso expansivo o incluso un accidente cerebrovascular. En las formas bilaterales, la demencia puede ser la manifestación predominante. El tratamiento quirúrgico es relativamente sencillo y en general muy efectivo. Otras lesiones expansivas, tales como neoplasias, también pueden

evolucionar con deterioro cognitivo y demencia dependiendo de su tamaño y ubicación.

El traumatismo craneoencefálico se caracteriza por un evento traumático, un accidente automovilístico o una caída, que resulta en una lesión en el cerebro o en una alteración fisiológica de la función cerebral (alteración o pérdida de conciencia). Puede ser de intensidad leve (pérdida de la conciencia de cero a 30 minutos, amnesia hasta 24 horas, Glasgow Coma Scale – GCS: 13 a 15), moderada (pérdida de la conciencia de 30 minutos a 24 horas, amnesia de 1 a 7 días, GCS: 9 a 12) y severa (pérdida de conciencia mayor de 24 horas, amnesia mayor de 7 días, GCS: menor de 9) (Brenner, 2011). Las alteraciones cognitivas dependen de la gravedad del trauma y del tipo y localización de las lesiones cerebrales. A menudo los hallazgos más importantes son alteraciones en la atención, las funciones ejecutivas, la memoria operativa (o de trabajo), la velocidad de procesamiento y la memoria.

#### - *Otras demencias secundarias*

Los trastornos neuropsiquiátricos, incluyendo demencia, pueden ser importantes en la esclerosis múltiple y en algunas formas de epilepsia.

#### - *Esclerosis Múltiple*

La esclerosis múltiple afecta a personas jóvenes y puede estar asociada con un deterioro cognitivo. Esta disfunción cognitiva se ha observado en el 40-65% de los pacientes, y se correlaciona con el número y la ubicación de las placas de desmielinización, la pérdida axonal y la atrofia cerebral (Achiron & Barak, 2006). Aproximadamente un tercio de los pacientes que sufren esclerosis múltiple tienen deterioro cognitivo durante la evolución de la enfermedad (Amato et al., 2010), especialmente en las medidas de

memoria operativa (de trabajo), velocidad de procesamiento y memoria visuoespacial (Glanz, Healy, Hviid, Chitnis, & Weiner, 2012). Incluso en el síndrome clínico aislado el deterioro cognitivo existe en alrededor del 30% de los pacientes, con un aumento de este porcentaje, después de cinco años de seguimiento (54%). El deterioro cognitivo se asocia a una mayor cantidad de lesiones observadas en la Resonancia Magnética (RM) (Reuter et al., 2011). En casos más graves puede haber un cuadro completo de demencia.

#### - *Epilepsia*

Los trastornos cognitivos-conductuales en pacientes con epilepsia pueden ser debidos a múltiples causas: lesiones cerebrales, descargas clínicas o subclínicas, frecuencia de las convulsiones, efectos encefalopáticos de las crisis en la infancia, y drogas antiepilépticas (Alessio et al., 2006; Berg, 2011). Los cambios cognitivos también pueden estar vinculados a las causas de la epilepsia, especialmente en sus formas secundarias, como en los casos de un accidente cerebrovascular. Factores relacionados con el envejecimiento deben ser considerados para el tratamiento de esta enfermedad, como cambios fisiológicos asociados con la edad, con eventos adversos, el uso de múltiples medicaciones y toxicidad por interacciones medicamentosas (Brodie, Elder, & Kwan, 2009; Ramsay, Rowan, & Pryor, 2004).

## **4.2. Demencia en enfermedades degenerativas primarias del sistema nervioso central**

Este es el grupo más prevalente entre las causas de demencia. Para efectos de diagnóstico, este grupo se divide en enfermedades en que la demencia puede ser parte de las manifestaciones clínicas, generalmente como una manifestación

menos importante para el diagnóstico y enfermedades en que la demencia es el síndrome principal.

4.2.1. Enfermedades degenerativas en que el síndrome de demencia no es la principal manifestación para el diagnóstico

En este subgrupo, son incluidas las enfermedades extrapiramidales como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la parálisis supranuclear progresiva, la degeneración corticobasal, las degeneraciones de sistemas múltiples, la calcificación idiopática de los ganglios basales, la enfermedad de Wilson y las degeneraciones cerebelares y espinocerebelares. También podrían ser incluidas las leucodistrofias y polioencefalopatías que afectan adultos. Generalmente en estos casos, la demencia no es la manifestación inicial y el examen neurológico revela cambios evidentes, sobre todo los trastornos del movimiento, que son esenciales para el diagnóstico de la enfermedad.

4.2.2. Enfermedades degenerativas en las que la demencia es el síndrome principal

Las más comunes enfermedades degenerativas primarias del SNC en que la demencia es la manifestación predominante son la enfermedad de Alzheimer, las degeneraciones frontotemporales y la demencia con cuerpos de Lewy. Aunque que sea difícil diagnosticarlas, la asociación del análisis del perfil neuropsicopatológico predominante y de los exámenes de neuroimagen puede permitir razonable seguridad de diagnóstico.

La investigación neuropsicológica ha demostrado que hay perfiles neuropsicopatológicos que se correlacionan con el diagnóstico de neuroimagen y con el diagnóstico neuropatológico (Tabla 7). Cuatro de estos perfiles son los más comunes entre las demencias degenerativas primarias: trastorno amnésico, trastorno de la conducta, trastorno del lenguaje y trastornos visuoespaciales (Weintraub & Mesulam, 1993). El patrón neuropsicológico es definido con base en los primeros síntomas y en el predominio de un trastorno sobre otros, principalmente en los primeros años de evolución del síndrome demencial.

Tabla 7.  
*Perfiles neuropsicológicos más comunes en demencias degenerativas*

Perfil neuropsicológico	Diagnóstico patológico	CT o MRI	SPECT
Amnesia progresiva	Enfermedad de Alzheimer (EA)	Atrofia del hipocampo, Atrofia cortical difusa	Hipoperfusión temporal y / o parietal bilateral
Trastorno de conducta	Degeneración cortical inespecífica Enfermedad de Pick	Atrofia frontotemporal	Hipoperfusión frontotemporal
Trastorno Visuoespacial	Enfermedad de Alzheimer	Atrofia parieto-occipital cortical	Hipoperfusión parieto-occipital
Afasia progresiva	Degeneración cortical inespecífica Degeneración cortical inespecífica, Enfermedad de Pick, Enfermedad de Alzheimer	Atrofia temporal izquierda	Hipoperfusión temporal izquierda

- *La demencia con predominio de síndrome amnésico, la enfermedad de Alzheimer (EA)*

Déficit de memoria para los acontecimientos recientes es la alteración más frecuente en las primeras etapas de la mayoría de los casos de Enfermedad de Alzheimer (EA), aunque otras demencias degenerativas como la demencia con cuerpos de Lewy y casos raros de degeneración frontotemporal, con el tiempo, puedan eventualmente expresar este perfil neuropsicológico.

La EA comienza con deterioro de la capacidad para memorizar nueva información, la dificultad se observa en un bajo rendimiento en pruebas de memoria diferida (*delayed recall*), pero en su progresión se agregan las dificultades en las funciones ejecutivas, los trastornos en la orientación topográfica y alteraciones leves del lenguaje (escritura y nominación). A medida que la enfermedad progresa a moderada aparecen los trastornos más pronunciados en las funciones ejecutivas, lenguaje, praxias, discalculias y las dificultades de reconocimiento, sobretodo visuales (agnosias visuales), se hacen más evidentes, así como cambios del humor y del comportamiento (Mesulam, 2000).

- *La demencia con predominio de cambios conductuales*

Cambios en la personalidad caracterizados por desinhibición en las actividades sociales, pérdida de la autocrítica, irritabilidad o apatía, y cambios en las funciones ejecutivas son las manifestaciones más comunes en este tipo de demencias. La posibilidad de confusión diagnóstica con síndromes psiquiátricos, es muy grande. Degeneración lobular frontotemporal es el término general para un grupo de enfermedades caracterizadas por este fenotipo (o por deterioro del lenguaje, como se explica más adelante), pero que

dependen de diferentes mecanismos genéticos y bioquímicos que se están empezando a revelar (Mychack, Kramer, Boone, & Miller, 2001). El diagnóstico se basa en la forma de presentación, en los cambios de comportamiento y en los exámenes de neuroimagen estructural (TAC y RM) y funcional (SPECT, PET), que muestran, en la mayoría de los casos, atrofia frontotemporal o patrones de hipometabolismo frontotemporal.

Enfermedades degenerativas que afectan principalmente a las estructuras subcorticales, como la parálisis supranuclear progresiva, la enfermedad de Huntington y síndromes conocidas como "parkinsonismo-plus", pueden tener cuadro clínico superpuesto. En tales casos, apatía y bradipsiquia son las alteraciones más frecuentes.

La demencia con cuerpos de Lewy también puede manifestarse con predominancia de cambios en el comportamiento. En esta forma de demencia, que es parte del espectro de sinucleinopatías en que la enfermedad de Parkinson es la principal representante, se asocian con síntomas parkinsonianos y trastornos psíquicos, en particular, las alucinaciones y las fluctuaciones, con grandes oscilaciones de rendimiento cognitivo de un día para otro, o incluso de una hora a otra. Los trastornos del sueño, específicamente trastornos del sueño de movimiento oculars rápidos (*rapid eye movements, REM*) son frecuentes y pueden preceder el síndrome demencial (McKeith et al., 2005).

- *La demencia con un deterioro predominante del lenguaje*

El deterioro del lenguaje puede marcar el comienzo de las manifestaciones clínicas de la degeneración lobar frontotemporal. A menudo, los trastornos del lenguaje pueden ser un síntoma aislado o predominante durante mucho tiempo.

Cuando esto sucede por lo menos durante dos años, el síndrome se define como una afasia progresiva primaria. En algunos pacientes la afasia permanece como síntoma prácticamente aislado por más de diez años. Este conocimiento es importante porque la evolución en estos casos es muy distinta de otras formas de demencia, lo que permite que estos pacientes tengan una vida relativamente independiente por tiempo mucho más largo (Mesulam, 2001, 2003).

Dos tipos se describen: afasia progresiva no fluente y demencia semántica. En el primer grupo, la localización predominante de la atrofia se sitúa alrededor de la cisura de *Sylvius* (o cisura lateral) en el hemisferio cerebral izquierdo, mientras que en los casos de demencia semántica la atrofia afecta principalmente el polo temporal izquierdo. En la demencia semántica, el paciente no puede nombrar objetos o personas, y al mismo tiempo no puede reconocer un nombre cuando este se le es presentado, lo que configura una aparente pérdida de la conexión entre significante y significado (Hodges, Patterson, Oxbury, & Funnell, 1992; Snowden, Goulding, & Neary, 1989).

*- La demencia con predominio de disfunción visuoespacial*

Las alteraciones en el procesamiento de informaciones visuales pueden ser la primera manifestación de un síndrome demencial en que están afectadas bilateralmente las regiones parieto-occipitales o occipito-temporales. Es más frecuente que esté afectada la región parieto-occipital, en que se observan trastornos visuoespaciales dentro de los cuales el síndrome de Balint parcial es la manifestación más común. En el síndrome completo, ocurre dificultad para dirigir la mirada voluntariamente hacia un punto particular, síntoma conocido como apraxia de la mirada, incapacidad para ver simultáneamente dos o más objetos en el

campo visual (simultanagnosia) y dificultad para dirigir los movimientos del cuerpo y de la mano (por ejemplo, bajo el control de la visión, ataxia óptica). La agnosia visual para imágenes, objetos o personas e incapacidad para leer (alexia) también pueden ser manifestaciones iniciales (Arezza-Fegyveres et al., 2007) de este cuadro demencial. Generalmente, este tipo de demencia se manifiesta antes de los 65 y tienen como causa principal la degeneración corticobasal, en la que, además de estos síntomas, también hay un síndrome parkinsoniano asimétrico y movimientos involuntarios en el mismo hemicuerpo en el que se manifiestan los síntomas parkinsonianos.

*- Otros síndromes causados por lesión cortical asimétrica*

Lesiones unilaterales de otras regiones corticales, sobretudo del lóbulo parietal, pueden causar síndromes en que predominan apraxias o agnosias y que permitirían establecer otro perfil, el de alteración cortical asimétrica, en que el trastorno del lenguaje sería un tipo especial. Apraxias unilaterales o bilaterales, apraxias constructivas o apraxia para vestirse pueden en algunas ocasiones iniciar el síndrome demencial. Taupatías o la misma EA pueden presentarse de esa forma atípica. Una taupatía en que el patrón de asimetría está muy marcado es la degeneración corticobasal, en el que hay apraxia, agnosia táctil y trastornos del movimiento que suelen afectar a una de las extremidades superiores. El fenómeno de la mano ajena o miembro ajeno "alien limb" es una de las características de este trastorno y se caracteriza por la aparición de movimientos involuntarios de las extremidades afectadas, lo que puede variar desde una simple elevación del miembro superior hasta movimientos complejos que pueden interferir con los

movimientos del miembro contralateral no afectado (Mathew, Bak, & Hodges, 2012).

a) Demencias potencialmente reversibles

Demencias potencialmente reversibles (DPR) pueden ser definidas como demencias que son parcial o totalmente reversibles de forma espontánea o después de tratamiento específico. La tasa de reversión total es generalmente menor que la de reversión parcial. La reversibilidad depende de la edad de inicio (mejor para los más jóvenes), de la gravedad del deterioro cognitivo y del tratamiento temprano. En una revisión de 32 estudios con 3000 pacientes con

demencia se encontró que en el 8% de los pacientes ocurrió una reversión parcial y en el 3% de ellos una reversión total (Clarfield, 1988); estos datos han sido actualizados y la prevalencia disminuyó del 11% al 1% de demencias de causas reversibles (Clarfield, 2003). En 1995, en la evaluación de 16 estudios realizados entre 1972 y 1994, con 1.551 pacientes con demencia se observaron tasas de reversión parcial entre cero a 23% de los casos y de reversión total entre cero y 10% (Weytingh, Bossuyt, & Vancrevel, 1995). Las principales causas de demencias reversibles se enumeran en la Tabla 8.

Tabla 8

*Causas asociadas a las demencias potencialmente reversibles*

<p><b>Asociadas con drogas</b>            Anticolinérgicas            Hipnóticos y sedantes            Antidepresivos            Antipsicóticos            Anticonvulsivantes</p> <p><b>Tóxico-metabólica</b>            Alteraciones electrolíticas            Encefalopatía hepática            Encefalopatía urémica            Encefalopatía de diálisis            Enfermedades de la tiroides            Asociados al consumo de alcohol</p> <p><b>Las causas extrínsecas</b>            Hidrocefalia de presión normal            Hematoma subdural            Tumores</p>	<p><b>Causas infecciosas</b>            Sífilis            HIV            Neurocisticercosis            Enfermedad de Whipple            Enfermedad de Lyme</p> <p><b>Causas inflamatorias</b>            Esclerosis Múltiple            Lupus Eritematoso Sistémico            Vasculitis            Enfermedad celíaca</p> <p><b>Causas carenciales</b>            Déficit de vitamina B12            Déficit de ácido fólico</p>
---	---

b) Demencias rápidamente progresivas (DRP)

Existen criterios clínicos específicos para incluir a un paciente dentro del grupo de DRP; el primero se refiere a la evolución, del cuadro clínico de leve a moderado o hasta a grave en apenas semanas, meses o aun en un año o dos (Huang, Marie, Livramento, Chammas, & Nitrini, 2003; Kelley, Boeve, & Joseph, 2009). Otro criterio es cuando un desenlace fatal haya

ocurrido en menos de cuatro años (Josephs et al., 2009). La DRP, más a menudo que las de progresión lenta, pueden deberse a enfermedades con tratamientos específicos y pueden ser reversibles cuando el diagnóstico y el tratamiento se llevan a cabo en un tiempo oportuno. En un estudio reciente se evaluaron 178 casos remitidos a un servicio especializado en enfermedades priónicas y 111 (62%) fueron

diagnosticados efectivamente como enfermedades por priones, pero 67 de los pacientes presentaron otros diagnósticos: la causa más importante estuvo representada por las enfermedades neurodegenerativas que se manifiestan como DRP, seguido por encefalopatías autoinmunes, enfermedades infecciosas, enfermedades psiquiátricas, cáncer, trastornos metabólicos tóxicos y enfermedades cerebrovasculares (Geschwind et al., 2008).

Las enfermedades priónicas son la causa principal de DRP. Principalmente la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) es frecuentemente recordada como una de las causas de DRP. Rara vez la ECJ se manifiesta sólo como demencia, y los criterios para el diagnóstico de ECJ probable de la Organización Mundial de la Salud (OMS) incluyen la presencia de por lo menos dos de los siguientes cuatro síndromes: mioclonías, piramidal / extrapiramidal; visual / cerebelar y mutismo acinético. Los criterios de la Universidad de California en San Francisco (UCSF) son menos restrictivos y exigen dos de los siguientes seis síndromes: mioclonía; piramidal / extrapiramidal; visual; cerebelar; mutismo acinético y un síntoma cortical focal (por ejemplo, heminegligencia, afasia, acalculia, apraxia). Además, los criterios de la OMS requieren electroencefalograma (EEG) típico, es decir, presencia de actividad periódica bilateral con frecuencia alrededor de 1 Hz, o la presencia de la proteína 14-3-3 en el líquido ceforraquídeo (LCR). Los criterios UCSF requieren EEG típico o resonancia magnética (RM) típica. La RM considerada típica es observada principalmente con la técnica de difusión (y menos nítidamente con la técnica FLAIR *fluid-attenuated inversion recovery*, en donde vemos hiperseñal en la corteza cerebral y / o en los ganglios basales.

Tanto desde el punto de vista de las pruebas clínicas como las de laboratorio, los criterios de la UCSF son más sensibles y probablemente no pierden mucho en la especificidad, sobre todo porque la resonancia magnética típica de Creutzfeldt-Jakob no se encuentra a menudo en otras enfermedades. La RM con técnica de difusión puede revelar hiperseñal en otras enfermedades, como la proteína 14-3-3, proteína tau y enolasa-específica no son específicas de la ECJ (Geschwind, 2010; Geschwind et al., 2008).

Es importante tener en cuenta que las enfermedades degenerativas pueden tener un curso similar al de enfermedades con otras causas de DRP (Cairns, 2008; Geschwind; 2010, Huang et al., 2003; Josephs et al., 2009). En la Tabla 9 se muestran las causas más frecuentes de DRP.

## **V. Orientaciones para el diagnóstico de la causa del síndrome demencial**

Una vez establecido el diagnóstico del síndrome demencial, el siguiente paso consiste en la detección de la enfermedad que es responsable por el cuadro clínico demencial. De hecho, las fases de diagnóstico sindrómico y nosológico pueden realizarse de forma secuencial o simultánea.

### **a) La investigación básica**

En la anamnesis y en el examen físico y neurológico, las principales hipótesis diagnósticas empiezan a ser investigadas. La información obtenida durante la anamnesis como por ejemplo, cuanto aparecieron a los síntomas fundamentales, cual ha sido la velocidad de instalación y la cronología de aparición de los otros síntomas son a menudo más importantes para el diagnóstico nosológico que las señales observadas en los exámenes físico y neurológico.

Tabla 9.

*Causas de demencia rápidamente progresiva / diagnóstico diferencial de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (Geschwind, 2010).*

<p><b>Neurodegenerativas</b>            Enfermedad de Alzheimer            Demência com cuerpos de Lewy            Degeneración lobular frontotemporal con o sin enfermedad de neurona motora            Taupatias (PSP, degeneración corticobasal)            Gliosis Subcortical progresiva            Enfermedad con cuerpos de inclusión con neurofilamentos            Angiopatia amiloide cerebral</p> <p><b>Vasculares</b>            Múltiples infartos            Infartos talámicos o Del cuerpo calloso            Angiopatia amiloide cerebral            El linfoma intravascular</p> <p><b>Autoinmunes</b>            Hashimoto            Anti-VGKC            Síndrome de Morvan            Lúpus            Anti-GAD            Anti-gliadina            Esclerosis múltiple            ADEM            Vasculitis</p> <p><b>Otros</b>            Hematoma subdural            Transtornos psiquiátricos            Medicaciones</p>	<p><b>Tóxicas/metabólicas</b>            Trastornos eletrolíticos (Na,Ca, MG,Pb)            Endocrinopatías            (tiroides,paratiroides,suprarrenales)            Hipovitaminosis (B1, B12, E, niacina, folato, vitamina E)            Insuficiencia renal            Insuficiencia hepática, Encefalopatía portosistémica, degeneración hepatocerebral            Enfermedad de Wilson (raramente rápida)            Porfiria            Neuroacantocitosis            Intoxicacion por metales (Bi,Li, Mn, Hg)            Mitocondriopatías (por ejemplo MELAS)            Después de radioterapia cerebral</p> <p><b>Relacionados con tumores</b>            Encefalitis límbica paraneoplásica            Metástasis cerebrales            Linfoma primario del SNC            Linfoma intravascular            Gliomatosis linfomatoide            Glioblastomatoze cerebral</p> <p><b>Infeciosas</b>            Encefalitis virales            Demencia por HIV            Leucoencefalopatía multifocal progresiva            Neuromicosis            Enfermedad de Lyme / Whipple            PEES</p>
---	---

#### b) Exámenes complementarios

La Tabla 10 muestra los exámenes complementares que suelen ser necesarios. El número de exámenes puede parecer excesivo en la investigación de algunos casos e insuficiente en otros. Sirven solamente como orientación general y deben ser adaptados para la evaluación de cada paciente. La ventaja más obvia de esta investigación es identificar los casos de demencia potencialmente reversibles. Por lo tanto, imaginar que la ausencia de una investigación adecuada significa un ahorro de costos es un error si se considera que alrededor del 5 al 20% de los casos de demencia pueden ser reversibles con un tratamiento específico y que la

reversibilidad depende en gran medida del diagnóstico precoz.

#### Consideraciones finales

Deterioro cognitivo leve y demencias son cada vez más frecuentes con el envejecimiento de la población. El interés que despiertan ocurre en paralelo con el aumento de la supervivencia media observada en la mayoría de los países desde la segunda mitad del siglo XX. Cualquier enfermedad que afecta al sistema nervioso central puede potencialmente causar estos síndromes, pero con más frecuencia son las enfermedades degenerativas seguidas por las vasculares, las principales

responsables. Enfermedades que pueden tener un tratamiento específico pueden causar estos síndromes, porque el tratamiento precoz puede revertir el deterioro cognitivo. Más aún, los pacientes con enfermedades

degenerativas que aún no tienen un tratamiento que pueda prevenir su progresión se pueden beneficiar de un tratamiento sintomático, por lo que es necesario conocer mejor la conducta clínica en estos casos.

Tabla 10.

*La investigación complementaria en pacientes con demencia*

<p><b>Exámenes generales de Laboratorio</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemograma</li> <li>• Velocidad de sedimentación globular</li> <li>• La electroforesis de proteínas séricas</li> <li>• Glicemia</li> <li>• Creatinina</li> <li>• Bilirrubina</li> <li>• Transaminasas</li> <li>• Gamma-glutamil transferasa</li> <li>• Sodio, potasio, calcio y fósforo</li> <li>• T3, T4, TSH</li> <li>• pruebas de detección para la infección por sífilis</li> <li>• Anti-VIH</li> <li>• Concentraciones séricas de vit B12</li> <li>• Radiografía de tórax</li> </ul>	<p><b>Pruebas especializadas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tomografía computarizada del cráneo</li> <li>• Resonancia magnética del cráneo</li> <li>• Gammaografía de perfusión (SPECT)</li> <li>• Pruebas neuropsicológicas</li> <li>• Electroencefalograma</li> <li>• Líquido cefalorraquídeo</li> </ul> <p><b>En casos especiales</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Niveles séricos de cobre</li> <li>• Anticuerpos antinucleares</li> <li>• Antitiroideos</li> <li>• Anti-Hu</li> <li>• Investigación de intoxicaciones</li> </ul> <p><b>En casos muy especiales</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Biopsia cerebral</li> </ul>
---	--

## Referencias

Achiron, A., & Barak, Y. (2006). Cognitive changes in early multiple sclerosis: A call for a common framework. *Journal of Neurology*, 245, 47-51.

Ala, T. A., Doss, R. C., & Sullivan, C. J. (2004). Reversible dementia: A case of cryptococcal meningitis masquerading as Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 6, 503-508.

Albert, M. L., Feldman, R. G., & Willis. A. L. (1974). The 'subcortical dementia' of progressive supranuclear palsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 37, 121-130.

Alessio, A., Bonilha, L., Rorden, C., Kobayashi, E., Min, L. L., Damasceno, B. P., & Cendes, F. (2006). Memory and

language impairments and their relationships to hippocampal and perirhinal cortex damage in patients with medial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behavioral*, 8, 593-600.

Amato, M. P., Portaccio, E., Goretti, B., Zipoli, V., Iudice, A., Della Pina, D., et al. (2010). Relevance of cognitive deterioration in early relapsing-remitting MS: A 3-year follow-up study. *Multiple Sclerosis*, 16, 1474-1482.

American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4a ed.). Washington, DC: Autor.

American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of*

*Mental Disorders* (4a ed. Text Revision). Washington, DC: Autor.

American Psychiatric Association. (2011). DSM-5 Development. Recuperado Diciembre 26, 2011, de <http://www.dsm5.org/PROPOSEDREVISI/ONS/Pages/Delirium,Dementia,Amnestic,OtherCognitive.aspx>

Anderson, N. E., & Barber, P. A. (2008). Limbic encephalitis: A review. *Journal of Clinical Neuroscience*, 15, 961-971.

Areza-Fegyveres, R., Caramelli, P., Porto, C. S., Ono, C. R., Buchpiguel, C. A., & Nitrini, R. (2007). The syndrome of progressive posterior cortical dysfunction: A multiple case study and review. *Dementia & Neuropsychologia*, 1, 311-319.

Bataller, L., & Dalmau, J. (2009). Paraneoplastic disorders of the memory and cognition. En B. L. Miller & B. F. Boeve (Eds.), *The behavioral neurology of dementia* (pp. 344-394). Cambridge University Press, Cambridge.

Berg, A. T. (2011). Epilepsy, cognition, and behavior: The clinical Picture. *Epilepsia*, 52(Suppl. 1), 7-12.

Brenner, L. A. (2011). Neuropsychological and neuroimaging findings in traumatic brain injury and post-traumatic stress disorder. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 13, 311-323.

Brodie, M. J., Elder, A. T., & Kwan, P. (2009). Epilepsy in later life. *Lancet Neurology*, 8, 1019-1030.

Cairns, N. J. (2008). Neuronal intermediate filament inclusion disease. *Handbook of Clinical Neurology*, 89, 443-448.

Caselli, R. J., Boeve, B. F., Scheithauer, B. W., O'Duffy, J. D., & Hunder, G. G. (1999). Nonvasculitic autoimmune inflammatory meningoencephalitis (NAIM): A reversible form of encephalopathy. *Neurology*, 53, 1579-1581.

Castillo, P., Woodruff, B., Caselli, R., Vernino, S., Lucchinetti, C., Swanson, J., et al. (2006). Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis. *Archives of Neurology*, 63, 197-202.

Cerqueira, A. C. R., Bezerra, J. M. F., Magalhães, G. C., Rozenthal, R., & Nardi, A. E. (2008). Hashimoto's encephalopathy with clinical features similar to those of Creutzfeldt-Jakob disease. *Arquivos de Neuropsiquiatria*, 66, 903-905.

Chong, J. Y., Rowland L. P., & Utiger, R. D. (2003). Hashimoto encephalopathy: Syndrome or myth? *Archives of Neurology*, 60, 164-171.

Chong J. Y., & Rowland, L. P. (2006). What's in a NAIM? Hashimoto encephalopathy, steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis, or nonvasculitic autoimmune meningoencephalitis? *Archives of Neurology*, 63, 175-176.

Christo, P. P. (2010). Alterações cognitivas na infecção pelo HIV e AIDS. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 56, 242-247.

Ciampi de Andrade, D., Rodrigues, C. L., Abraham, R., Castro, L. H., Livramento, J. A., Machado, L. R., et al. (2010). Cognitive impairment and dementia in neurocysticercosis: A cross-sectional controlled study. *Neurology*, 20, 1288-1295.

- Clarfield, A. M. (1988). The reversible dementias: do they reverse? *Annals of Internal Medicine*, 109, 476-486.
- Clarfield, A. M. (2003). The decreasing prevalence of reversible dementias: An update meta-analysis. *Archives of Internal Medicine*, 163, 2219-2229.
- Cummings, J. L., & Benson, D. F. (1992). *Dementia: A clinical approach*. Butterworth-Heinemann: Boston.
- Cummings, J.L., & Mega, M.S. (2003). *Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*. Oxford: Oxford University Press.
- Doherty, C. P., Schlossmacher, M., Torres, N., Bromfield, E., & Samuels, M. A. (2002). Hashimoto's encephalopathy mimicking Creutzfeldt-Jakob disease: Brain biopsy findings. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 73, 601-602.
- Fenollar, F., Puéchal, X., & Raoult, D. (2007). Whipple's disease. *New England Journal of Medicine*, 356, 55-66.
- Ferri, C. P., Prince, M., Brayne, H., Brodaty, H., Fratiglioni, L., Ganguli, M., et al. (2005). Global prevalence of dementia: A Delphi consensus study. *Lancet*, 366, 2112-2117.
- Foley, J. M., Wright, M. J., Gooding, A. L., Ettenhofer, M., Kim, M., Choi, M., et al. (2011). Operationalization of the updated diagnostic algorithm for classifying HIV-related cognitive impairment and dementia. *International Psychogeriatrics*, 23, 835-843.
- Frota, N. A. F., da Silva, M. N. M., & Damin, A. E. (2011). Hidrocefalia de pressão normal. En S. M. D. Brucki, R. M. Magaldi, L. S. Morillo, I. Carvalho, T. R. Perroco, C. M. C. Bottino, W. Jacob Filho, & R. Nitrini (Eds.), *Demências: Enfoque Multidisciplinar. Das bases fisiopatológicas ao diagnóstico e tratamento* (pp.309-318). Atheneu: São Paulo.
- Frota, N. A. F., Nitrini, R., Damasceno, B. P., Forlenza, O., Dias-Tosta, E., Silva, A. B., et al. (2011). Critérios para o diagnóstico de doença de Alzheimer. *Dementia & Neuropsychologia*, 5 (Suppl 1), 5-10.
- Geschwind, M. D. (2010). Rapidly progressive dementia: Prion diseases and other rapid dementias. *Continuum Lifelong Learning Neurology*, 16, 31-56.
- Geschwind, M. D., Haman, A., & Miller, B. L. (2007). Rapidly progressive dementia. *Neurologic Clinics*, 25, 783-807.
- Geschwind, M. D., Shu, H., Haman, A., Sejvar, J.J., & Miller, B. L. (2008). Rapidly progressive dementia. *Annals of Neurology*, 64, 97-108.
- Glanz, B. I., Healy, B. C., Hviid, L. E., Chitnis, T., & Weiner, H. L. (2012). Cognitive deterioration in patients with early multiple sclerosis: A 5-year study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 83, 38-43.
- Hodges, J. R., Patterson, K., Oxburry, S., & Funnell, E. (1992). Semantic dementia. Progressive fluent aphasia with temporal lobe atrophy. *Brain*, 115, 1783-1806.
- Huang, N., Marie, S. K., Livramento, J. A., Chammas, R., & Nitrini, R. (2003). 14-3-3 protein in the CSF of patients with rapidly progressive dementia. *Neurology*, 61, 354-357.

- Ingelsson, M., & Hyman, B. T. (2002). Disordered proteins in dementia. *Annals of Medicine*, 34, 259-271.
- Janssen, E. S., Nwanyanwu, O. C., Selik, R. M., & Stehr-Green, J. K. (1992). Epidemiology of human immunodeficiency virus encephalopathy in the United States. *Neurology*, 42, 1472-1476.
- Jorm, A. F., Korten, A. E., & Henderson, A. S. (1987). The prevalence of dementia: A quantitative integration of the literature. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 76, 465-479.
- Josephs, K. A., Ahlskog, E., Parisi, J. E., Boeve, B. F., Crum, B. A., Giannini, C., & Petersen, R. C. (2009). Rapidly progressive neurodegenerative dementias. *Archives of Neurology*, 66, 201-207.
- Kelley, B. J., Boeve, B. F., & Josephs, K. A. (2008). Young-onset dementia: Demographic and etiologic characteristics of 235 patients. *Archives of Neurology*, 65, 1502-1508.
- Kelley, B. J., Boeve, B. F., & Josephs, K. A. (2009). Rapidly progressive young-onset dementia. *Cognitive and Behavioural Neurology*, 22, 22-27.
- Kikuchi, E. L. (2011). Classificação das síndromes demenciais. En S. M. D. Brucki, R. M. Magaldi, L. S. Morillo, I. Carvalho, T. R. Perroco, C. M. C. Bottino, W. Jacob Filho, & R. Nitrini (Eds.). *Demências: Enfoque Multidisciplinar. Das bases fisiopatológicas ao diagnóstico e tratamento* (pp. 51-55). Atheneu: São Paulo.
- Letendre, S. L., Ellis, R. J., Everall, I., Ances, B., Bharti, A., & McCutchan, J. A. (2009). Neurologic complications of HIV disease and their treatment. *Top HIV Medicine*, 17, 46-56.
- Lopes, M. A., Hototian, S. R., Reis, G. C., Elkis, H., & Bottino, C. M. C. (2007). Systematic review of dementia prevalence 1994 to 2000. *Dementia & Neuropsychologia*, 3, 230-240.
- Mathews, R., Bak, T.H., & Hodges, J.R. (2012). Diagnostic criteria for corticobasal syndrome: A comparative study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 83, 405-410.
- McArthur, J. C., McClernon, D. R., & Cronin, M. F. (1997). Relationship between human immunodeficiency virus-associated dementia and viral in cerebrospinal fluid and brain. *Annals of Neurology*, 42, 689-698.
- McKeon, A., Lennon, V. A., & Pittock, S. J. (2010). Immunotherapy-responsive dementias and encephalopathies. *Continuum Lifelong Neurology*, 16, 80-101.
- McKeith, I. G., Dickson, D. W., Lowe, J., Emre, M., O'Brien, J. T., Feldman, H., et al. (2005). Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies. Third report of the DLB consortium. *Neurology*, 65, 1863-1872.
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, Jr. C. R., Kawas, C. H., et al. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 7, 263-269.
- Mesulam, M. M. (2000). Aging, Alzheimer's disease, and dementia. En M. M. Mesulam (Ed.), *Principles of behavioral*

and cognitive neurology (pp. 439-522). New York: Oxford University Press.

Mesulam, M. M. (2001). Primary progressive aphasia. *Annals of Neurology*, 49, 425-432.

Mesulam, M. M. (2003). Primary progressive aphasia -a language-based dementia. *New England Journal of Medicine*, 349, 1535-1542.

Mychack, P., Kramer, J. H., Boone, K. B., & Miller, B. L. (2001). The influence of right frontotemporal dysfunction on social behavior in frontotemporal dementia. *Neurology*, 56, S11-S15.

Nelson, P. T., Head, E., Schmitt, F. A., Davis, P. R., Neltner, J. H., Jicha, G. A. et al. (2011). Alzheimer's disease is not "brain aging": Neuropathological, genetic, and epidemiological human studies. *Acta Neuropathologica*, 121, 571-587.

Nitrini, R. (2008). Clinical and therapeutic aspects of dementia in syphilis and Lyme disease. *Handbook of Clinical Neurology*, 89, 819-823.

Nitrini, R., Bottino, C. M., Albala, C., Custodio Capuñay, N. S., Detzoian, C., Llibre Rodriguez, J. J., et al. (2009). Prevalence of dementia in Latin America: a collaborative study of population-based cohorts. *International Psychogeriatrics*, 21, 622-630.

Nitrini, R., Paiva, A. R. B., Takada, L. T., & Brucki, S. M. D. (2010). Did you rule out neurosyphilis? *Dementia & Neuropsychologia*, 4, 338-345.

Ramsay, R. E., Rowan, A. J., & Pryor, F. M. (2004). Special considerations in treating the elderly patient with epilepsy. *Neurology*, 62(Suppl 2), S24-S29.

Reuter, F., Zaaoui, W., Crespy, L., Faivre, A., Rico, A., Malikova, I., et al. (2011). Frequency of cognitive impairment dramatically increases during the first 5 years of multiple sclerosis. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 82, 1157-1159.

Román, G. C., Tatemichi, T. K., Erkinjuntti, T., Cummings, J. L., Masdeu, J. C., Garcia, J. H., et al. (1993). Vascular dementia: Diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*, 43, 250-260.

Shaw, P. J., Walls, T. J., Newman, P. K., Cleland, P. G., & Cartledge, N. E. (1991). Hashimoto's encephalopathy: A steroid-responsive disorder associated with high anti-thyroid antibody titers-report of 5 cases. *Neurology*, 41, 228-233.

Singer, E. J., Valdes-Sueiras, M., Commins, D., & Levine, A. (2010). Neurologic presentations of AIDS. *Neurologic Clinics*, 28, 253-275.

Snowden, J. S., Goulding, P. J., & Neary, D. (1989). Semantic dementia: A form of circumscribed cerebral atrophy. *Behavioural Neurology*, 2, 167-182.

Tüzün, E., & Dalmau, J. (2007). Limbic encephalitis and variants: Classification, diagnosis and treatment. *The Neurologist*, 13, 261-271.

Vernino, S., Geschwind, M., & Boeve, B. (2007). Autoimmune encephalopathies. *The Neurologist*, 13, 140-147.

Warren, J. D., Schott, J. M., Fox, N. C., Thom, M., Revesz, T., Holton, J. L., et al. (2005). Brain biopsy in dementia. *Brain*, 128, 2016-2025.

Weintraub, S., & Mesulam, M. M. (1993). Four neuropsychological profiles in dementia. En F. Boller, & J. Grafman (Eds.), *Handbook of neuropsychology* (pp.253-281). Amsterdam: Elsevier.

Weytingh, M. D., Bossuyt, P. M. M., & Vancrevel, H. (1995). Reversible dementia – more than 10-percent or less than 1 percent - a quantitative review. *Journal of*

*Neurology*, 242, 466-471.

Whitehouse, P. J. (1993). *Dementia*. Philadelphia: Davis.

World Health Organization. (1992). *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines*. Geneva: World Health Organization.