

Revista Argentina

ALZHEIMER

Y OTROS TRASTORNOS COGNITIVOS

Nº 13

AÑO 2012

Demencia fronto-temporal
Revisión

Pág 5

Los procesos
de categorización
en la memoria semántica
en pacientes con Alzheimer
y su relación con la memoria
episódica verbal

Pág 21

Genética y resiliencia
cognitiva: apolipoproteína E,
enfermedad de Alzheimer
y demencia mixta

Pág 24

Estrategias terapéuticas
actuales en la enfermedad
de Alzheimer

Pág 33



CARRIER®

MEMANTINA - DONEPECILO

PLUS

*La forma más simple
de prolongar
los buenos momentos*



- Simplifica la administración favoreciendo la adherencia al tratamiento
- Disminuye significativamente el costo del tratamiento
- Asegura la toma de ambos fármacos a dosis terapéuticamente útiles
- Mejora la calidad de vida del paciente y su cuidador
- Retrasa la institucionalización del paciente

CARRIER®
20/10 PLUS

Memantina 20 mg / Donepecilo 10 mg
56 comprimidos
(28 comprimidos + 28 comprimidos)

CARRIER®
20/5 PLUS

Memantina 20 mg / Donepecilo 5 mg
56 comprimidos
(28 comprimidos + 28 comprimidos)



Desde hace más de **135** años
CASASCO
www.casasco.com.ar

STAFF

DIRECTOR- PRESIDENTE

Dr. Luis Ignacio Brusco

SECRETARIO CIENTÍFICO

Dr. Janus Kremer

Dr. Carlos Mangone

COMITÉ CIENTÍFICO NACIONAL

Dr. Ricardo Allegri / Dr. Aníbal Areco / Dr. Pablo Azurmendi / Dr. Pablo Bagnati/ Lic. Dolores Barreto / Dr. Roberto Caccuri / Dr. Daniel Cardinali / Dr. Oscar Colombo/ Dr. Sergio Czerwonko / Dra. María Marta Esnaola y Rojas / Dra. Cecilia Fernandez / Dra. Silvia García / Lic. Angel Goldfard / Dr. Ángel Golimstok / Dr. Salvador Guinjoan / Dr. Ramiro Isla / Dr. Eduardo Kohler / Lic. Mariela Licitra / Dr. Ramiro Linares / Dra. Ma. Alejandra López / Dr. Daniel López / Dr. Miguel Angel Martin / Dra. Marina Mercacini / Dra. Laura Morelli / Dra. Carolina Muchnik / Dr. Juan A. Ollari / Lic. Alexandra Panopulos / Lic. Silvina Petrungraro / Dr. Edgardo Reich / Lic. Fernanda Rodríguez / Dra. Griselda Russo / Dr. Gabriel Samperisi / Dr. Diego Sarasola / Dr. Fernando Taragano / Dr. Gerardo Tiezzi / Dr. Julio Zarra / Dr. Daniel Zuin

COMITÉ DE RELACIONES INSTITUCIONALES

Srta. Lisa Denis / Dr. Gustavo Gonzalez Ferreira / Dr. Gaston Monaco / Dra. Guillermina Olavaria / Dra. Paola Quaranta / Dra. Florencia Reynoso

SECRETARÍA DE REDACCIÓN

Lic. Vanesa Arruabarrena / Lic. Cecilia Graves Ozan / Dra. Natividad Olivari

EDITORIAL

A nivel mundial observamos que hay un cambio demográfico desde el punto de vista epidemiológico dado que cada vez son más numerosos los pacientes de la tercera edad. El estudio de esta población es de suma importancia ya que nos permite comprender el proceso del envejecimiento y el impacto que los factores ambientales tienen sobre su desarrollo. En consecuencia, esta compleja tarea ha generado distintas líneas de investigación que aún hoy continúan desarrollándose. Si bien se ha avanzado, y los conocimientos sobre la Enfermedad de Alzheimer y otros trastornos cognitivos es mayor, aún queda un largo camino en la búsqueda de medidas preventivas y nuevas estrategias terapéuticas que mejoren la calidad de vida de los pacientes y de sus familiares.

Es por eso que en este nuevo número de la Revista Argentina de Alzheimer hallarán artículos diversos sobre patologías neurocognitivas que impactan fuertemente sobre la población.

Queremos recordarles que desde la Asociación Alzheimer Argentina ofrecemos apoyo e información a los familiares de pacientes con enfermedades que padezcan trastornos cognitivos, y a la comunidad en general. Así como participamos y brindamos capacitación profesional dentro de las Jornadas Argentinas de Alzheimer y otros trastornos cognitivos que se realizan todos los años en el mes de agosto.

Asociación Alzheimer Argentina

Editorial: PUGNA - Cecys

SUMARIO

Demencias fronto-temporal. Revisión PÁG 5

Dr. Nicolás Quintero

Lic. Natalia Schechtel

Lic. Romina Tion

Los procesos de categorización en la memoria semántica en pacientes con Alzheimer y su relación con la memoria episódica verbal PÁG 21

Lic. Ana Comesaña

Genética y resiliencia cognitiva: apolipoproteína E, enfermedad de Alzheimer y demencia mixta PÁG 24

Prof. Dr. Luis Ignacio Brusco

Dra. Natividad Olivari

Estrategias terapéuticas actuales en la enfermedad de Alzheimer PÁG 33

Prof. Dr. Luis Ignacio Brusco

Dr. Gustavo Gonzalez Ferreira

Dr. Guillermo Jemar

Dra. Natividad Olivari

ALZHEIMER 2013

XV JORNADAS DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

y otros trastornos cognitivos

21, 22 y 23
Agosto
9 a 19hs

Hotel NH & Tower
Buenos Aires
Bolivar 120

-Inscripción Previa-

2013

Demencia Fronto-Temporal. Revisión

(
Dr. Nicolás Quintero
Psiquiatra
)

(
Lic. Natalia Schechtel
Fonoaudióloga
)

(
Lic. Romina Tion
Psicóloga
)

EL LOBULO FRONTAL Y SU ROL EN EL COMPORTAMIENTO HUMANO

El lóbulo frontal es la adquisición filogenética más reciente y en el hombre ocupa la tercera parte de la corteza cerebral. Durante más de cien años representó un enigma para los especialistas, al punto de ser considerado una estructura silente (afuncional) que no mantenía relación alguna con la conducta humana.

La clarificación del papel que desempeña el lóbulo frontal en la organización comportamental constituye una de las áreas más prolíferas de la investigación en neurociencias.¹ La conjunción de la investigación neuropsicológica clínica y el estudio de las bases neurobiológicas de la cognición con métodos de neuroimagen funcional, ha permitido un importante avance al respecto.

Uno de los principales aportes en el estudio de las implicancias de esta región cerebral en el comportamiento fue realizado por el Dr. John Harlow (1868) quien describe el célebre caso de Phineas Gage, un "eficiente y capaz" trabajador del ferrocarril de Boston, quién sufrió un accidente en 1848, a los 25 años de edad, en el que una barra de hierro penetró por el maxilar y le atravesó ambos lóbulos frontales (Imagen 1). El paciente ni siquiera perdió el conocimiento. No dejó de hablar, ni presentó un déficit motor ni sensitivo, pero jamás pudo volver a trabajar, por su gran cambio de carácter ("Gage, ya no era Gage").

Este caso ha sido extensamente investigado por un equipo de neurobiólogos liderados por Hanna y Antonio Damasio en la Universidad de Iowa. Los investigadores concluyeron que Gage

había sufrido una lesión en la parte del cerebro llamada **corteza prefrontal**, y los estudios de pacientes contemporáneos con tipos de lesiones similares han confirmado que la corteza prefrontal, en especial la **corteza orbitofrontal**, juega un papel importante en la toma de decisiones sociales y morales. Lo que después del accidente le faltó a Gage son precisamente aquellas facultades con sede en esta región del lóbulo frontal, a saber, la capacidad para anticipar y planificar el futuro, la organización temporal de la conducta, el sentido de la responsabilidad hacia sí mismo y hacia los demás, la posibilidad de adaptarse a un entorno social complejo a costa de reprimir las propias tendencias instintivas, lo que podría resumirse por juicio ético y conducta social".

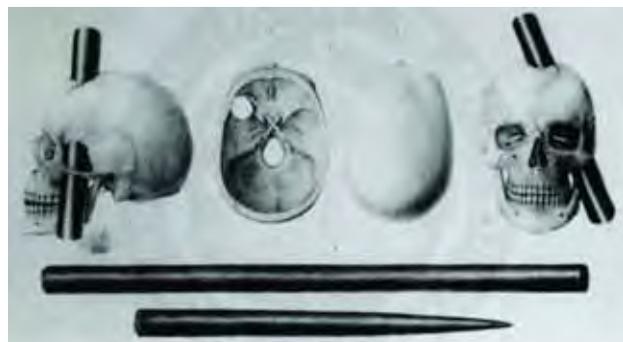


Imagen 1: Caso Phineas Gage

El lóbulo frontal mediatiza conductas que son distintivamente humanas, es el encargado de gestionar privilegiadamente "lo que uno es y cómo es". Es el punto crucial de integración de la información del medio ambiente, del medio interno del



individuo y de su estado emocional.ⁱⁱⁱ Tiene un rol fundamental en habilidades cognitivas, en memoria de trabajo, en la toma de decisiones, en la forma de expectativas de cómo obtener una recompensa y, en general, lo que se denomina “**funcionamiento ejecutivo**”. Estos procesos son llevados a cabo gracias a una intrincada red de circuitos cortico-corticales y fronto-subcorticales. El marco de los sistemas frontales-subcorticales proporciona una base para entender las funciones del lóbulo frontal^{iv}.

Funciones Ejecutivas

Las funciones ejecutivas son operaciones mentales que están críticamente involucradas en la propia adaptación a situaciones nuevas. Son, en sí mismas, procesos cognitivos que orquestan u organizan las ideas, movimientos o acciones relativamente simples en comportamientos complejos y dirigidos hacia un fin. Estas funciones son primordiales en todos los comportamientos necesarios para mantener la autonomía personal; asimismo, fundamenta la personalidad y el mantenimiento del comportamiento: la conciencia, la empatía y la sensibilidad social.^v

Existe un acuerdo en incluir los siguientes procesos como parte del funcionamiento ejecutivo:^{vi}

- Formulación de un objetivo o meta.
- Planificación (elaboración de un plan basado en una estrategia autogenerada, incluyendo la elección entre secuencias de conductas alternativas).
- Iniciación de la respuesta.
- Inhibición de la producción de respuestas automáticas inapropiadas en un contexto particular.
- Flexibilidad (capacidad de cambio o corrección de la respuesta, en base a la información obtenida del medio).
- Automonitoreo de la conducta.
- Organización del pensamiento.
- Capacidad de razonamiento abstracto y conceptual.
- Control de la atención (mantener la atención durante largos períodos de tiempo para asegurarse el desarrollo de largas secuencias de comportamientos).
- Memoria de trabajo (mantenimiento en memoria de trabajo de los datos con que se cuenta para su logro y del plan de respuesta).

Dada la variedad y complejidad de los procesos implicados, la evaluación neuropsicológica de las funciones ejecutivas no es una tarea sencilla.

CIRCUITOS FRONTO-SUBCORTICALES

La corteza prefrontal y paralímbica y sus diversas regiones, dorsolateral, orbitaria y mesial, están conectadas con diversas estructuras subcorticales, formando *circuitos frontosubcorticales*, lo que explica que los síntomas que provoca una lesión frontal sean distintos según la región o circuito afectado. También explica el que determinadas lesiones a distancia de la corteza prefrontal, pero que involucran a alguno de esos circuitos, den lugar a síntomas frontales. Así mismo, ese es el motivo por el que pacientes con lesiones cerebrales múltiples presentan síntomas frontales, ya que alguna de esas lesiones afectará partes de alguno de los circuitos.

Los circuitos fronto-subcorticales tienen una estructura básica: conectan el lóbulo frontal con el núcleo estriado, el pálido, la sustancia nigra, el tálamo y de nuevo la corteza frontal. Todos los circuitos comparten estructuras en común, pero se mantienen separados anatómicamente.^{vii}

En estos circuitos intervienen varios neurotransmisores. La proyección cortico-estriatal está constituida por neuronas glutamérgicas excitadoras. El GABA es el neurotransmisor inhibitorio de la proyección entre el estriado y el pálido y entre el pálido y el tálamo. Finalmente, la proyección talamo-cortical es excitatoria. Otros transmisores como la acetilcolina, la dopamina y la serotonina también están presentes en el circuito y podrían tener repercusiones clínicas y terapéuticas.^{viii}

Hay 5 circuitos fronto-subcorticales reconocidos: uno "motor", que se origina en el área suplementaria motora; un circuito "oculomotor", que parte del área 8, y tres más que parten de las distintas regiones de la corteza prefrontal (dorsolateral, orbitofrontal y del cíngulo anterior).

El daño en estos circuitos funcionalmente especializados ocasionaría patologías diferenciales, además permite justificar la presencia de síntomas frontales en cuadros considerados neurológicos (como los procesos neurodegenerativos) o clásicamente psiquiátricos (como la esquizofrenia).

De los circuitos señalados, tres son relacionados con el comportamiento: el **dorsolateral**, el **orbitofrontal** y el **cingulado anterior** (Tabla I).

Tabla I. Circuitos fronto-subcorticales en la conducta.¹⁴

	DORSOLATERAL	FRONTO-ORBITARIO	MESIAL
Anatomía	Área 9-10 Brodmann caudado DL, pálido LDM tálamo VA, DM	Área 11-12 Brodmann caudado VM, pálido MDM tálamo VA, DM	Área 24 Brodmann n. acumbes, pálido RL tálamo DM
Síntoma principal	Síndrome disejecutivo	Cambio de personalidad (desinhibición)	Abulia
Síntomas asociados	Alteración memoria de trabajo Secuenciación "Amnesia frontal" Escasa fluidez verbal y no verbal Alteración programación motora	Ausencia normas sociales Descontrol de impulsos reiterativos Conducta de utilización moria	Mutismo acinético Desmotivados Ausencia de respuestas: motoras, verbales o emocionales
Finalidad	Organizar la información para responder a estímulos externos	Responder a estímulos según la emoción que produzcan	Responder según nuestra motivación interna

DL: dorsolateral; LDM: lateral dorsomedial; VA: ventral anterior; DM: dorsomediano; VM: ventromedial; MDM: medial dorsomedial; RL: rostralateral.

Los circuitos fronto-subcorticales permiten una mejor comprensión de los cambios de conducta y los trastornos de la personalidad asociados a diversos trastornos neurológicos.

Síndrome Dorsolateral o Síndrome Disejecutivo*

El síndrome dorsolateral lo puede provocar una lesión en cualquier región de circuito dorsolateral, pero principalmente por lesión de las áreas 9 y 10 de Brodmann (Imagen 2). Se produce una alteración intelectual como resultado de un trastorno en las siguientes funciones:

- **Función ejecutiva:** implica la capacidad de generar hipótesis, planear acciones y tomar decisiones para conseguir un objetivo, de focalizar la atención, de analizar los resultados y cambiar de táctica si es preciso, y no entretenerse con estímulos irrelevantes. Según Lezak, no se trata de una función cognitiva específica, sino de aquellas capacidades que permiten a una persona llevar a cabo con éxito una conducta con un propósito determinado.

- **Memoria de trabajo:** para algunos autores, ésta es la base real de la "inteligencia". Es la información que una persona es capaz de mantener "en mente" y que va a necesitar en breve plazo, mientras realiza una acción concreta (se trata de una memoria a corto plazo).

- **Ordenación temporal de acontecimientos:** los pacientes tienen dificultades para ordenar los acontecimientos en el

tiempo o seguir una secuencia, tanto verbal como motora (trastornos de la secuenciación).

- **Alteraciones de memoria:** sin llegar a tener un síndrome amnésico, los pacientes van a sufrir alteraciones de memoria. A pesar de mantener conservada la memoria en las pruebas neuropsicológicas, no tienen la habilidad para utilizarla en situaciones de la vida real. Tienen capacidad de almacenar información, pero dificultades para recuperarla. Algunos autores opinan que es debido a que este proceso mnésico requiere seguir una estrategia y realizar un esfuerzo. La dificultad en el recuerdo puede ser también debida a una ineficacia en los mecanismos de codificación de la información causada por déficit de atención o en las funciones ejecutivas propiamente dichas.

- **Reducción de la fluidez verbal y no verbal:** si bien los pacientes con lesión estricta prefrontal no tienen un síndrome afásico, presentan dificultades para generar palabras (fluidez verbal) y para la comprensión de estructuras gramaticales tanto en el lenguaje oral como escrito. El lenguaje tiende a ser escaso. También se observa escasa fluidez a la hora de realizar dibujos espontáneamente y dificultades para copiar figuras complejas (mala estrategia).

- **Defecto en la programación motora:** este trastorno es evidente al realizar tareas motoras alternantes o recíprocas con las manos. Los pacientes pueden presentar una disociación entre sus respuestas verbales y motoras (disociación entre "saber" y "hacer").



• **Alteración del comportamiento:** los pacientes con lesión dorsolateral tienden a aparecer apáticos, lentos, inatentos, desmotivados, distraídos, dependientes del ambiente, sin concretar la atención, carecen de curiosidad. Con lesiones izquierdas, la depresión es frecuente.

Síndrome Orbitofrontal (Cambio de personalidad)^{xi}

El síndrome orbitofrontal se produciría por una lesión a cualquier nivel del circuito orbitofrontal pero especialmente por lesión de las áreas basales 11 y 12 de Brodmann (Imagen 3). Una causa frecuente de lesión en esta región es la ruptura de un aneurisma de la arteria comunicante anterior.

Se asocia con conductas de desinhibición, labilidad emocional, irritabilidad, distractibilidad y dificultades para responder a señales social. Damasio utiliza el término "sociopatía adquirida", para pacientes con lesiones en esta área que presentaban este tipo de desregulación sin toma de consciencia de las consecuencias de sus actos y sin sentimientos de culpa.

La corteza orbitofrontal corresponde a la representación neocortical del sistema límbico y tiene que ver con la adecuación en tiempo, espacio e intensidad, de la conducta en respuesta a un estímulo externo. Las lesiones en esta área parecen desconectar un sistema de vigilancia frontal del sistema límbico y, como resultado, se produce una desinhibición y labilidad emocionales, es decir, un cambio de personalidad con las siguientes características:

• Los pacientes pueden aparecer desinhibidos, sin tener en cuenta las normas sociales, con un mal control de impulsos, incapaces de inhibir respuestas incorrectas. Son personas generalmente reiterativas.

• Algunos pueden presentar el *síndrome de dependencia del medio ambiente* descrito por Lhermitte, con tendencia a imitar al examinador o tocar y utilizar todos los objetos que tienen a su alcance (*conducta de imitación y utilización*). Parece ser que la pérdida de inhibición frontal da lugar a una hiperactividad parietal, con una tendencia a explorar el entorno con el tacto. Es decir, se pierde el equilibrio entre la función frontal y la parietal.^x Con una lesión frontal, los pacientes no son autónomos del medio ambiente y cualquier estímulo puede ser digno de explorar, mientras que con una lesión parietal el paciente se centra en sus propias sensaciones aunque vayan totalmente en contra de la evidencia, por ejemplo, los pacientes que ignoran su hemiplejía (anosognosia) o los que ignoran una parte de su

cuerpo (asomatognosia) o los que ignoran todo un hemiespacio (heminegligencia).

La conducta de utilización es más rara pero, en cualquier caso, ninguna de las dos (utilización e imitación) se ha observado en patología que no sea frontal.

• Otra característica es un peculiar "sentido" del humor, conocido clásicamente como "*moria*". Se refiere a que el paciente parece divertirse con lo que a nadie hace gracia. Sin embargo, también se ha descrito una incapacidad para "captar" el sentido de un chiste o juegos de palabras.

• Además de este cambio de personalidad, y al contrario de los pacientes con lesión dorsolateral, los pacientes con lesión basal aparecen eufóricos, a veces incluso maníacos. Este hecho es más frecuente con lesiones derechas, pudiendo llegar a presentar un trastorno obsesivo-compulsivo.

Síndrome Mesial Frontal (Apatía y mutismo)^{xiii}

El síndrome mesial frontal se produce por una lesión a cualquier nivel del circuito mesial, pero especialmente por lesión del área 24, la región anterior del giro en cíngulo (Imagen 4). Un caso clásico con este síndrome fue descrito por Mesulam y sus características son las siguientes:

• El principal síntoma, especialmente si se trata de lesiones bilaterales, es el *mutismo acinético*. El paciente está despierto, pero sumido en una total apatía y no muestra ningún tipo de emoción. Sólo responde a sus propios motivos, es decir, no contesta a las preguntas ni presenta respuestas motoras. Sin embargo, puede hablar y moverse perfectamente si lo desea.

• Otras características es la *abulia*: estado de ausencia de motivación y de falta de interés por las cosas, aunque sean chocantes o nuevas para él. Generalmente se acompaña por apatía.

Este síndrome, que no es frecuente en la clínica neurológica, se puede observar con infartos bilaterales en el territorio de la arteria cerebral anterior. Es notorio que este síndrome es el que mejor correlación anatómo-clínica tiene.

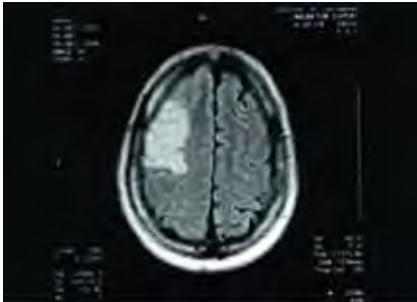


Imagen 2. Síndrome Dorsolateral (RMN)

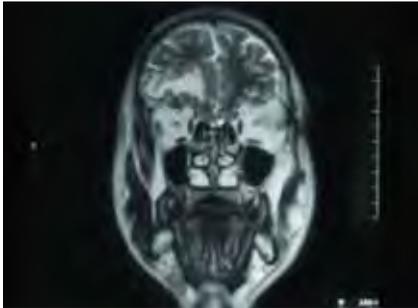


Imagen 3. Síndrome Orbito-frontal (RMN)



Imagen 4. Síndrome Mesial Frontal (RMN)

DEMENCIA FRONTO-TEMPORAL

El diagnóstico de la Demencia Fronto-Temporal ha sido durante años un desafío, debido en parte a un importante desconocimiento de esta enfermedad y por otra a una falta de consenso en los criterios diagnósticos. Además, la idea de que la definición de **demencia** implica un *trastorno general de la memoria y las capacidades intelectuales* junto con el desinterés por los aspectos no-cognitivos de las demencias, hizo que se prestara poca atención a los trastornos de presentación focal.

La presencia de un trastorno conductual que predomina sobre el deterioro cognitivo sugiere la posibilidad de una Demencia Fronto-Temporal. Generalmente, las alteraciones conductuales constituyen los únicos signos evidentes de enfermedad durante largos períodos de tiempo, apreciándose los trastornos en las esferas cognitiva, neurológica y neuroradiológica en estadios más avanzados de evolución.^{xiv}

En la mayoría de los casos, el inicio de la enfermedad ocurre en la etapa presenil de la vida, con un rango promedio de edad de inicio entre los 45 y 65 años y preponderancia de afectación del sexo masculino.^{xv} Su comienzo es insidioso y gradualmente progresivo.

Es una entidad heterogénea que afecta las regiones frontales y la región anterior de los lóbulos temporales.

La presentación clínica varía, dependiendo de si la afectación comienza específicamente en el lóbulo frontal o temporal. Cuando el desarrollo de la patología comienza en los lóbulos frontales, los cambios principales acontecen en la personalidad y en la conducta (Variante Conductual), en cambio cuando la enfermedad afecta al lóbulo temporal, presenta una pérdida del lenguaje (Afasia Progresiva No Fluente, Demencia Semántica); que se caracteriza por la pérdida de la habilidad de producir o comprender el lenguaje.

Los cerebros afectados con D.F.T. denotan una pérdida severa de células cerebrales (neuronas). Presentan una acumulación de una proteína celular conocida como "ubiquitina", la cual se encarga de eliminar los materiales desechables de las células cerebrales.

En algunos de los casos de D.F.T. esta proteína aumenta. Investigaciones recientes han demostrado que la acumulación de ubiquitina está ligada a otra proteína (llamada TDP-43) que cumple un rol fundamental en el núcleo celular.

También las personas con una acumulación de ubiquitina, sufren una mutación genética, aunque esta vez en el gen de la "Progranulina" que también está ubicada en el cromosoma 17. Se presume que la progranulina mantendría la integridad de las neuronas en los circuitos frontotemporales.



ANTECEDENTES

El interés por los procesos neurodegenerativos frontotemporales se inició en 1892, cuando el neuropsiquiatra Arnold Pick describió el caso clínico de un paciente con afasia y deterioro cognitivo y en el que en el examen necrópsico se halló atrofia del lóbulo temporal izquierdo. Alois Alzheimer, en 1911, describió las alteraciones neuropatológicas (cuerpos y células de Pick) y Carl Schneider, en 1927, propuso el término de enfermedad de Pick.^{xvi}

Esta enfermedad fue considerada poco habitual y difícil de diagnosticar hasta que en 1994, a raíz de los estudios realizados por los grupos Lund y Manchester (Tabla II), se propusieron criterios diagnósticos que a pesar de no ofrecer grados de certeza diagnóstica, recogen las características clínicas más comunes de la demencia fronto-temporal.

Algunos autores, como Kertesz, utilizan la histopatología como criterio de unificación, y conforman el "Complejo de Pick", incluyendo entidades que no son de topografía frontal exclusi-

Tabla II. "Elementos de diagnóstico clínico de la demencia frontotemporal".

Declaración de Consenso de los Grupos de Investigaciones Lund y Manchester (1994). Elementos diagnósticos nucleares.

Trastorno conductual

- Comienzo insidioso y evolución lenta.
- Pérdida precoz de la conciencia personal y social.
- Pérdida precoz de la introspección.
- Signos precoces de desinhibición (como sexualidad descontrolada, comportamiento violento, sentido del humor impropio, deambulación inquieta).
- Rigidez mental e inflexibilidad.
- Conductas estereotipadas y perseverantes (vagabundeo, aplausos, cantos, acaparamiento de objetos, rituales con la higiene y el vestido).
- Hiperoralidad (cambios orales o dietéticos, atracones, antojos alimentarios, exceso de tabaco y de consumo de alcohol, exploración oral de objetos).
- Distraibilidad, impulsividad y falta de persistencia.
- Conductas de utilización (uso y exploración descontrolados los objetos del entorno).

Síntomas afectivos

- Depresión, ansiedad, excesivo sentimentalismo, ideación suicida, delirio (precoz y evanescente).
- Hipocondría, preocupaciones somáticas extrañas (precoces y evanescentes).
- Despreocupación y lejanía emocionales, falta de empatía.
- Amimia (inercia, falta de espontaneidad).

Trastorno del habla

- Reducción progresiva y estereotipia del habla.
- Ecolalia, perseverancia.
- Mutismo tardío.

Conservación de habilidades espaciales y praxias

- Signos físicos
- Reflejos primitivos precoces.
- Incontinencia precoz.
- Acinesia, rigidez y temblor tardíos.
- Presión arterial baja y lábil.

Pruebas complementarias

- EEG normal a pesar de evidente demencia clínica.
- Imágenes cerebrales (estructurales o funcionales): anomalía de predominio frontal o temporal anterior.
- Neuropsicología: profundo fracaso en las pruebas de "lóbulo frontal" en ausencia de amnesia intensa, o trastorno de la percepción espacial.

Elementos diagnósticos de apoyo

- Inicio antes de los 65 años.
- Antecedentes familiares positivos o trastorno similar en un pariente de primer grado.
- Parálisis bulbar, debilidad y consunción muscular, fasciculaciones (enfermedad de la neurona motora).

va o predominante (como la degeneración córtico-basal), pero que comparten la misma histología.^{xvii} Queda la duda entonces si se trata de una única entidad o múltiples entidades con solapamiento de las expresiones clínicas.

FENOTIPOS CLÍNICOS

La característica principal de la DFT es su gran heterogeneidad lo que a nivel clínico se traduce en la existencia de varios síndromes con unos síntomas comunes, como son los cambios en la personalidad o en la conducta social del paciente asociados a una afectación del lenguaje. Se describen tres subtipos clínicos principales en función de la predominancia de cada uno de estos síntomas o de su momento de aparición a lo largo de la evolución de la enfermedad: Demencia Fronto-temporal variante frontal, Demencia Semántica y Afasia Primaria Progresiva No Fluente.

DEMENCIA FRONTOTEMPORAL Variante Conductual

La variante conductual, es la presentación más común de las diferentes formas de DFT. Se caracteriza por un comienzo

insidioso y progresión gradual, con declinación precoz en la conducta social interpersonal y en el manejo de la conducta personal. Los desórdenes conductuales se caracterizan por desinhibición, temprana pérdida de conciencia de la enfermedad, rigidez mental, cambios en las dietas (comen compulsivamente y tienen una llamativa preferencia por las comidas dulces), conducta antisocial y en ocasiones euforias. Pueden presentar conductas repetitivas o compulsivas. Pierden la preocupación por la apariencia personal y por la falta de aseo, la progresión de la enfermedad puede derivar en decisiones financieras erróneas.

Otros en cambio pueden presentar un cuadro de apatía marcada. Si bien puede haber déficit en las funciones ejecutivas, en la etapa inicial, tienen relativamente preservadas los demás dominios cognitivos.

Las alteraciones son variables y dependen de las áreas prefrontales afectas conformando tres síndromes prefrontales o frontosubcorticales típicos: Dorsolateral, Orbitomedial y Mesiofrontal (Tabla III).

Este tipo de demencia produce un gran estrés en el cuidador, que muchas veces son confundidos con trastornos psiquiátricos por los problemas emocionales y de conducta que tiene.

Tabla III. Síndromes prefrontales.

Síndrome Mesolímbico (tipo apático, hipocinético o de la circunvolución cingulada)

Abulia, falta de espontaneidad, apatía y desinterés.
Reducción de la cantidad de habla (hasta llegar al mutismo).
Reducción de la conducta motora (con acinesia).
Reducción de la prosodia espontánea.
Incontinencia urinaria.

Síndrome Orbitofrontal (tipo desinhibido, seudomaniaco u orbitomedial)

Cambio de personalidad.
Falta de juicio social y de sensibilidad interpersonal.
Incapacidad para el control de los impulsos con brotes de agresividad, hilaridad desmesurada o labilidad emocional.
Inatención.
Déficits éticos con la falta de respeto por las normas sociales.

Síndrome Dorsolateral (Síndrome Disejecutivo, seudodepresivo o de la convexidad dorsal)

Trastorno predominante en las funciones ejecutivas: incapacidad de generar hipótesis, planear.
Acciones, tomar decisiones, ordenar temporalmente los hechos o mantener la atención.
Alteración de la programación motora.
Inercia, irritabilidad y apatía.
Autodejadéz.
Impersistencia cognitiva y concretización del pensamiento.



En las últimas etapas, el daño cerebral es más generalizado y los síntomas son más similares a los de la enfermedad de Alzheimer.

Registrando detalladamente la historia de los síntomas de la persona afectada, más la información brindada por la familia, amigos y cuidadores se podría tener una perspectiva más amplia de la conducta de la persona.

AFASIA PROGRESIVA NO FLUENTE

APNF es la forma menos común de la DFT y afecta a la capacidad de hablar con fluidez.

Los pacientes presentan dificultades para comunicarse debido a las distorsiones de la expresión caracterizada por un habla lenta y laboriosa y una tendencia a pronunciar inadecuadamente las palabras. Algunos pacientes presentan un discurso desdibujado y otros son capaces de articular las palabras con frecuentes errores como sustituciones, omisiones o intercambios de fragmento dentro de las mismas que inciden en la comunicación tornándola ininteligible.

Puede desarrollar apraxia del habla, que es un trastorno en la "programación" de los movimientos para ejecutar la articulación del habla.

La comprensión del significado de las palabras se conserva pero los pacientes con APNF tienen problemas para comprender frases y conversaciones.

La ortografía y la lectura se encuentran alteradas en los estadios temprano de la enfermedad.

En menor medida presentan dificultades no lingüísticas como en la resolución de problema, flexibilidad mental y la toma de decisiones.

A medida que avanza la enfermedad, esta se propaga a los lóbulos frontales de modo que pueden aparecer cambios conductuales como comportamiento social inadecuado, respuestas impulsivas, pérdida de consideración, cambios en la alimentación, etc.

DEMENCIA SEMÁNTICA (DS)

La Demencia Semántica es una de las variantes temporales de la DFT. Esta variante presenta como síntoma inicial una disminución de las habilidades lingüísticas.

La DS se caracteriza por una desintegración progresiva de las representaciones mentales de los objetos y sus interrelaciones. Esta pérdida gradual del significado de las palabras refleja una alteración del lóbulo temporal del cerebro.

El lóbulo temporal izquierdo es fundamental para la fluidez del lenguaje principalmente para la atribución del significado de las palabras.

En los estadios tempranos los pacientes suelen manifestar "dificultades para encontrar las palabras". Inicialmente esta dificultad se presenta frente a las palabras menos comunes y a los nombres propios.

A medida que progresa la enfermedad el lenguaje se va empobreciendo y el discurso se torna vacío, sin contenido y se observa también un deterioro de la comprensión de la palabra. La lectura y la ortografía se encuentran frecuentemente afectadas, mientras que las habilidades numéricas pueden o no estarlo.

Pueden presentar dificultades en el reconocimiento de la persona, incluso de familiares. La memoria está relativamente preservada, pero puede parecer afectada por la dificultad en la expresión.

Los pacientes con demencia semántica no presentan dificultades en la resolución de problemas y habilidades deportivas hasta muy avanzada su enfermedad. En estadios finales la enfermedad se propaga a los lóbulos frontales de modo que pueden aparecer cambios conductuales.

EPIDEMIOLOGÍA

Hasta 1987 no figuraba entre las causas de Demencia en los Estudios Epidemiológicos. Recién en los últimos años algunos estudios intentan estimar su prevalencia. Se transcriben datos de López-Pousa y cols.,^{xviii} estableciendo el porcentaje que responde a cada tipo de Demencia:

Enfermedad de Alzheimer	59 %
Demencia Vascular	10 %
Demencia Mixta	6 %
Demencia Fronto-Temporal	3 %
Otras	8 %
<i>(incluida Demencia por Cuerpos de Lewy, Demencia asociada al Parkinson, TEC, etc).</i>	

Es la forma más común de Encefalopatía Degenerativa Primaria luego de Enfermedad de Alzheimer en el pre-senio, con 10 - 15 % de los casos.^{xx} Estudios realizados por distintos grupos de investigadores en demencias de inicio precoz Londres 12%, Cambridge 15,7%. 1/3 con Historia familiar. En Japon, sin limitación de edad 12.7%.^{xx}

Lo más frecuente es el inicio entre los 45 y 65 años, pero no son raras fuera de este rango. Se constata historia familiar en más de la mitad de los casos.

Pudiera estar presente en un 3 - 4 % en mayores de 85 años, pero que no serían "captados" por los criterios clásicos de Demencia.

NEUROLOGIA

Las características anatomopatológicas de la DFT son muy variadas y existen diferentes subtipos de hallazgos patológicos, los cuales no tienen una relación directa con los subtipos clínicos ya mencionados.

Generalmente, los pacientes con DFT presentan marcada atrofia de los lóbulos frontales y temporales, la cual, suele ser circunscrita (aunque en ocasiones puede afectar los lóbulos parietales) y simétrica o asimétrica.

Microscópicamente se observa pérdida neuronal, gliosis, espongirosis superficial, neuronas valonadas y células acromáticas. Los diferentes subtipos histopatológicos son:

- **Cuerpos de Pick:** se caracteriza por la presencia de los clásicos cuerpos de inclusión argirófilos, compuestos principalmente por la proteína asociada con los microtúbulos tau de tres repeticiones (3R-t); aunque en menor cuantía se puede encontrar proteína tau de cuatro repeticiones (4R-t) o una combinación de ambas isoformas. Estos cuerpos de inclusión se hallan principalmente en el giro dentado, las células piramidales del sector CA1 y el *subiculum* del hipocampo, al igual que en las capas II y VI de la neocorteza y en algunos núcleos subcorticales, como en el sistema estriado-palidonigral, el locus ceruleus y en el núcleo tuberal lateral del hipotálamo.

- **Demencia frontotemporal tipo enfermedad de neurona motora (DFT-ENM):** presenta inclusiones negativas para tau y sinucleína, pero positivas para ubiquitina. A pesar de su nombre, no se ha hallado correlación entre este tipo de patología y la pre-

sencia de síntomas de enfermedad de neurona motora. Estas inclusiones son igualmente positivas para p62. Clásicamente, estas inclusiones se encuentran en la capa II de la corteza cerebral frontal y en el giro dentado del hipocampo. Este patrón histopatológico es igualmente heterogéneo, y se divide en tipo I, que presenta inclusiones intranucleares, citoplasmáticas y placas neuríticas de ubiquitina; en el tipo II, donde se encuentran placas neuríticas de ubiquitina, pero pocas inclusiones citoplasmáticas, y en el tipo III, donde se hallan inclusiones citoplasmáticas, pero con pocas o ninguna placa neurítica. En las dos últimas no se encuentran inclusiones intranucleares.

- **Demencia frontotemporal sin histopatología distintiva (DTHD):** aquella en la que no se hallan inclusiones mediante las técnicas actuales.

De acuerdo con la mayoría de los estudios, el subtipo más frecuente es la DFT-ENM. Según la isoforma de la proteína tau y el tipo de inclusiones que estén presentes, se pueden clasificar tal como se muestra en la siguiente tabla.

GENETICA DE LA DFT

Aunque la mayoría de los casos de DFT son esporádicos, se ha descrito entre un 20% y un 40% como familiares. En su mayoría presentan un patrón de herencia autosómico dominante. Dentro de las familias afectadas se han hallado diferentes genes implicados (Tabla V), como el gen de la proteína asociada con los microtúbulos tau (*MAPT*, por su sigla en inglés) y el gen de la progranulina (*PGRN*). También existen familias con DFT ligada al cromosoma 9 (DFT-9) y al cromosoma 3 (*CHMP2B*), e incluso se han reportado mutaciones en el gen de la presenilina 1, gen que usualmente se ha relacionado con la Enfermedad de Alzheimer.

Tabla IV. Clasificación histopatológica según isoforma de tau.

1. Tauopatías de 3R-t Enfermedad de Pick.
2. Tauopatías de 4R-t Degeneración corticobasal/parálisis supranuclear progresiva. Enfermedad de gránulos argirófilicos.
3. Tauopatías de 3R-t y 4R-t Demencia con predominio de ovillos neurofibrilares.
4. DTHD.
5. DFT-ENM.



Gen	Entidad clínica	Localización	Función
<i>Gen de la MAPT</i>	DFT con Parkinsonismo ligado al cromosoma 17.	17p21	Estabilización y ensamblaje de microtúbulos.
<i>Gen de la PGRN</i>	DFT ligada al cromosoma 17 con inclusiones negativas para tau y positivas para ubiquitina	17p21	Factor de crecimiento epidérmico y hematopoyético. ¿Promotor de supervivencia neuronal?
<i>Gen de la Charged multivesicular Body protein 2B (CHMP2B)</i>	DFT ligada al cromosoma 3 (una familia).	Región pericentromérica cromosoma 3	Hace parte del ESCRTIII, un complejo implicado en la degradación de receptores de superficie y en la formación de cuerpos endocíticos multivesiculares.
<i>Ligado a 9p gen desconocido</i>	Esclerosis amiotrófica lateral con DFT.	9p13.2-21.3	–
<i>Gen de la presenilina 1</i>	DFT en una familia.	14q24.3	Forma parte de la γ -secretasa, la cual interviene en la síntesis de β -amiloide a partir de su proteína precursora

CORRELACIÓN CLÍNICO-PATOLÓGICA

La búsqueda de tratamientos etiológicos en la DFT supone la necesidad de desarrollar biomarcadores que permitan un diagnóstico lo más exacto posible de la enfermedad subyacente. Sin embargo, la heterogeneidad clínica y neuropatológica, así como la inestabilidad evolutiva de los distintos síndromes han supuesto una enorme dificultad para el logro de este objetivo. Tradicionalmente se ha considerado a las DFT un grupo heterogéneo de enfermedades neurodegenerativas en las que resultaba extraordinariamente difícil establecer una relación entre la presentación clínica y el proceso patológico subyacente. Tampoco era posible conociendo el diagnóstico patológico deducir la naturaleza de las manifestaciones clínicas. En el momento actual y gracias a los avances en genética molecular, bioquímica y neuropatología de las DFT se puede aproximar no solo una correlación clinicopatológica, sino también clínica, histológica, genética y biomolecular. Las formas Tau-positivas se suelen asociar a la presencia de síntomas extrapiramidales hasta en dos tercios de los casos, a síndromes como la Degeneración Corticobasal o a un trastorno del lenguaje en forma de Afasia Primaria Progresiva No Fluente con una marcada afectación de las funciones visuoespaciales. La patología Tau-negativa presenta con mayor frecuencia afectación del comportamiento y del lenguaje con una mayor dificultad en la nominación.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A los pacientes con DFT se les suele diagnosticar erróneamente alguna enfermedad psiquiátrica no orgánica, sobre todo en las primeras fases, cuando prevalecen los síntomas no cognitivos. Las alteraciones emocionales pueden resultar a veces difíciles de distinguir de un trastorno del ánimo, mientras que las alteraciones conductuales podrían conducir a un diagnóstico de esquizofrenia.^{xxi}

El diagnóstico diferencial de la DFT, por un lado, y de la EA, por el otro, suele hacerse posible empleando criterios diagnósticos clínicos bien definidos, pruebas neuropsicológicas y técnicas de imagen cerebrales (Tabla VI).

De acuerdo a estudios bien conducidos, la DFT se diferencia de la EA especialmente en la presencia de conductas estereotipadas, alteraciones de conductas alimentarias, pérdida de convenciones sociales y tacto social, sin importar la severidad de la enfermedad.^{xxii}

Las alteraciones disejecutivas, si bien son típicas de la enfermedad, también pueden verse en otras entidades, y pueden no diferenciarse entre ambas (como en la EA),^{xxiii} y mucho más en la DV, demencia entidad donde las alteraciones disejecutivas son notorias.

Si bien los estudios sobre la Demencia Semántica (variante temporal de la DLFT) se han centrado sobre aspectos cognitivos y lingüísticos, es claro que son muy comunes cambios en las conductas y personalidad.^{xxiv}

La depresión es infrecuente en estos pacientes.^{xxv} Algunos autores vinculan este hecho a la falta de insight.^{xxvi} No hay sentimientos de culpa ni ideas de autoeliminación. Del mismo modo, no hay asociado a las conductas estereotipadas y ritualísticas sensación de ansiedad o “alivio” al cumplirlas. La falta de insight y autocrítica hace que los pacientes desestimen cualquier crítica cuando se confrontan a sus trastornos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es clínico; los Criterios de Lund y Manchester^{xxviii} son los hasta ahora utilizados, aunque están en revisión. Se les critica que no establece categorías posible/probable. Estos criterios tienen una sensibilidad de 85% y una especificidad del 97% en relación a neuropatología.^{xxix}

El reconocimiento de la DFT ha de basarse en una evaluación clínica sistemática apoyada en pruebas neuropsicológicas y distintos estudios de imagen cerebrales.

Tabla VI. Diagnóstico Diferencial entre DFT y EA.^{xxvii}

	DFT	EA
Inicio Historia familiar	Presenil. En un 50% o más de los casos.	Presenil o Senil. En un 20 a 30% de los casos.
Presentación clínica	Cambios de conducta y personalidad a los que se suman tardíamente los síntomas cognitivos.	Inicialmente trastornos de memoria y orientación espacial. Aparición tardía de alteraciones conductuales.
Lenguaje	Inicialmente discurso vacío y falto de espontaneidad, que progresa hacia una afasia sin fluidez y ulteriormente hacia una desintegración del lenguaje con mutismo.	Inicialmente anomia secundaria a trastorno de memoria a la que tiende a sumarse con el curso de la enfermedad, afasia sin compromiso de la fluidez.
Memoria	Compromiso no prominente de la memoria de trabajo.	Compromiso prominente de la memoria episódica Anterógrada a la que se suma un deterioro de la memoria semántica.
Integración Visuoespacial	Conservada hasta estadios avanzados de la enfermedad.	Comprometida precozmente.
Funciones frontales	Marcado deterioro.	Conservadas hasta estadios finales de la enfermedad.
EEG	Normal hasta avanzada la enfermedad.	Cambios inespecíficos.
Imágenes	Compromiso frontotemporal.	Compromiso parietotemporal.
Patología	Inespecífica, células o cuerpos de Pick, degeneración de la motoneurona.	Placas seniles, ovillos neurofibrilares, depósitos amiloides.



La neuroimagen estructural podrá mostrar alteraciones Frontales y Temporales, bilaterales, a veces asimétricas, aunque pueden no ser evidentes en etapas precoces.^{xxx} La neuroimagen funcional es más sensible, y es un estudio que puede ayudar en etapas iniciales, aunque de ninguna manera es específica; distintas condiciones psiquiátricas pueden alterara el SPECT de manera similar. El EEG es invariablemente normal.

Neuroimágenes

A través de la TAC y RMN pueden mostrar atrofia del lóbulo frontal anterior, mientras que la tomografía por emisión de protones (PET) y en el SPECT se ve hipo perfusión frontal e hipo metabolismo. Un diagnóstico certero sólo será posible después de la muerte, a través de la anatomía patológica donde se verá los cambios de la estructura cerebral. Cuyas características histológicas son una pérdida severa de células cerebrales y en algunas ocasiones la proteína TAU se incluye en el cuerpo de las neuronas y son llamadas “Cuerpo de Pick”, además se puede observar la acumulación de ubiquitina, ligada a otra proteína: TDP-43 (cumple un rol importante en el núcleo celular).

Electroencefalografía

El electroencefalograma (EEG) suele permanecer normal en todo el grupo de las DFT, aunque la demencia sea clínicamente evidente. Sin embargo, al prolongarse la duración de la enfermedad y aumentar la gravedad, algunos pacientes pueden desarrollar EEG moderadamente anómalos, con ralentización de las formas de onda. Esto no es así en los pacientes con EA, en los que el EEG -interpretado convencionalmente- muestra un alto porcentaje de anomalías incluso en las primeras fases.^{xxxii}

Exploración Neuropsicológica

Hasta el momento, no existe una “prueba ideal” para las DFT. Muchos de los test neuropsicológicos globales frecuentemente utilizados para el diagnóstico de las demencias, como el Mini-Examen del Estado Mental (MMSE), son poco sensibles para detectar la disfunción del lóbulo frontal, por lo que el diagnóstico suele retrasarse.^{xxxiii} Esto se debe a que en las fases iniciales del proceso degenerativo, los trastornos cognitivos

son escasos, siendo las alteraciones del comportamiento el motivo principal de consulta.^{xxxiv}

El deterioro de los rasgos de la personalidad habitual del paciente es lento, por lo que la estimación del momento en que aparecen los primeros signos clínicos se vuelve una tarea difícil.^{xxxv} Si bien la exploración neuropsicológica constituye una herramienta importante tanto por su contribución en el diagnóstico diferencial como por el establecimiento del patrón de las capacidades alteradas y preservadas, en la actualidad no se cuenta con métodos que posibiliten la cuantificación de los cambios en el carácter y en el funcionamiento social.

Una de las características más sobresalientes de los pacientes con DFT es la temprana afectación de la “cognición social”, entendida como el proceso cognitivo que elabora la conducta social entre sujetos de la misma especie,^{xxxvi} que se expresaría como pérdida de autoconciencia, desinhibición, impulsividad, y falta de empatía. El deterioro de esta compleja función puede ser evaluado mediante pruebas neuropsicológicas basadas en la “Teoría de la Mente”^{xxxvii} como el Test de la Lectura de los Ojos (Baron-Cohen y cols., 2001), el Test de Metidas de Pata o Errores Sociales Intencionales (Baron-Cohen y cols., 1999).

Las DFT se caracterizan por el mal funcionamiento de los componentes organizativos y de control del Sistema Ejecutivo Central. Por lo tanto, aunque las demás funciones cognitivas se encuentran preservadas, si su puesta en juego requiere de la participación del Sistema Ejecutivo Central, dicha puesta en juego se verá afectada por el déficit de este sistema.^{xxxviii}

Resultan sensibles a estos cambios algunas pruebas neuropsicológicas como el Wisconsin Card Sorting Test (WCST), el Trail Making Test (TMT), la Torre de Londres (TOL), Test de Stroop, Test de Fluidez Verbal, el PASAT, Test de Pirámides y Palmeras (Howard y Patterson, 1992) y otros, aunque estas alteraciones cognitivas pueden no estar presentes en estadios precoces. Cuando las Funciones Ejecutivas se encuentran afectadas, los rendimientos aparecen especialmente deteriorados en las pruebas de abstracción, planificación, organización, establecimiento de estrategias y flexibilidad mental.^{xxxix}

La memoria presenta un discreto compromiso, que radica en dificultades con la estrategia en el uso y recuperación de la información más que con el almacenamiento (perfil disejecutivo),^{xl} por deterioro de la función ejecutiva con déficit de atención, planificación a lo que sumaría apatía.^{xli} La memoria de trabajo está especialmente afectada.^{xlii}

Hasta ya avanzada la enfermedad, las alteraciones ejecutivas aparecen en el marco de una relativa preservación de las habilidades visoespaciales, perceptivas y reconocimiento, orientación témporo-espacial, memoria autobiográfica (episódica), aprendizaje, cálculo y razonamiento simple, gnosias, y praxias en general.^{xiii} Este particular perfil permite hacer un diagnóstico diferencial con otros tipos de demencia.^{xiv}

Las alteraciones en el lenguaje se aprecian temprano en la evolución de la enfermedad.^{xv} Algunos autores discuten si estos trastornos constituyen una manifestación del déficit de la Función Ejecutiva o del Lenguaje propiamente dichas.^{xvi}

En los pacientes con variante conductual de la DFT aparece una progresiva disminución del lenguaje elaborado. El paciente no inicia nunca la conversación (disminución de la iniciativa verbal), y muestra dificultades crecientes para responder mediante expresiones verbales que requieran una organización más elaborada a las preguntas que se le formulan. Se observa la presencia de palabras y frases estereotipadas y el uso de palabras irrelevantes. Los aspectos formales del lenguaje se preservan, como también la habilidad de nombrar objetos, excepto palabras de baja frecuencia, en las que pueden cometer errores.^{xvii}

La expresión escrita sigue el mismo patrón que la expresión oral: progresivamente se abandona la lectura y escritura.^{xviii} La comprensión auditiva y escrita son deficientes cuando se trata de oraciones largas y/o sintácticamente complejas^{xix}. Puede aparecer cierta dificultad para apreciar aspectos sutiles del lenguaje, tales como la ironía y el juego de palabras.^{xix}

El deterioro en el lenguaje puede ser evaluado a través de distintas baterías: Test de Boston (Goodglass y Kaplan, 1996), Test de Denominación de Boston (Kaplan, Goodglass y Weintraub, 1986), Token Test (Boller y Vignolo, 1966; De Renzi y Vignolo, 1962), entre otros.

TRATAMIENTO

No existe hasta el momento un tratamiento curativo, solo sintomático.

Las aproximaciones terapéuticas en la demencia frontotemporal pueden dividirse en *intervenciones farmacológicas* y *psicoambientales*.

Intervenciones Farmacológicas

Diversos neurotransmisores están involucrados en la función del Lóbulo Frontal (serotonina, acetilcolina, etc.). Ha sido demostrado que en la DLFT están disminuidos los sitios de unión para serotonina.ⁱ Es posible que los síntomas de disfunción frontal de estos pacientes estén vinculados a cambios en el sistema serotoninérgico.ⁱⁱ Hay evidencia que sugiere que la serotonina, más allá de estar disminuida en pacientes deprimidos o apáticos, también está descendida en pacientes con conductas violentas o impulsivas.ⁱⁱⁱ

Las drogas inhibitoras de la recaptación de serotonina pueden dar alivio sintomático, al menos transitorio, en pacientes con DLFT. Hay reportes de beneficios de casos clínicos aislados y de un ensayo abierto con el uso de fluvoxamina, fluoxetina, sertralina y paroxetina, mejorando la hiperfagia, agitación, trastornos conductuales, e incluso la desinhibición.^{iiii, iv, v}

A diferencia de la enfermedad de Alzheimer, no se ha demostrado en la DLFT déficit colinérgico, por lo que no tendrían aplicación los inhibidores de la colinesterasa central.^{vi} Pueden incluso incrementar la irritabilidad y rara vez mejoran los aspectos cognitivos.

El uso de dopamina es controversial en estos pacientes. Si bien algunos síntomas conductuales pueden manejarse bien con drogas con acción bloqueante dopaminérgica, probablemente se benefician más del uso de agonistas dopaminérgicos. Hay reportes de mejoría de perseveración y elementos disejecutivos en pacientes con traumatismo de cráneo con bromocriptina, un agonista D1 y D2.^{vii}

En el tratamiento de la agitación y algunos síntomas de la serie de la agresividad, los bloqueantes selectivos de la dopamina, tales como la Olanzapina, se han transformado en primera elección.

Intervenciones Psico-ambientales

Con respecto de las intervenciones psicoambientales, especial mención merecen las acciones tendientes a la psicoprofilaxis y la formación y preparación del cuidador, recordando que en el 75% ciento de los casos se trata de familiares o personas cercanas, no profesionales.



Se han recomendado una serie de intervenciones potenciales para el uso en pacientes con demencia frontotemporal, entre los que se destacan los cambios en el entorno físico, actividades relacionadas con el paciente, actividades para el cuidador familiar y programas educacionales para los cuidadores profesionales. Asimismo también se han recomendado para pacientes con demencia más avanzada, y a fin de disminuir los trastornos conductuales, elementos complementarios como música, sonidos estimulantes de la naturaleza, luces brillantes y la creación de ambientes lo más hogareños posible en las residencias. Se han diseñado otros métodos para distraer a los pacientes de sus comportamientos problemáticos, como paseos, actividades recuperativas, presencia estimulada con videos o voces grabadas de familiares, masajes, terapias, o la participación en actividades diurnas.

Las terapias cognitivo-comportamentales, han reportado en los últimos tiempos gran beneficio para los pacientes al lograr la adecuación conductual en pacientes con menor sintomatología. La terapia ocupacional ocupa un lugar fundamental en las intervenciones no farmacológicas al proponer al paciente alternativas volitivas y kinésicas, dispersando la oportunidad de utilización agresiva de su energía.

EVOLUCIÓN DE LAS DEMENCIAS FRONTOTEMORALES

Los síndromes clínicos agrupados en el concepto de DFT se caracterizan por su inestabilidad debido a los cambios desarrollados a lo largo de la evolución de la enfermedad. De forma habitual suele ser un solo síndrome el que predomina durante los 1 a 4 años iniciales evolucionando posteriormente a otro. Kertesz y colaboradores constataron la aparición de un segundo e incluso un tercer síndrome en un estudio prospectivo de 262 pacientes con criterios clínicos de DFT: la **DFT** desarrollo hasta en un 50% de los casos una APPNF, un 22.5% presento un síndrome de DCB/PSP y en torno al 16% una DS. Algo más del 50% de las **APPNF** desarrollaron una DFT, un tercio un síndrome DCB/PSP y el resto no evoluciono a ningún otro cuadro clínico. La **DS** desarrollo como segundo síndrome una DFT en tres cuartas partes de los casos o ningún otro cuadro clínico en el grupo restante. Finalmente los casos con el síndrome **DCB/PSP** presentaron como segundo síndrome una DFT (50%) o una APPNF (50%) (Tabla VII).

Tabla VII: Evolucion de los síndromes de la Demencia Frontotemporal.

SINDROME INICIAL	SINDROME FINAL	
DFT	APPNF	50%
	SDCB/SPSP	22,5%
	DS	16%
	OTROS/NO EVOLUCION	11,55%
APPNF	DFT	50%
	SDCB/SPSP	20%
	NO EVOLUCION	30%
DS	DFT	75%
	NO EVOLUCION	25%
SDCB/SPSP	DFT	50%
	APPNF	50%

DFT: Demencia frontotemporal variante frontal; APPNF: afasia primaria progresiva no fluente; SDCB/SPSP: Síndrome degeneración cortico-basal/síndrome parálisis supranuclear progresiva.

Este solapamiento entre los distintos síndromes clínicos característicos de la DLFT nos lleva a considerar que realmente no sean entidades independientes entre sí, teniendo en cuenta la posible aparición de diferentes expresiones clínicas en un mismo paciente a medida que la enfermedad progresa. Podría afirmarse que un mismo tipo histopatológico podría generar la aparición de distintos cuadros clínicos por mecanismos etiológicos o neuropatológicos no completamente clarificados en el momento actual. Además, esta variabilidad fenotípica puede ocurrir tanto entre pacientes diferentes como en un mismo paciente a lo largo de la evolución de la enfermedad. Por otra parte, esta heterogeneidad hace imprescindible la búsqueda de biomarcadores que permitan un diagnóstico etiológico lo más preciso posible a fin de poder desarrollar tratamientos específicos.

BIBLIOGRAFÍA

- i Meza Dávalos E., Soiano Pérez A. Síndrome Prefrontal: Estudio Neuropsicológico y Psiquiátrico de un caso. 2003.
- ii Rubia Vila F. La corteza prefrontal, órgano de la civilización. *Revista de Occidente*, N° 272, 2004.
- iii Torralva, T. Funciones Ejecutivas y Trastornos del Lóbulo Frontal.
- iv Torralva T., Manes F. Funciones Ejecutivas y Trastornos del Lóbulo Frontal. Instituto de Neurología Cognitiva (INECO). Centro de Estudios de la Memoria de Buenos Aires.
- v Estevés-González A., García-Sánchez C., Barraquer-Bordas LI. Los lóbulos frontales: el cerebro ejecutivo.
- vi Burín D., Drake M., Harris P. Evaluación Neuropsicológica en Adultos. Editorial Paidós. 2007.
- vii Torralva, T. Funciones Ejecutivas y Trastornos del Lóbulo Frontal.
- viii Peña Casanova, J. Curso de Neurología de las conductas y las demencias. Cap 14: Síndromes Disejecutivos: bases, clínica y evaluación. Sociedad Española de Neurología. 2001.
- ix Peña Casanova, J. Curso de Neurología de las conductas y las demencias. Cap 14: Síndromes Disejecutivos: bases, clínica y evaluación. Sociedad Española de Neurología. 2001.
- x Torralva, T. Funciones Ejecutivas y Trastornos del Lóbulo Frontal.
- xi Torralva, T. Funciones Ejecutivas y Trastornos del Lóbulo Frontal.
- xii Gómez Beldarían M. Síndromes Disejecutivos: Bases, clínica y evaluación.
- xiii Torralva, T. Funciones Ejecutivas y Trastornos del Lóbulo Frontal.
- xiv González Guerrero L., Fernández Guinea S. Demencia Frontotemporal: Manifestaciones clínicas y repercusiones forenses. *Psicopatología Clínica, Legal y Forense*. Vol. 5, 2005, pp 87-106.
- xv Farías Sarquís, Y. Envejecimiento y Demencia Frontotemporal. *Revista Argentina de Alzheimer*. N° 9. Año 2009.
- xvi Lopez-Pousa S. Demencia Frontotemporal. *Alzheimer. Realidades e investigación en demencia - Septiembre/ Diciembre 2002*-N°. 24.
- xvii Kertesz, A, Munoz, D. Pick's Disease, Frontotemporal Dementia, and Pick Complex: Emerging Concepts. *Arch Neurol* 1998; 55:303-4.
- xviii Lopez-Pousa S, Garré-Olmo J, Turrón-Estrada A, y cols. Incidencia clínica de la Demencia Frontal *Rev Neurol (Esp)* 2002, 34:216-22
- xix Snowden J, Neary D, Mann DM. Frontotemporal dementia. *British Journal of Psychiatry* 2002, 180:140-3
- xx Ikeda M, Ishikawa T, Tanabe H. Epidemiology of frontotemporal lobar degeneration. Ikeda M, Ishikawa T, Tanabe H. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2004;17(4):265-8.
- xxi Gustafson L., Passant U. Demencia Frontotemporal. Diagnóstico y tratamiento. *Rev. Psicogeriatría (Madrid)*. Vol. 2. N° 1. 2002.
- xxii Bozeat S, Gregory CA, Lambon Ralph MA, Hodges JR. Which neuropsychiatric and behavioural features distinguish frontal and temporal variants of frontotemporal dementia from Alzheimer's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 178-186
- xxiii Bozeat S, Gregory CA, Lambon Ralph MA, Hodges JR. Which neuropsychiatric and behavioural features distinguish frontal and temporal variants of frontotemporal dementia from Alzheimer's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 178-186.
- xxiv Edwards LT, Miller B, Cummings J, et al. The temporal lobe variant of frontotemporal dementia. *Neurology* 1996; 46:2023.
- xxv Bozeat S, Gregory CA, Lambon Ralph MA, Hodges JR. Which neuropsychiatric and behavioural features distinguish frontal and temporal variants of frontotemporal dementia from Alzheimer's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 178-186.
- xxvi Gregory CA, McKenna PJM, Hodges JR. Dementia of frontal type and simple schizophrenia: two sides of the same coin? *Neurocase* 1998;4:1-6.
- xxvii Doval O., Gaviria M. Demencia Frontotemporal. Una redimensión de la enfermedad de Pick. *Revista Colombiana de Psiquiatría*. Vol. XXIX N° 2. 2000.
- xxviii The Lund and Manchester Groups. Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. Consensus statement. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1994; 57: 416-8.
- xxix Lopez OL, Litvan I, Catt KE, et al. Accuracy of four clinical diagnostic criteria for the diagnosis of neurodegenerative dementias. *Neurology*. 1999 Oct 12;53(6):1292-9.
- xxx Snowden J, Neary D, Mann DM. Frontotemporal dementia. *British Journal of Psychiatry* 2002, 180:140-3.
- xxxi Gustafson L., Passant U. Demencia Frontotemporal. Diagnóstico y tratamiento. *Rev. Psicogeriatría (Madrid)*. Vol. 2. N° 1. 2002.
- xxxii Gustafson L., Passant U. Demencia Frontotemporal. Diagnóstico y tratamiento. *Rev. Psicogeriatría (Madrid)*. Vol. 2. N° 1. 2002.
- xxxiii Hamilton R.L. Las otras demencias: neuropatología de las demencias distintas a la enfermedad de Alzheimer. *Rev. Neurológica* 2003; 37 (2): 130-139.
- xxxiv Blasco Olcina R., Baquero Toledo M. Degeneración Frontotemporal. *Brain Pathology. Non-Alzheimer Degenerative Dementias*. Volume 8 Number 2 April 1998.
- xxxv Gustafson L., Passant U. Demencia Frontotemporal. Diagnóstico y tratamiento. *Rev. Psicogeriatría (Madrid)*. Vol. 2. N° 1. 2002.
- xxxvi Burín D. I., Drake M. A., Harris P. Evaluación Neuropsicológica en adultos. 1° edición. Buenos Aires: Paidós, 2007.
- xxxvii Burín D. I., Drake M. A., Harris P. Evaluación Neuropsicológica en adultos. 1° edición. Buenos Aires: Paidós, 2007.
- xxxviii Benedit M. J. Alteraciones de la comunicación verbal y alteraciones del lenguaje en las demencias corticales. Estado actual de la investigación. *Rev. Neurológica* 2003; 36 (10): 966-979.
- xxxix Gustafson L., Passant U. Demencia Frontotemporal. Diagnóstico y tratamiento. *Rev. Psicogeriatría (Madrid)*. Vol. 2. N° 1. 2002.



- xi Doval O., Gaviria M. Demencia Frontotemporal. Una redimensión de la enfermedad de Pick. *Revista Colombiana de Psiquiatría*. Vol. XXIX N° 2. 2000.
- xli Gustafson L., Passant U. Demencia Frontotemporal. Diagnóstico y tratamiento. *Rev. Psicogeriatría (Madrid)*. Vol. 2. N° 1. 2002.
- xlii Blasco Olcina R., Baquero Toledo M. Degeneración Frontotemporal. *Brain Pathology. Non-Alzheimer Degenerative Dementias*. Volume 8 Number 2 April 1998.
- xliii Blasco Olcina R., Baquero Toledo M. Degeneración Frontotemporal. *Brain Pathology. Non-Alzheimer Degenerative Dementias*. Volume 8 Number 2 April 1998.
- xliv Doval O., Gaviria M. Demencia Frontotemporal. Una redimensión de la enfermedad de Pick. *Revista Colombiana de Psiquiatría*. Vol. XXIX N° 2. 2000.
- xlv Doval O., Gaviria M. Demencia Frontotemporal. Una redimensión de la enfermedad de Pick. *Revista Colombiana de Psiquiatría*. Vol. XXIX N° 2. 2000.
- xlvi 1 Benedit M. J. Alteraciones de la comunicación verbal y alteraciones del lenguaje en las demencias corticales. Estado actual de la investigación. *Rev. Neurológica* 2003; 36 (10): 966-979.
- xlvii Gustafson L., Passant U. Demencia Frontotemporal. Diagnóstico y tratamiento. *Rev. Psicogeriatría (Madrid)*. Vol. 2. N° 1. 2002.
- xlviii Gustafson L., Passant U. Demencia Frontotemporal. Diagnóstico y tratamiento. *Rev. Psicogeriatría (Madrid)*. Vol. 2. N° 1. 2002.
- xlix Doval O., Gaviria M. Demencia Frontotemporal. Una redimensión de la enfermedad de Pick. *Revista Colombiana de Psiquiatría*. Vol. XXIX N° 2. 2000.
- I Sparks DL, Danner FW, Davis DG, et al. Neurochemical and histopathologic alterations characteristic of Pick's disease in a nondemented individual. *J Neuropathol Exp Neurol* 1994; 53:37-42.
- li Litvan I. Therapy and management of frontal lobe dementia patients. *Neurology* 2001;56 (Suppl 4): S41-S45.
- lii Brown GL, Linnoila MI. CSF serotonin metabolite (5-HIAA) studies in depression, impulsivity, and violence. *J Clin Psychiatry* 1990;51:31-41.
- liii Hope RA. Hyperphagia in dementia: fluvoxamine takes the biscuit. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:88. Letter.
- liv Swartz JR, Miller BL, Lesser IM, et al. Frontotemporal dementia: treatment response to serotonin selective reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry* 1997;58:212-216.
- lv Anderson IM, Scott K, Harborne G. Serotonin and depression in frontal lobe dementia. *Am J Psychiatry* 1995;152:645. Letter.
- lvi Litvan I. Therapy and management of frontal lobe dementia patients.

Los procesos de categorización en la memoria semántica en pacientes con Alzheimer y su relación con la memoria episódica verbal

Lic. Ana Comesaña
Lic. en Psicología

Becaria doctoral de CONICET
Centro de Investigación en Metodología,
Educación y Procesos Básico- UNMdP

El objetivo principal del presente trabajo fue buscar regularidades en la degradación de los procesos de categorización en la memoria semántica (MS) relacionándolas con el deterioro de la memoria episódica verbal (ME) en pacientes con diagnóstico de Alzheimer probable, según los criterios de NINCDS-ADRDA, (*National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*) (1) es decir indagar cómo se ve afectada la organización categorial de la información en la MS por el deterioro cognitivo progresivo que sufren los pacientes con Enfermedad de Alzheimer (EA), y cómo se produce un deterioro diferencial de algunas categorías semánticas y no de otras; y aportar evidencia empírica para analizar cómo se asocia el deterioro de la MS con el deterioro de la ME verbal.

Una de las concepciones más difundidas de la memoria de largo plazo fue desarrollada por Tulving,^{2,3} quien distingue, entre otros, dos tipos diferentes de sistemas o de memoria de largo plazo: la memoria semántica (MS) y la memoria episódica (ME). Si bien existen distintos modelos de la MS, la mayoría de los autores coinciden en que es la responsable del almacenamiento del significado de las palabras, los conceptos y su clasificación, así como las relaciones entre palabras, hechos y conceptos.^{4,5,6}

La categorización puede definirse como una habilidad para organizar información en clases de equivalencia,⁷ y tiene mucha importancia debido a que permite resumir la información que nos llega a través de los sentidos y así facilitar su manejo.⁸ Se han realizado estudios en neuropsicología, en los que se presentan pacientes con una pérdida diferencial del conocimiento para una categoría semántica y no para otras. Si bien se han realizado muchas investigaciones, normalmente se ha trabajado con pacientes con demencia semántica o pacientes con una lesión cerebral focal; en una enfermedad como la EA estos trabajos no son tantos ni tan claros; sigue siendo difícil alcanzar un consenso sobre las explicaciones teóricas del deterioro semántico de categoría específica.⁹

La EA es la principal causa de demencia entre los adultos mayores, y uno de los problemas sanitarios, sociales y culturales más importantes y que más preocupan en la actualidad. Se están priorizando las investigaciones ligadas a la EA, que cuentan con el apoyo de los gobiernos de diferentes países. Las investigaciones se ocupan fundamentalmente de desarrollar nuevos tratamientos farmacológicos y no farmacológicos y también instrumentos diagnósticos más precisos que permitan adelantar el momento en el que se diagnostica la enfermedad. Hace algunos años Petersen^{10,11,12} propuso el concepto de deterioro cognitivo leve (DCL) para rotular a los sujetos que tienen un deterioro cognitivo, que no es suficiente desde lo funcional como para diagnosticar un síndrome demencial;¹³ si bien este concepto está en discusión, la importancia de este síndrome es que aquellos sujetos que lo padecen evolucionan entre el 8 al 15% cada año a EA, mientras que en la población general el pasaje es de sólo del 1 al 2%. Una de las funciones que se evalúan para predecir cómo será la evolución del DCL en estos pacientes, es la memoria semántica.

Uno de los temas que más han sido investigados en los pacientes con EA, es el que se refiere al deterioro de su memoria, la mayoría de los trabajos coinciden en que al comienzo de la enfermedad, los pacientes se olvidan de lo que hacen día a día, y extravían los objetos o no se acuerdan donde los dejaron; es decir que se halla afectada su ME, especialmente en el aprendizaje de informaciones nuevas. Existe un debate en torno al deterioro de la MS en los enfermos de Alzheimer, que suele plantearse alrededor de tres ejes: 1) si estos pacientes tienen o no deterioro semántico, 2) en qué momento de la enfermedad surge (si temprana o tardíamente), y 3) si se debe a un problema de acceso a los contenidos semánticos o más bien a una destrucción o pérdida de dichos contenidos. Con respecto al primer eje, ya nadie duda de la existencia del deterioro semántico en la enfermedad de Alzheimer, pero con respecto a los otros ejes el debate continúa. Si bien se han llevado adelante algunas investigaciones en estos temas, las conclusiones son equívocas por lo



que hay que seguir realizando estudios en este sentido para poder llegar a resultados más esclarecedores.

En los últimos años, se empezó a investigar la vinculación entre la ME y la MS; se llegó a la conclusión de que el conocimiento episódico –y la información derivada de los acontecimientos autobiográficos y experiencias– se solapa con los contenidos de la memoria semántica y que la información procedente de ambos sistemas de memoria contribuye a la representación semántica de las palabras.^{14,15} Por lo cual es interesante desarrollar más trabajos que estudien cómo el deterioro de la ME, que se da desde los comienzos de la enfermedad, se vincula con el de la MS a medida que va avanzando para poder esclarecer la relación entre ambas memorias .

Se trabajó con tres grupos de personas: pacientes con deterioro cognitivo leve amnésico, con enfermedad de Alzheimer probable y un grupo de sujetos sanos emparejados por edad y nivel educativo utilizados como control. Los pacientes fueron diagnosticados por un equipo interdisciplinario de la un hospital privado de la ciudad de Mar del Plata, en donde la investigación fue aprobada para su realización por el Comité de Docencia e Investigación de la institución.

Se utilizaron diferentes tareas para evaluar la memoria semántica (fluidez verbal, denominación y clasificación de imágenes

nes, entre otras), y se presentó un nuevo método elaborado por nuestro centro de investigación, el método DISTSEM,^{16,17} que permite evaluar las estimaciones que realizan las personas de las distancias semánticas entre conceptos. Se utilizaron también listas de palabras para medir la memoria episódica verbal.

Los resultados mostraron, que los pacientes con enfermedad de Alzheimer, presentaron un deterioro semántico desde los comienzos de la enfermedad, afectando primeramente a la categoría seres vivos. También se encontró que el daño de la MS en la EA podría vincularse con un deterioro más global de la memoria episódica. Se concluyó que el DISTSEM es un instrumento que permite discriminar entre sujetos sanos y con enfermedad de Alzheimer, pero que no permite discriminar a los pacientes con Deterioro cognitivo leve amnésico. Se continuará trabajando para poner a prueba este nuevo método en otras patologías clínicas y para su mejor ajuste para poder utilizarlo para el diagnóstico diferencial. También se seguirá trabajando en evaluación de personas con DCL y de pacientes con EA probable, para la realización de un estudio epidemiológico de la prevalencia de éstas patologías en nuestra región del país; y por último se continuará con una línea de investigación sobre el desarrollo de la memoria y otras funciones cognitivas a lo largo de la vida y su deterioro durante el envejecimiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mc Khann G, Drachman D, Folstein M, Katzman, R., Price, D., & Stadlan, E.M. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of the Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology*, (34): 939-944, 1984.
2. Tulving, E. Episodic and semantic memory. En E. Tulving & W. Donaldson (Eds.), *Organization of memory* (381-403). New York: Academic Press, 1972.
3. Tulving, E. *Elements of episodic memory*. New York: Oxford University Press, 1983.
4. Budson, A.E & Price, B.H. Memory dysfunction. *N Engl J Med*, 352 (7):692-699, 2005.
5. Patterson, Nestor, P. & Rogers, T. What do you know what you know? The representation of semantic knowledge in human brain. *Nature Reviews Neuroscience* (8): 803-808, 2007.
6. Tulving, E. Episodic Memory: From Mind to Brain. *Annual Rev. Psychol.* (53):1-25, 2002.
7. Knapp, A. G., & Anderson, J. A. Theory of categorization based on distributed memory storage. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, (10): 616-637, 1984.
8. Smith, E.E & Medin, D.L *Categories and concepts*. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1981.
9. Laws, K.R, Moreno Martínez, F.J & Goñi-Imízcoz, M. (2007) Revisión teórica del deterioro categorial, su entidad y los problemas metodológicos asociados a su estudio. *Revista de Neurología*, (44): 747-754, 2007.
10. Petersen, R.C. Normal aging, mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *The Neurologist*, (1): 326-344, 1995.
11. Petersen, R.C., Smith, G.E., Waring, S.C., Ivnik, R.J., Kokmen, E & Tangalos, E.G. Aging, memory, and mild cognitive impairment. *International Psychogeriatrics*, 9, Suppl. (1): 65-69, 1997.
12. Petersen, R.C., Smith, G.E., Waring, S.C., Ivnik, R.J., Tangalos, E.G & Kokmen, E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology*, (56): 303-308, 1999.
13. Fuentes, 2008 Fuentes, P. Demencia tipo Alzheimer. En E. Labos, A. Slachevsky, P. Fuentes y F. Manes (comp). *Tratado de evaluación neuropsicológica clínica*. Bs. As: Akadia Ed. 263-269, 2008.
14. Graham, K. S., Simons, J. S., Pratt, K. H., Patterson, K., & Hodges, J. R. Insights from semantic dementia on the relationship between episodic and semantic memory. *Neuropsychologia*, (38): 313-324, 2000.
15. Barsalou, L.W. Cognitive and neural contributions to understanding the conceptual system. *Current Directions in Psychological Science*, 17: (2), 2008.
16. Vivas, J. Método Distsem: procedimiento para la evaluación de distancias semánticas. *Revista Perspectivas en Psicología, Revista de Psicología y Ciencias Afines*.1 (1): 56-61, 2004.
17. Vivas, J. Distsem. Un Método de captura y graficación de Redes Semánticas. *Aplicaciones a Educación y a Neuropsicología. Revista Mexicana de Psicología*. 27-31, 2008.



ANA

ASOCIACIÓN NEUROPSIQUIÁTRICA ARGENTINA

CURSOS – Ciclo Lectivo 2012

- ▶ **Curso Superior en Neurorehabilitación Cognitiva**
- ▶ **Curso de Posgrado en Psicogeriatría y Gerontopsiquiatría**
- ▶ **Curso Superior en Neuropsicología Aplicada**
- ▶ **Curso Superior en Psiconeurofarmacología**
- ▶ **Curso Superior de Posgrado en Psicología Cognitiva Aplicada**
- ▶ **Curso Superior en Neuroanatomía y Neuroimágenes Aplicada**
- ▶ **Curso Superior en Neurología y Neurociencias aplicada a la Salud Mental**
- ▶ **Curso Superior de Actualizaciones en Demencias y Enfermedad de Alzheimer**
- ▶ **Curso de Formación para Familiares y Cuidadores de Pacientes con Alzheimer y otras Demencias.**
- ▶ **Curso Superior de Enfermería Psiquiátrica**
- ▶ **Curso Superior en Trastornos Afectivos**
- ▶ **Curso de Posgrado en Trastornos Atencionales y Déficit Cognitivo**
- ▶ **Curso de Posgrado de Actualización en Esquizofrenia. Fisiopatología, diagnóstico, tratamiento y neurorehabilitación cognitiva.**
- ▶ **Curso de Posgrado en Manejo Inicial y Avanzado de Emergencias en Salud Mental.**

Instituto de Posgrado

Informes e inscripción:

Asociación Neuropsiquiátrica Argentina

+54 11 4554-9145 / 4553-4095

Lunes a Viernes de 10 a 17 Hs.

anainfo@fibertel.com.ar -

ana@fibertel.com.ar

www.neuropsiquiatria.org.ar



Genética y resiliencia cognitiva: apolipoproteína E, Enfermedad de Alzheimer y demencia mixta

Prof. Dr. Luis Ignacio Brusco

Médica Neurólogo y Psiquiatra

Presidente de Alzheimer Argentina (www.alzheimer.org.ar).
Presidente de la Asociación Neuropsiquiátrica Argentina (A.N.A.).
Director del Centro y de la Carrera de Especialista de Neurología
Cognitiva y Neuropsiquiatría, Facultad de Medicina - UBA

Dra. Natividad Olivari

Médica

Coordinadora General A.N.A.

RESUMEN

Actualmente la mayor prevalencia de los síndromes demenciales como la Enfermedad de Alzheimer (EA), la demencia mixta (DM), y la demencia vascular (DV), se deben al aumento en la expectativa de vida de la población. Aún no se han desarrollado fármacos específicos para tratar y/o curar los síndromes demenciales tipo EA, DV, DM pero si se sabe que la prevención es un recurso muy importante. Es fundamental darle trascendencia entonces, a los factores de riesgo y entre ellos a los marcadores biológicos. Dentro de éstos es conocida la influencia de APOE en el desarrollo de EA, que ha sido demostrada también en nuestra población, siendo aún materia de estudio su influencia en DM y DV.

INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas el aumento en la expectativa de vida de la población ha generado mayor prevalencia de las enfermedades neurodegenerativas, especialmente los síndromes demenciales. Dentro de éstos la EA, la DM, y la demencia vascular (DV) dan cuenta de la mayoría de los casos de demencia.

La demencia es un síndrome de deterioro global cognitivo-conductual, progresivo, adquirido, degenerativo, multiétiológico, que repercute en la vida de la persona.

Desde el punto de vista epidemiológico la EA constituye una de las problemáticas en salud más importantes a nivel sanitario, social y cultural. Es por ello que no es de extrañar que por primera vez en la historia haya sido un objetivo del Foro Económico Mundial realizado en Davos-Klosters, Suiza (27 a 31 de enero/2010) señalando la importancia del problema que se enfrenta a nivel mundial. Las cifras presentadas indican que en la actualidad más de 35 millones de personas en el mundo padecen demencia, cifra que se duplicará en 20 años. Para el año 2030 la cifra estimativa es de 65,7 millones, alcanzando los 115,4 millones de personas para el año 2050 según el Informe Mundial de Alzheimer de la Alzheimer's Disease International (ADI).

La Argentina es uno de los países más envejecidos de América Latina y se estima que 1 de cada 20 individuos de más de 65 años y 1 de cada 2 de más de 80 años padecen la enfermedad.

Esta alarmante estadística ha llevado a la definición y búsqueda de marcadores de enfermedad temprana, para establecer medidas de prevención, adecuado diagnóstico y eficaz tratamiento.

La EA es un trastorno neurodegenerativo que produce declinación intelectual progresiva, como así también una variedad de alteraciones neuropsiquiátricas y conductuales. Sus síntomas principales consisten en pérdida de la memoria reciente y cambio de la personalidad, principalmente con apatía, situa-

ción que se va agravando con el paso del tiempo llegando a situaciones postrantes luego de años de evolución.

Dentro de la EA se distinguen dos variantes, la EA esporádica de inicio tardío (LOAD, late-onset sporadic Alzheimer's disease) y la EA variante familiar (FAD, Familiar Alzheimer's disease). La primera es la más frecuente, se asocia estrechamente a la edad y presenta factores de riesgos genéticos y ambientales. La otra forma es de inicio temprano y se debe a mutaciones en los genes de la proteína precursora del amiloide, (AAP) o presenilina 1 (PSEN1) o presenilina 2 (PSEN2).

A diferencia de las formas genéticas de la EA, que en su mayoría tienen un 10% de penetrancia, LOAD es un desorden genético complejo en el cual participan múltiples genes que contribuyen a la patología con efectos individuales muy pequeños, siendo el APO-E de todas las variantes genéticas de riesgo para LOAD el único validado en poblaciones de diferentes ancestrías.

La DV representa entre el 10-20% de las mismas. El deterioro cognitivo es secundario a lesiones causadas por enfermedad cerebrovascular. Presenta mayor incidencia en hombres y mayor prevalencia en mujeres.

Sin embargo mucho más frecuente que la DV pura es la de una enfermedad degenerativa (fundamentalmente EA) asociada con lesiones vasculares en el cerebro conocido como DM o EA con componente vascular. Se estima que más de un tercio de los pacientes con EA tiene lesiones vasculares, y que una proporción similar de pacientes con DV presenta alteraciones histopatológicas características de la EA. Es en este contexto en que el concepto de DM adquiere relevada importancia. La DM es un trastorno cognitivo en el que se asocia patología vascular evidenciable a la que se le suma una EA con atrofia cortical e hipocámpal por muerte neuronal por apoptosis. Se evidencia entonces la coexistencia de rasgos clínicos y neuropatológicos típicos de la EA asociados al componente cognitivo vascular.

A pesar de los avances científicos en el conocimiento de las demencias, actualmente no existen pruebas diagnósticas estandarizadas que se puedan aplicar de rutina en la práctica clínica y permitan diferenciar fiablemente las distintas formas de demencia. Se hace necesario, por tanto, contar con pruebas que más allá de descartar otros trastornos puedan ayudar a identificar el proceso patológico subyacente. Es fundamental darle relevancia a los factores de riesgo (cardiovasculares y/o metabólicos) y a los marcadores biológicos. Dentro de éstos es

conocida la influencia de APO-E en el desarrollo de EA, siendo aún controvertida su influencia en DM y DV. Por este motivo resulta de interés el esclarecimiento de lo anteriormente descrito para la posible utilización de dicho biomarcador no solo para el diagnóstico precoz y/o estadio presintomático, sino también para la optimización de medidas preventivas y terapéuticas demorando el comienzo de la enfermedad así como mejorando tempranamente la calidad de vida del paciente. Dentro de este marco cobran vital importancia el conceptos de Resiliencia Cognitiva, en donde ante la misma injuria algunos individuos desarrollan patología y otros no, dependiendo del fenotipo y genotipo de cada uno.

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La EA es la forma más común de demencia asociado a la edad, presentándose con mayor frecuencia en personas de más de 65 años.

Es una patología neurodegenerativa, de curso progresivo, que se manifiesta con pérdida de memoria y alteración de otras funciones cognitivas, así como por una serie de síntomas no cognoscitivos y trastornos conductuales.

A pesar que la información que se tiene sobre la EA cada vez es mayor, aún no se conoce con exactitud la causa que la produce. Sin embargo, los cambios histopatológicos y la presencia de factores de riesgo, ya sean genéticos o ambientales, que influyen en el desarrollo de la misma son bien conocidos.

Las características anatomopatológicas fueron descritas en 1906 por Alois Alzheimer:

- Placas seniles o neuríticas. Depósitos insolubles, extracelulares, de la proteína , amiloide
- Ovillos neurofibrilares. Depósito intracelular de proteína tau fosforilada, por degeneración neurofibrilar del citoesqueleto.

A estas lesiones se le suma la pérdida de sinapsis y muerte neuronal en regiones cerebrales selectivas, con posterior atrofia cortical, que en su conjunto son patognomónicas.

Se estima que el inicio de este proceso degenerativo se produce alrededor de 20 a 30 años antes de que aparezcan las manifestaciones clínicas de la enfermedad.



Dentro de la EA se pueden distinguir dos variantes:

- EA esporádica de inicio tardío (late-onset sporadic Alzheimer's disease - LOAD): Corresponde a la mayoría de los casos con EA en mayores de 65 años, la cual se encuentra influida por factores de riesgo genéticos y ambientales. Desde el punto de vista genético constituye un desorden complejo en el cual participan múltiples genes en el desarrollo de la patología con efectos individuales muy pequeños. Dentro de las variantes genéticas asociadas a LOAD, el alelo $\epsilon 4$ de la APO-E es la única validada y utilizada como marcador diagnóstico y pronóstico de la enfermedad.
- EA familiar de inicio temprano (familial Alzheimer's disease - FAD): Representa alrededor del 3% de todos los casos. Se presenta a edades tempranas (menores de 65 años). Esta variedad es causada por mutaciones en los genes de la proteína precursora del amiloide, (APP en el cromosoma 21) o presenilina 1 (PSEN 1 en el cromosoma 14) o presenilina 2 (PSEN 2 en el cromosoma 1). Las mutaciones en el gen PSEN1 corresponde a la mayor causa de casos familiares de origen temprano. Mientras que las mutaciones del PSEN2 se asocian a casos de origen étnico Volga alemán, y las de APP son extremadamente infrecuentes.

Las manifestaciones clínicas que se observan en la EA se deben a alteraciones de distintas áreas: cognitiva, conductual y ritmos diarios/sueño-vigilia.

Las alteraciones neuropsicológicas incluyen anomalías de la memoria (reciente y remota), afasias, trastornos visuoespaciales y visuoespaciales, defectos de cálculo, apraxias, agnosias, dificultad en la abstracción y juicio.

El compromiso neuropsiquiátrico incluye alteraciones de la personalidad, ideas delirantes y confusión, alucinaciones y depresión, trastornos en el sueño, del apetito y de la sexualidad y presencia de conductas motoras anormales.

Las alteraciones de los ritmos biológicos implican alteraciones cuantitativas y cualitativas del sueño. La sintomatología aumenta cuando baja el sol (sundowning). Así mismo se produce achatamiento de todos los ritmos biológicos, entre los que se incluyen el ritmo corporal amesetado con disminución de la movilidad diurna del paciente y aumento de la actividad nocturna.

Típicamente, los síntomas más severos y tempranos en la EA son las dificultades insidiosas y progresivas de la

memoria para recordar los aprendizajes o situaciones más recientes, hecho que es seguido de alteraciones del lenguaje, capacidades visuoespaciales, praxias y compromisos de la atención. En los estadios intermedio y tardío de la enfermedad suelen aparecer una serie de síntomas de la esfera conductual que afectan significativamente la calidad de vida de los pacientes y convivientes.

El diagnóstico de la EA es fundamentalmente clínico ya que, hasta el presente, carecemos de algún marcador biológico o de alguna prueba diagnóstica que permita identificar positiva y selectivamente a la enfermedad, más allá de la valoración anatomopatológica definitiva.

Los actuales criterios diagnósticos permiten un alto índice de sensibilidad y eficacia diagnóstica, cercano al 85% de los casos. Las normalizaciones proponen un consenso de normas diagnósticas a emplear en nuestro medio, minimizando las controversias surgidas del empleo de las diferentes propuestas.

Los criterios diagnósticos más comúnmente utilizados para el diagnóstico de la EA son los basados en el DSM IV TR (Diagnostic and Statistical Manual, Fourth Revision); o el NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological, Communicative Disorders and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association). Existen varios puntos de evidencia que señalan la necesidad de actualizar los criterios actuales de definición, como es la insuficiente especificidad diagnóstica.

De todas formas contamos con herramientas útiles, como la neuropsicología y los métodos complementarios, que sumados a la valoración clínica permiten acercarnos a un diagnóstico y son de suma importancia para el diagnóstico diferencial.

Resumiendo, las 5 variables posibles de utilizar para el diagnóstico diferencial son:

- 1) La apreciación clínica (a partir de la observación, de la anamnesis, etc.).
- 2) La neuroimagen.
- 3) El chequeo de sangre diferencial para trastornos cognitivos.
- 4) Los biomarcadores genéticos y /o en LCR.
- 5) La evaluación neurocognitiva.

Actualmente la determinación genética a partir del estudio del gen de la apolipoproteína-E (APO-E) permite en algunos casos acercarnos a un diagnóstico más certero.

APO-E

La apolipoproteína E es una proteína con 299 aminoácidos encargada de transportar lipoproteínas, vitaminas liposolubles y colesterol hacia el sistema linfático y luego a la sangre. Es sintetizada principalmente en el hígado, aunque se ha encontrado también en otros tejidos, como el cerebro, riñón y el bazo. En el sistema nervioso son los astrocitos mayormente y las células de la microglía los principales productores de APOE, mientras que muchas neuronas tienden a expresar los receptores de la APOE.

El gen de la APO-E está localizado en el brazo largo cromosoma 19. Es un gen pleomórfico, con tres alelos principales, *ApoE2*, *ApoE3* y *ApoE4*, que traducen tres isoformas de la proteína: una proteína *ApoE-ε2*, *ApoE-ε3* y *ApoE-ε4*. Estas isoformas difieren una de la otra solo por un aminoácido sustituido en las posiciones 112 y 158:

Polimorfismos de APOE: Pos 112 y 158, Arg (CGC) por Cys (TGC):

Apo ε 2	→	Cys-Cys
Apo ε 3	→	Cys-Arg
Apo ε 4	→	Arg-Arg

La herencia de los distintos alelos de este genotipo de APO-E desempeña un papel de riesgo en el desarrollo de la EA. Siendo que los sujetos homocigotas portadores del alelo ε4 presentan mayor riesgo de padecer la enfermedad. Por el contrario, se ha postulado un efecto opuesto para el alelo ε2 de la misma APO-E, que tendría un papel protector. Los individuos portadores de un único alelo APO-E ε4 (genotipos APO-E 2/4; 3/4) presentarían un riesgo intermedio.

DEMENCIA VASCULAR

La demencia vascular es la segunda causa de demencia en adultos, representando el 10-20% del total de las demencias. Bajo este término se agrupa a un conjunto de patologías que se manifiestan por un deterioro global cognitivo secundario a lesiones cerebrales como consecuencia de enfermedad cerebral vascular (ACV) de tipo isquémico o hemorrágico, cuyo daño es de tal intensidad que interfiere en las actividades de la vida diaria.

Según los vasos comprometidos la DV puede resultar en:

- **DEMENCIA MULTINFARTO:**
demencia que cursan con deterioro cognitivo asociada a infartos cerebrales múltiples (corticales y subcorticales) en el territorio de arterias de calibre mediano o grande.
- **DEMENCIA POR INFARTO ESTRATEGICO O INFARTO UNICO:**
demencia acompañada por cuadros clínicos característicos, debido a lesiones isquémicas únicas de localización crítica, pueden ser corticales o subcorticales: Infarto cortical en la circunvolución angular, o infarto talámico uni o bilateral, o secundaria a lesión lacunar en la porción más caudal de la rodilla de la cápsula interna.
- **DEMENCIA POR PATOLOGIA DE PEQUEÑO VASO:**
demencia que se produce por lesión de las ramas perforantes de las arterias cerebrales, asociada a lesiones subcorticales, lagunas múltiples y leucoencefalomalacia (Desmielinización de sustancia blanca). Algunas variantes de esta presentación son:
 - Demencia subcortical aterosclerótica
 - Enfermedad de Biswanger
 - Angiopatía amilóide
 - Infartos lacunares y estado lacunar
- **DEMENCIA POR HIPOPERFUSIÓN O ISQUÉMICO-HIPÓXICA:**
demencia causada por lesiones isquémicas de mecanismo hemodinámico o hipóxico. Se incluyen los infartos fronterizos y los infartos incompletos. La hipoperfusión puede también ser causa de lesión subcortical de la sustancia blanca e incluso producir infartos lacunares como puede ocurrir tras cirugía cardíaca.
- **DEMENCIA HEMORRÁGICA:**
demencia que se produce como consecuencia de lesiones residuales debido a la acumulación de hematomas intraparenquimatosos, siendo los hipertensivos más frecuentes. Otras causas son coagulopatías, vasculitis, malformaciones arteriovenosas.

Es importante hacer un diagnóstico temprano para modificar los factores de riesgo implicados, tratando de disminuir en la medida de lo posible la progresión de la enfermedad.



Para el diagnóstico de DV los criterios diagnósticos utilizados son:

- Los criterios de diagnóstico de la cuarta edición del manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Texto revisado. (DSM IV-TR).
- Los criterios diagnósticos del National Institute of Neurological Disorders and Stroke - *Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences* (NINDS-AIREN).
- La escala de isquemia de Hachinski para el diagnóstico de la demencia multiinfarto.
- Los criterios de la décima edición de la Clasificación Internacional de Enfermedades (ICD-10).
- Los criterios de California (criterios diagnósticos de demencia vascular propuestos por los Centros para el Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer de California -ADDTC).

Es importante destacar que estos criterios diagnósticos son distintos entre sí, ya que no todos requieren la presencia de signos y síntomas neurológicos focales o incluyen la necesidad que la enfermedad cerebral vascular sea evidenciable a través de neuroimágenes, mientras que otros implican la presencia de alteraciones en las funciones cognitivas superiores. Estas diferencias entre criterios lleva a que la incidencia y prevalencia de la DV sea muy variable de una región a otra según la metodología diagnóstica utilizada.

Sin embargo, los criterios NINDS-AIREN y los criterios ADDTC sean probablemente más utilizados dado que contemplan aspectos de la historia del paciente, características clínicas y utilización de neuroimágenes.

Tabla 1.5. Criterios NINDS-AIREN: criterios clínicos para el diagnóstico de demencia vascular.

1. Los criterios para el diagnóstico clínico de probable DV incluyen todos los siguientes:

1.1. Demencia, definida por deterioro cognitivo que se pone de manifiesto en alteraciones de memoria y en dos o más dominios cognitivos (orientación, atención, lenguaje, función visoespacial, funciones ejecutivas, control motor y praxias). Este deterioro tiene que ser lo suficientemente intenso como para interferir en las actividades de la vida diaria.

Criterios de exclusión: casos de trastornos de la conciencia, delirium, psicosis, afasia grave o alteraciones sensoriomotoras importantes que impidan la evaluación neuropsicológica. También quedan excluidos los trastornos generalizados u otras enfermedades cerebrales (como EA) que pudiesen explicar por sí mismos los déficit de memoria y cognición.

1.2. Enfermedad cerebrovascular, definida por la presencia de signos focales neurológicos y por neuroimagen (TC o RM).

1.3. Relación entre la demencia y la patología cerebrovascular, lo que se manifiesta o infiere por la presencia de una o más de los siguientes:

1.3.1 Inicio de la demencia durante los tres meses siguientes a un accidente cerebrovascular reconocido.

1.3.2 Deterioro repentino de las funciones cognitivas; o progresión fluctuante, escalonada de los déficit cognitivos.

2. Características clínicas compatibles con el diagnóstico de probable DV

2.1. Trastornos tempranos de la marcha.

2.2. Inestabilidad y caídas frecuentes.

2.3. Síntomas urinarios no explicables por alteración urológica.

2.4. Parálisis pseudobulbar.

2.5. Cambios de personalidad y de humor, abulia, depresión, incontinencia emocional, u otros déficit subcorticales incluyendo el retraso psicomotor y función ejecutiva anormal.

Continuación de Tabla 1.5.

3. Características que hacen el diagnóstico dudoso o poco probable.

3.1. Inicio temprano del déficit de memoria y empeoramiento progresivo de la memoria y otras funciones cognitivas (afasia sensorial transcortical, apraxia, agnosia) sin las correspondientes lesiones focales en la imagen cerebral.

3.2. Ausencia de signos neurológicos focales.

3.3. Ausencia de lesiones cerebrovasculares en neuroimagen (TC o RM).

4. El diagnóstico de posible DV debe hacerse en caso de:

4.1. Demencia con signos neurológicos focales en pacientes sin estudios de neuroimagen.

4.2. Ausencia de clara relación temporal entre la demencia y el accidente cerebrovascular.

4.3. Inicio insidioso y curso variable (meseta o mejora) de los déficit cognitivos, con indicios de trastorno cerebrovascular asociado.

5. Los criterios para el diagnóstico definitivo de DV son:

5.1. Criterios clínicos de probable DV.

5.2. Confirmación histopatológica, con biopsia o autopsia, de patología cerebrovascular.

5.3. Ausencia de más ovillos neurofibrilares y placas neuríticas de los esperados por la edad.

5.4. Ausencia de otra alteración clínica o patológica que pudiese producir demencia.

6. Con propósitos de investigación, la DV puede clasificarse en DV cortical, DV subcortical, enfermedad de Binswanger y demencia talámica.

El término "EA con patología cerebrovascular" deber reservarse para clasificar a los pacientes que satisfagan los criterios clínicos de posible EA y a la vez presenten indicios clínicos o de neuroimagen de patología cerebrovascular. Tradicionalmente, estos pacientes eran incluidos con la DV en los estudios epidemiológicos. El término "demencia mixta" empleado hasta ahora debe evitarse.

DEMENCIA MIXTA

La demencia mixta es un trastorno cognitivo en el que se asocia patología vascular evidenciable a la que se le suma una EA con atrofia cortical e hipocampal por muerte neuronal por apoptosis. La coexistencia de ambas entidades se observa en un 15% de los individuos, y está demostrado que los infartos cerebrales pueden multiplicar por veinte, las manifestaciones clínicas de la enfermedad degenerativa.

Es importante tener en cuenta que la DM no resulta de la coincidencia pasiva de dos patologías, sino que es un estado dinámico interactivo.

Las manifestaciones clínica más frecuentes se corresponden con síntomas y características típicas de la EA, con empeoramiento abrupto y signos clínicos de ACV.

Está bien establecido que los factores de riesgo vascular como hipertensión, diabetes, hipercolesterolemia, tabaquismo y sedentarismo entre otros, son también factores de riesgo para el desarrollo de demencia en general y de la EA en particular.

En ocasiones resulta difícil distinguir entre DV y EA debido a la coincidencia o solapamiento de los síntomas, la fisiopatología y la comorbilidad. Además el concepto de 'demencia mixta' sin límites precisos, complica aún más el proceso diagnóstico.

Los criterios diagnósticos del *National Institute of Neurological Disorders and Stroke - Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences* (NINDS-AIREN) para la demencia vascular (DV) no incluyen una categoría para la "demencia mixta", recomendando en su lugar el término "EA con enfermedad cerebrovascular". Alternativamente, la Escala de Isquemia de Hachinski, la Clasificación Internacional de Enfermedades en su revisión décima (CIE-10) y la cuarta edición del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM IV) incluyen una categoría de demencia mixta, aunque difieren los criterios específicos.

Por eso es importante generar nuevos criterios que organicen y estructuren la demencia mixta tanto en su estadio prodrómico como en el cuadro clínico propiamente dicho.



CONCLUSIONES

El diagnóstico temprano de los trastornos cognitivos, y más aun de la EA, presenta actualmente un nuevo capítulo en el cual se desarrolla la neurología cognitiva. Dado que existen tratamientos farmacológicos auspiciosos pero no todavía curativos, ni excesivamente efectivos en la EA y que el desarrollo de biomarcadores ya sean por neuroimágenes, por tomografía por emisión de positrones con factor de pittsburg, biomarcadores genéticos como APO-E u otros genes, sea con neuropsicología en el estrés cognitivo fundamentalmente de la memoria declarativa anterógrada episódica, se han desarrollado fuertemente y sirven actualmente para reformular el diagnóstico precoz de la enfermedad y conocer los parámetros de debilidad cognitiva que el paciente tiene frente a la injuria.

Es entonces que el termino resiliencia cognitiva sería aplicable al termino de debilidad cognitiva que el paciente presente ante las diferentes injurias que hoy se saben adelantan el comienzo de la EA que es la muerte neuronal acelerada. Hipertensión arterial (HTA), hiperglucemia, hiperhomocisteinemia, traumatismos de cráneo, bases alimentarias alteradas, trastornos o déficit en la estimulación cognitiva, traumas vitales graves en el anciano, producen aumento de la debilidad cognitiva, fundamentalmente si la resiliencia cognitiva del paciente es débil. Por ejemplo pacientes APO-E en forma homocigota APO-E Δ 4/4 pueden considerarse pacientes mucho más susceptibles de padecer EA precozmente, aun siendo Alzheimer esporádico y de herencia multifactorial, pero que son pacientes que presentan genética para tener

mayor predisposición a la enfermedad y tener una resiliencia mas baja.

Es entonces que se considera al término de resiliencia diferente al de reserva que es un concepto estático, que marca cuanto queda de cognición ante una injuria, mientras que resiliencia es cuánto hay de capacidad de respuesta antes los diferentes términos de injuria.

En nuestra propuesta de un nuevo concepto para el término resiliencia cognitiva en el que se incluyen factores de riesgo genéticos como componentes de la misma. Así, individuos con genotipos 3/4 y 4/4 de APOE desarrollarían, ante una misma injuria, una demencia más frecuentemente que los que no los tienen.

En este marco es que la medición de APOE , no solo cuando hay sintomatología sino cuando hay factores de riesgo especialmente cardiovasculares y/o metabólicos, podría convertirse en un marcador útil de indicación de tratamiento preventivo de síndromes demenciales que, una vez instalados, resultan irreversibles.

Biomarcadores para el diagnóstico precoz como factores además de muestreo para la sensibilidad a diferentes injurias son hoy críticos en la posibilidad del diagnóstico temprano, prevención de injuria y conocimiento de la resiliencia cognitiva que tiene el paciente con el fin de prevenir y retrasar el comienzo de la enfermedad, sabiendo que si uno retrasa 5 años el comienzo de la misma disminuiría a la mitad la cantidad de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Abbott A. Dementia: A problem for our age. *Nature*. Jul 2011. 475: S2-S4
- Acosta D, Brusco LI, Fuentes P, Guerra M, Mena R, Nitrini R, Trujillo Z, Ventura R. La Enfermedad de Alzheimer, diagnóstico y tratamiento: una perspectiva latinoamericana. EM Panamericana. 2011.
- Agid Y, Brandicourt O, Darwazeh MS, Martin D, McKhann G. Rethinking the Global Response to Alzheimer's Disease. *World Economic Forum*. 2010.
- Alzheimer's Disease Collaborative Group. Apolipoprotein E genotype and Alzheimer's disease. *Lancet* 1993; 342: 737-738.
- Bettens K, Sleegers K, Van Broeckhoven C. Current status on Alzheimer disease molecular genetics: from past, to present, to future. *Human Molecular Genetics*. 2010, 19(R1):R4-R11
- Bird TD, Lampe TH, Nemens EJ, Miner GW, Sumi SM, Schellenberg GD. Familial Alzheimer's disease in American descendants of the Volga Germans: probable genetic founder effect. *Annals of Neurology*, 1988, 23(1): 25-31.
- Boss MA. Diagnostic approaches to Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta*. 2000 Jul 26;1502(1):188-200.
- Brusco LI. Cognitive Decline and treatment of Alzheimer's Disease. *Neuropsychiatric Disorders*. K Miyoshi and col. Springer Science; 2010: 213-226
- Campion D, Dumanchin C, Hannequin D, et al. Early-onset autosomal dominant Alzheimer disease: prevalence, genetic heterogeneity, and mutation spectrum. *Am J Hum Genet*. 1999 September; 65(3): 664-670.
- Casserly I, Topol E. Convergence of atherosclerosis and Alzheimer's disease: inflammation, cholesterol, and misfolded proteins. *Lancet*. 2004 Apr 3;363(9415):1139-46.
- Chartier Harlin MC, Parfitt M, Legrain S, et al. Apolipoprotein E,

epsilon 4 allele as a major risk factor for sporadic early and late-onset forms of Alzheimer's disease: analysis of the 19q13.2 chromosomal region. *Hum Mol Genet* 1994; 3: 569-574.

- Chuang Y-F, Hayden KM, Norton MC, Tschanz J, Breitner JCS, Welsh-Bohmer KA, Zandi PP. Association between APOE ϵ 4 Allele and Vascular Dementia: The Cache County Study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2010;29:248-253.
- David S, Knopman. Cerebrovascular pathology in cognitive impairment: New (in)sights *Neurology* April 3, 2012 78:1032-1033
- Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Cummings JL, DeKosky ST, Barberger-Gateau P, Delacourte A, Frisoni G, Fox NC, Galasko D, Gauthier S, Hampel H, Jicha GA, Meguro K, O'Brien J, Pasquier F, Robert P, Rossor M, Salloway S, Sarazin M, de Souza LC, Stern Y, Visser PJ, Scheltens P. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *The Lancet Neurology*. November 2010; V9 11: 1118 - 1127.
- Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol*. 2007;6:734-46.
- Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, Petersen RC, Trojanowski JQ. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *The Lancet Neurology*. Jan 2010; V9 1: 119-128.
- McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's Disease: report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984; 34: 939-944.
- Morelli L, Leoni J, Castaño EM, Mangone CA, Lambierto A. Apolipoprotein E polymorphism and late onset Alzheimer's disease in Argentina. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996 Oct;61(4):426-7.
- Pastor P, Roe CM, Villegas A, et al. Apolipoprotein Epsilon4 modifies Alzheimer's disease onset in an E280a PS1 kindred. *Ann Neurol*, 2003, 54(2): 163-9.
- Raj N. Kalaria. Small Vessel Disease and Alzheimer's Dementia: Pathological Considerations. *Cerebrovasc Dis* 2002;13:48-52.
- Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies: report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*. 1993;43:250-60.
- Rosenberg RN. The molecular and genetic basis of AD: the end of the beginning: the 2000 Wartenberg lecture. *Neurology* 2000; 54: 2045-2054.
- Saunders AM, StrittmatterWJ, Schmechel, St. George-Hyslop PH, Pericak Vance MA, Joo SH, Rosi BL, Gusella JF, Crapper-MacLachlan, Alberts MJ, Hulette C, Crain B, Goldgaber D, Roses AD. Association of apolipoprotein E allele ϵ 4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology* 1993; 43: 1467-1472.
- Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, et al. Towards defining the preclinical stage of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7:280-92.
- Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MMB. Silent Brain Infarcts and the Risk of Dementia and Cognitive Decline. *N Engl J Med* 2003; 348:1215-1222.
- Wijsman EM, Daw EW, Yu X et al. APOE and other loci affect age-at-onset in Alzheimer's disease families with PS2 mutation. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2005;132(1):14-20.

XV Congreso Argentino de Neuropsiquiatría y Neurociencia Cognitiva

XVI Jornadas de la Enfermedad de Alzheimer
y otros trastornos cognitivos

11 ° Congreso Latinoamericano
de Neuropsiquiatría

IV Congreso Argentino de Psicogeriatría

21, 22 y 23 de Agosto de 2013

Hotel NH City & Tower
Buenos Aires - Bolivar 120
Horario: 9 a 19 hs

INSCRIPCION PREVIA

Estrategias terapéuticas actuales en la Enfermedad de Alzheimer

Prof. Dr. Luis Ignacio Brusco
Dr. Gustavo Gonzalez Ferreira
Dr. Guillermo Jernar
Dra. Natividad Olivar

Centro de Neuropsiquiatría y Neurología de la Conducta. Facultad de Medicina - UBA

El tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer ha presentado una prioridad en los últimos años en generar una terapéutica combinada típica de una enfermedad crónica con muchos espectros sintomáticos.

Así se ha puesto prioridad a tratamientos sobre:

1. Síntomas Cognitivos
2. Síntomas Conductuales
3. Cronobiológicos
4. Estadios leve, moderado, avanzado
5. Trastornos cognitivos mínimos

Sin embargo actualmente se han desarrollado fuertemente los biomarcadores (genética, neuroimágenes funcionales, PET con radioligandos o LCR con marcadores para beta amiloide o Tau) y estos han llevado a diagnósticos prodrómicos, es decir hasta 20 años antes que aparezcan los primeros síntomas de la enfermedad.

Esto ha planteado que se piense, aunque no sea basado en la evidencia, que podrían tratarse los pacientes ya en estos estadios y que se tomen las medidas sobre los factores de riesgo más importantes (HTA, DBT, colesterol, tabaquismo, homocisteinemia aumentada y traumatismos de cráneo) fundamentales que acelerarían el comienzo de la enfermedad.

Es así que se plantea un tratamiento combinado (memantine más un anticolinesterásico) con la menor cantidad de psicofármacos posible, así como la regulación de las alteraciones de los ritmos biológicos con melatonina y luminoterapia.

También es de importancia la reducción de los factores de riesgo metabólico con impacto neurovascular, así como reducir

la homocisteína plasmática (con vitamina B12 y ácido fólico) Es clara además la relación entre la enfermedad vascular y el desencadenamiento de la Enfermedad de Alzheimer fundamentalmente en pacientes con riesgo genético es decir con baja resiliencia cognitiva.

TRATAMIENTO SINTOMATOLÓGICO

En la actualidad existen 5 drogas aprobadas por la FDA para el tratamiento de la probable DTA (demencia tipo Alzheimer), sólo 4 de ellos son utilizados con regularidad. Tres de estas drogas comúnmente utilizadas son inhibidores de la acetilcolinesterasa, y el uso racional de estos se basa en la evidencia en la literatura de que los pacientes con DTA padecen de un déficit colinérgico.

La acetilcolina está involucrada en muchos aspectos de la cognición incluyendo la memoria y la atención. Neuronas colinérgicas de los núcleos basales proyectan hacia varias regiones de la neocorteza así como al lóbulo temporal medial incluyendo el hipocampo.

Por muchos años se ha observado que las drogas anticolinérgicas, como la escopolamina podían producir déficits en el aprendizaje y en la recuperación en sujetos normales asemejando aquellos observados en los pacientes con DTA. Asimismo, la enzima sintetizadora de acetilcolina, colina acetiltransferasa, se encuentra reducida en los cerebros de pacientes que padecen Alzheimer. Estas observaciones fueron las que condujeron a intentar aumentar la función colinérgica a fin de modular los síntomas en la enfermedad y de allí, la utilidad de los inhibidores.



Las 5 drogas aprobadas tienen similares perfiles clínicos. El primer compuesto aprobado fue la *Tacrina* inaugurando una nueva línea de tratamiento. Sin embargo, numerosos aspectos han hecho dificultosa su utilización (la necesidad de administrarse 4 veces por día y la toxicidad hepática por ejemplo), así, en la actualidad es raramente utilizada como tratamiento.

El *donepecilo*, fue el siguiente inhibidor de la acetilcolinesterasa aprobado por la FDA, iniciándose su comercialización en la mitad de los '90. Es una droga que puede administrarse en dosis única y no requiere ningún monitoreo de laboratorio. Tiene una vida media aproximada de 70 hs, y su dosis inicial de inicio es de 5 mg pudiendo ascenderse la dosis a 10 mg tras 4 a 6 semanas de buena tolerancia de la dosis previa. Los efectos adversos más comunes incluyen el incremento en la frecuencia urinaria, vómitos y náuseas. En teoría, los inhibidores de la acetilcolinesterasa podrían influenciar el ritmo cardíaco, pero esto no es frecuente a menos que exista una disfunción en la conducción cardíaca previa del paciente. Asimismo podrían afectar la función respiratoria en pacientes con EPOC o asma. Ocasionalmente los pacientes podrían presentar sueños vívidos o interferir con la administración de la anestesia durante una cirugía. Su absorción no es interferida por los alimentos.

Varios estudios se han realizado respecto de la eficacia del donepecilo, mostrando la mayoría una modesta mejoría de la función cognitiva medida por el ADAS-COG y el CIBIC Plus. La droga ha sido aprobada para el tratamiento del Alzheimer leve a moderado y el seguimiento de la respuesta fue realizado a 52 semanas. Es incierto si el beneficio persiste mas allá de este tiempo pero los estudios de 24 semanas han sido extendidos a 52.

Algunos estudios demuestran que cuando el donepecilo es discontinuado, la performance de los individuos retorna al estado previo (no tratado). Esto indicaría que esta droga probablemente tiene un efecto sintomático pero no afecta la fisiopatología subyacente.

Otro inhibidor de la acetilcolinesterasa, la *rivastigmina*, ha sido aprobado por la FDA también. Es un inhibidor pseudo-irreversible que se disocia de la enzima lentamente. Se administra dos veces por día y es también un inhibidor de la butirilcolinesterasa lo cual tendría implicancia en su perfil de efectos adversos. Se inicia con una dosis de 1.5 mg dos veces por día pudiéndose incrementar la dosis de a 1.5 mg por día hasta un máximo de 6 mg dos veces por día.

El perfil de efectos adversos es similar al del donepecilo aunque con mayor incidencia de efectos gastrointestinales. Para minimizar esta incidencia de efectos adversos se recomienda que los ascensos de dosis se realicen cada 2 a 4 semanas. El efecto de la rivastigmina en el ADAS-Cog y el CIBIC Plus es aproximadamente el mismo que el del donepecilo. Recientemente y como manera de minimizar los efectos adversos de la droga ha sido aprobada la forma de presentación en parche con absorción transdérmica.

El cuarto inhibidor, la *galantamina*, también ha sido aprobado por la FDA. Este es un inhibidor reversible que también tiene un efecto sobre el receptor nicotínico. Este mecanismo ha sido propuesto como responsable de una acción beneficiosa adicional respecto de los otros inhibidores. Se administra también en dos dosis diarias siendo la dosis de inicio de 4 mg dos veces por día, se asciende a 8 mg dos veces diaria llegando a una dosis máxima de 24 mg día si es bien tolerada. El escalonamiento de dosis se recomienda sea hecho cada 4 semanas. Los efectos adversos son similares a los de otros inhibidores con potencialidad de presentación de efectos gastrointestinales, pulmonares y/o cardíacos. Sus efectos sobre el ADAS-Cog y CIBIC plus son similares a los de sus otros dos parientes. Una forma de liberación modificada que permite su administración una vez al día ha sido aprobada. En un estudio, ha demostrado tener afectos en las actividades de la vida diaria y el comportamiento. Recientemente, sin embargo, la preocupación respecto del incremento en mortalidad, presumiblemente por efectos cardiológicos, se ha incrementado luego de algunos trials que involucran esta droga en el MCI. Dos trials con galantamina en MCI han reportado resultados negativos. Por ello la FDA ha expresado precaución sobre el uso de este compuesto para esta indicación.

Otra modalidad terapéutica, el *memantine* aprobada también por la FDA para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer moderada a severa. Pertenece a la familia de los antagonistas del receptor NMDA, y puede usarse adicionándolo al tratamiento con los inhibidores de la acetilcolinesterasa. Ha sido aprobado su uso tanto solo como combinado con estos últimos, pero como las otras drogas descritas con anterioridad, podría tener además un efecto en el proceso de base fisiopatogénico de la enfermedad a través de la inhibición de la entrada de calcio en reposo que existiría como proceso patológico en esta enfermedad neurodegenerativa.

En resumen, las cinco drogas aprobadas por la FDA son de uso común. Si bien hay diferencias en la dosificación y el perfil

de efectos adversos, estas no son dramáticas. El costo de estas, considerado diariamente es aproximadamente equivalente. Si bien los efectos demostrados son modestos, son recomendados como tratamiento con DTA leve a moderada. Hay cada vez más literatura que señala que estos compuestos además afectarían aspectos no cognitivos de la enfermedad, de suma importancia tanto en pacientes como en familiares. Por ello el impacto de estas drogas (aunque no afecten el proceso de base) sobre la calidad de vida es significativo.

Los estudios de eficacia comparativa entre estas drogas que no permiten recomendar una sobre otra. La AAN recomienda que los inhibidores de la acetilcolinesterasa deben considerarse en el Alzheimer leve a moderado.

La relación costo beneficio de los inhibidores de la acetilcolinesterasa ha sido debatida.

POSIBLES MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD

a. Vitamina E

Las investigaciones han demostrado que hay daño oxidativo presente en los cerebros de los pacientes con DTA. Consecuentemente, el uso de antioxidantes en el tratamiento ha ganado popularidad. Hay considerables datos que sugerirían que los antioxidantes se asocian con una menor incidencia de la enfermedad. Un estudio clínico en pacientes con moderada enfermedad mostró que la vitamina E y la selegilina fueron eficaces en retrasar la progresión del Alzheimer moderado a estados más severos. En este estudio se administraron dosis de 1000 U.I dos veces por día y selegilina 10 mg por día. Los resultados respecto de la selegilina han sido menos convincentes, esto, asociado con sus interacciones farmacológicas y potencial toxicidad han hecho preferir a la vitamina E. Preocupación teórica respecto de la toxicidad gastrointestinal y el sangrado existen respecto de esta última, aunque es generalmente bien tolerada. Estos hallazgos no han sido replicados ni tampoco hay acuerdo respecto de la dosis óptima de vitamina E. La AAN ha indicado que 1000 U.I de vitamina E dos veces por día pueden ser considerados en un intento por reducir la progresión de la DTA. El riesgo beneficio determinado para la selegilina demuestra ser menos favorable.

El uso de la vitamina E deberá considerarse (a pesar de este estudio simple positivo) a la luz de un reciente meta-análisis que indica que con dosis de 400 U.I diarias o más, habría un riesgo incrementado de muertes por afecciones cardiovasculares. Es incierto aún si este aumento de riesgo se presenta fundamentalmente en pacientes con condiciones premorbidas cardiológicas o es aplicable también a pacientes sin antecedentes cardiovasculares de importancia.

b. Vitamina B12 y ácido fólico

También se propone la vitamina B12 y el ácido fólico como disminuidores de la homocisteína y preventivo tanto en estadios prodrómicos como en etapas de la enfermedad. Sabiendo que la homocisteína puede hasta duplicar el riesgo de padecer Alzheimer en pacientes con valores aumentados de la misma. Lo mismo, o aún más, puede pensarse en la demencia mixta:

c. Cronobióticos y psicofármacos

La utilización de cronobióticos así como de luminoterapia y cronobióticos como melatonina y agomelatina también son propuestos para mejorar los síntomas cronobiológicos así como para evitar la utilización excesiva de psicofármacos.

Dentro de los antipsicóticos, aunque no es tema de este artículo; la quetiapina y la risperidona son los indicados, y de los atípicos, el citalopram el escitalopram y la sertralinas son los más adecuados.

d. Estatinas e Hipoglucemiantes

El control y la necesidad de medicación tanto en hipercolesterolemias leves con estatinas como las hiperglucemias con antidiabéticos orales.

Se han propuesto también factores neurotróficos como cerebrolysin intravenoso como un aportante de péptidos neurotróficos y modificadores de la evolución de la Enfermedad de Alzheimer a partir de la neuroprotección que aportarían los mismos.



EN ETAPA DE INVESTIGACIÓN

a. Antiinflamatorios

La investigación en la DTA ha demostrado la presencia de un componente inflamatorio involucrado en el proceso degenerativo. Dado que este elemento puede influenciar la progresión de la enfermedad y amplificar los síntomas, algunos estudios han sugerido la posibilidad de utilizar como tratamiento los agentes antiinflamatorios. Estudios epidemiológicos indican que el uso de los antiinflamatorios no esteroides (NSAIDs) podrían proteger contra el desarrollo de la DTA. Algunos NSAIDs, como la indometacina fueron sugeridos, pero en el caso de este, la tasa de abandono por parte de los pacientes fue muy alta debido a los efectos adversos.

Estudios realizados tratando pacientes con glucocorticoides como la prednisona o NSAIDs han sido negativos. Un estudio con pacientes con DTA leve a moderada en el curso de un año no mostró una diferencia significativa en la performance del ADAS-Cog. De hecho, el grupo tratado con la prednisona demostró mayor agravamiento comportamental comparado con el grupo placebo.

Recientemente, se ha prestado atención a los inhibidores de la ciclooxigenasa 2, dado que estos son mejor tolerados que los antiinflamatorios no selectivos. Sin embargo, el efecto beneficioso de estas drogas no ha sido demostrado. Hay en la actualidad unos pocos estudios positivos respecto del uso de los NSAIDs. Existe un largo estudio aun en curso que evalúa un NSAID y un inhibidor de la COX-2 en la prevención del inicio de la DTA, cuyos resultados se conocerán en los años futuros.

Hay algunos estudios recientes negativos en relación al uso de NSAIDs y esteroides en el tratamiento de la DTA. Aún cuando algunos estudios epidemiológicos parecen demostrar un beneficio potencial en posponer el desarrollo de la DTA, ninguno de los trials clínicos randomizados ha podido corroborar estos hallazgos. Además, algunas preocupaciones respecto de la seguridad de los inhibidores de la COX-2 y otros NSAIDs han surgido. Por eso ninguno es recomendado en la actualidad para evitar o tratar la enfermedad.

En contraste a esos estudios, se ha especulado recientemente que algunos NSAIDs tendrían una propiedad específica bajando los niveles de alfa beta amiloide, y serían por esto úti-

les en el tratamiento del Alzheimer por un mecanismo alternativo.

b. Tratamientos sobre el amiloide

Dado el rol que se le confiere al amiloide alfa beta en el desarrollo de la enfermedad, varias estrategias de investigación se han centrado en alterar el depósito de esta proteína en el cerebro. El beta amiloide es procesado por proteasas en varios mecanismos amilogénicos y no amilogénicos. La alfa secretasa produce los fragmentos no amilogénicos y es la vía preferida. Sin embargo, dos proteasas adicionales, la beta secretasa y la gama secretasa generan por su accionar el fragmento alfa-beta. Consecuentemente se han desarrollado estrategias en un intento de inhibir las actividades de ambas secretasas. La beta secretasa llamada BACE es un blanco y la gama secretasa es otro. Se están diseñando trials farmacológicos para evaluar la viabilidad de esta hipótesis, pero aun no hay datos disponibles.

En 1999, Schenk y su equipo demostraron que ratones transgénicos que sobre expresaban una forma humana mutante de APP mostraban muchos de los cambios patológicos de la Enfermedad de Alzheimer. Cuando estos ratones eran inmunizados en contra del fragmento alfa beta al nacer, se reducía la formación de placas en la vida tardía. Además, el ratón inmunizado en la edad media de la vida mostraba una reducción en la progresión de la enfermedad y regresión de la patología subyacente. Problemas iniciales concernientes a la seguridad de este tratamiento en humanos fueron revisados y hay trials en curso con anticuerpos antiplaca.

Un estudio inicial, de fase 2 debió ser suspendido en el año 2002 luego de que se desarrollara meningoencefalitis subaguda en aproximadamente el 5% de los sujetos inmunizados. Aun cuando este estudio se discontinuó, los sujetos que fueron seguidos clínicamente sugieren que el subgrupo de pacientes que desarrollaron suficiente inmunidad habrían tenido un enlentecimiento en la progresión de la enfermedad. Además, algunas autopsias realizadas a los pacientes del trial mostraron menor densidad de placas neuríticas. Un hallazgo curioso en los pacientes que alcanzaron niveles de anticuerpos es que mostraron mayor reducción en las RMN de cerebro sugiriendo que la limpieza del amiloide podría afectar los volúmenes cerebrales. Un seguimiento de estos pacientes reciente indica que aun cuando la vacuna disminuiría las placas, no afectaría la cognición ni la evolución.

BIBLIOGRAFÍA

- Barnes R, Veith R, Okimoto J et al: Efficacy of antipsychotic medications in behaviorally disturbed dementia patients. *Am J Psychiatry* 139: 1170-1174, 1992
- Gleason RP, Schneider LS: Carbamazepine treatment of agitation in Alzheimer's outpatients refractory to neuroleptics *J Clin Psychiatry*, 1990.
- Kawas C., Resnik S Morrison: A prospective study of estrogen replacement therapy and the risk of developing Alzheimer disease: The Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Neurology* (48) 1517-1521, 1997.
- Moizeszowicz J: Psicofarmacología Psicodinámica IV: Estrategias terapéuticas y psiconeurobiológicas 4ª Ed, Paidós, Buenos Aires, 1998.
- Lott AD, Mcelroy SL, Keys MA: Valproate in the treatment of behavioral agitation in elderly patients with dementia *J Neuropsychiatry Clin. Neurosci*, 1995.
- Farlow M, et al Memantine /Donepezil dual therapy is superior to placebo/donepezil therapy for treatment of moderate to severe Alzheimer s Disease. *Neurology* 2003;60 (Suppl 1).
- Raskind MA, Sadowsky CH et al: Effect of tacrine on language, praxis and noncognitive behavioral problems in Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 54: 836-840, 1997.
- Reisberg B, Auer SR: Behavioral pathology in Alzheimer's disease. *Psychogeriatr* 8: 301-308, 1996.
- Schatzberg A, Nemeroff C: Textbook of Psychopharmacology 2nd Ed The American Psychiatric Press, Washington DC, 1998.
- Salzman C: Treatment of the elderly agitated patient. *J Clin Psychiatry* 48 (5, suppl): 19-22, 1997.
- Stern RG, Duffelmeyer ME et al: The use of benzodiazepines in the management of behavioral symptoms in dementia patients. *Psychiatr Clin North Am* 14:375-384, 1991.
- Tariot PN, Erb R et al: Carbamazepine treatment of agitation in nursing home patients with dementia: a preliminary study. *J Am Geriatr Soc* 42: 1160-1166, 1994.
- Tolbert, S.R; Fuller M: Seleginine in treatment of behavioral and cognitive symptoms of Alzheimer disease. *The Annals of Pharmacotherapy* (30) 1122-1129, 1996.
- Wragg RE, Jeste DV: Overview of depression and psychosis in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 146: 577-587, 1989.



Carrera de Especialización Derivada en Neurología Cognitiva y Neuropsiquiatría

DIRECTOR: PROF. DR. LUIS IGNACIO BRUSCO

DURACION: 2 Años

RESOLUCION: CS 2537/07

LUGAR DE CURSADA: Las clases se dictan en el Centro de Neuropsiquiatría y Neurología Cognitiva en el Hospital de Clínicas "José de San Martín", Facultad de Medicina - UBA; y en las aulas de Fundación Humanas

Para mayor información ingresar a:

http://www.fmed.uba.ar/posgrado/especialistas/m_especialistas.htm

Secretaría de Posgrado

Horario de atención al público
Martes y Jueves de 12 a 15 hs.

Lirpan

DONEPECILO

Facilita la integración



Única molécula de eficacia confirmada en el tratamiento de la enfermedad con cuerpos de Lewy.



Mejora la memoria y la capacidad cognitiva del paciente con enfermedad de Alzheimer.



Se suministra una sola vez al día, a diferencia del resto de los integrantes de su clase terapéutica.



Es el único inhibidor de la colinesterasa con demostración de beneficios coadministrado con memantina.



Presentaciones

LIRPAN 5 mg: envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

LIRPAN 10 mg: envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

Desde hace más de **135** años
CASASCO
www.casasco.com.ar

CARRIER® 20

MEMANTINA

Retrasa el deterioro cognitivo

*La practicidad posológica
en el tratamiento
de la enfermedad de Alzheimer
moderada a severa*

*1 vez
al día*



Presentación

Carrier 20:
envases con 30 comprimidos.

Carrier:
envases con 30 y 60 comprimidos.



Desde hace más de **135**
CASASCO AÑOS
www.casasco.com.ar