



Servicio Andaluz de Salud

Demencias en Medicina Interna

Visión global, diagnóstico y tratamiento



Justo Sánchez Gil
FEA Medicina Interna
Hospital La Inmaculada- Huercal Overa
11 Octubre 2013

¿Qué es la demencia?

- DSM IV:
 - Deterioro:
 - Progresivo
 - Adquirido
 - Memoria + otra función cognitiva superior:
 - Afasia, apraxia, agnosia o función ejecutiva
 - Declive respecto a situación previa
 - Interferir con las actividades habituales
- Síndrome



SEN

Clasificación

- Topográfica:

- Corticales

- Córtes sensorial: agnosia
- Córtes motor superior: apraxia
- Córtes lingüístico: afasia
- Córtes hipocampal: amnesia
- Córtes frontal y prefrontal: alteración del comportamiento

- Subcorticales

- Función ejecutiva
- Apatía
- Bradipsiquia
- Labilidad afectiva
- Extrapiramidalismo

- Mixtas

- Etiológica:

- Neurodegenerativa
- Vascular
- Enfermedades neurológicas
- Endocrinopatías
- Nutricional
- Infecciones
- Metabolopatías
- Traumáticas
- Ambiental

Epidemiología

- Estudio Delphi

	WHO region	Dementia prevalence in people over 60 years old (%)	Number of people over 60 years old who have dementia (millions)		
			2000	2020	2040
Western Europe	EURO A	5.4	4.9	6.9	9.9
Eastern Europe low adult mortality	EURO B	3.8	1.0	1.6	2.8
Eastern Europe high adult mortality	EURO C	3.9	1.8	2.3	3.2
North America	AMRO A	6.4	3.4	5.1	9.2
Latin America	AMRO B/D	4.6	1.8	4.1	9.1
North Africa and middle eastern crescent	EMRO B/D	3.6	1.0	1.9	4.7
Developed western Pacific	WPRO A	4.3	1.5	2.9	4.3
China and the developing western Pacific	WPRO B/D	4.0	6.0	11.7	26.1
Indonesia, Thailand, and Sri Lanka	SEARO B	2.7	0.6	1.3	2.7
India and south Asia	SEARO D	1.9	1.8	3.6	7.5
Africa	AFRO D/E	1.6	0.5	0.9	1.6
Total		3.9	24.3	42.3	81.1

Reproduced from Ferri et al,² by permission of Elsevier.

Table 1: Estimates of dementia prevalence worldwide according to the Delphi consensus study in 2005

Estimaciones:

2000 → 24.3 millones

2010 → 42.3 millones

2040 → 81.1 millones

Factores de riesgo:

- Edad
- Obesidad
- Tabaquismo
- HTA
- Hipercolesterolemia
- Enfermedad cardiovascular
- Insuficiencia cardiaca congestiva

Factores protectores:

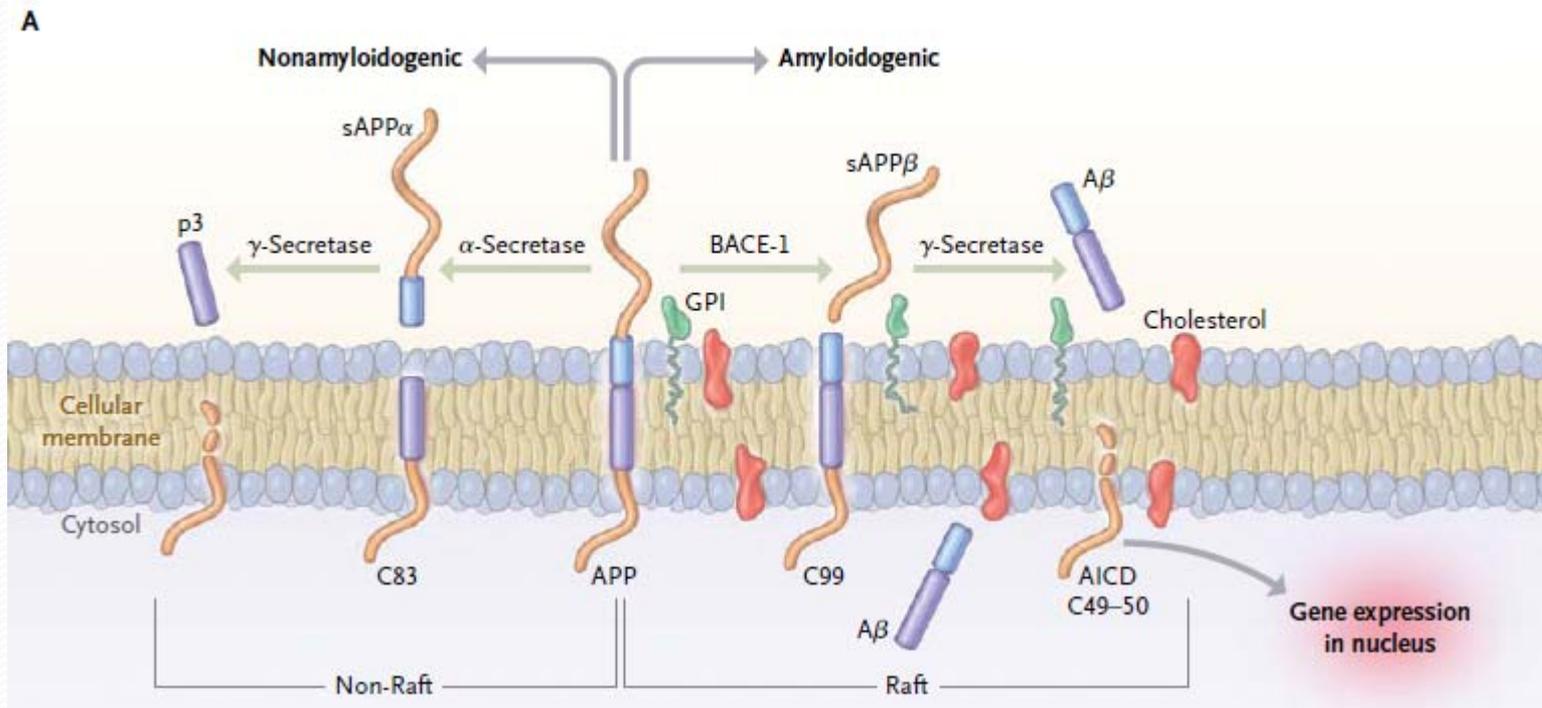
- Consumo moderado de alcohol
- Ejercicio físico
- Reserva cognitiva

Enfermedad de Alzheimer

- 50 – 60% de las demencias
- Prevalencia 6 – 10% >65 años
- >30% de los mayores de 85 años
- Duración: 5 – 20 años
- Factores de riesgo:
 - Edad
 - Hº Familiar
 - Nivel educativo
 - ApoE e4/e4

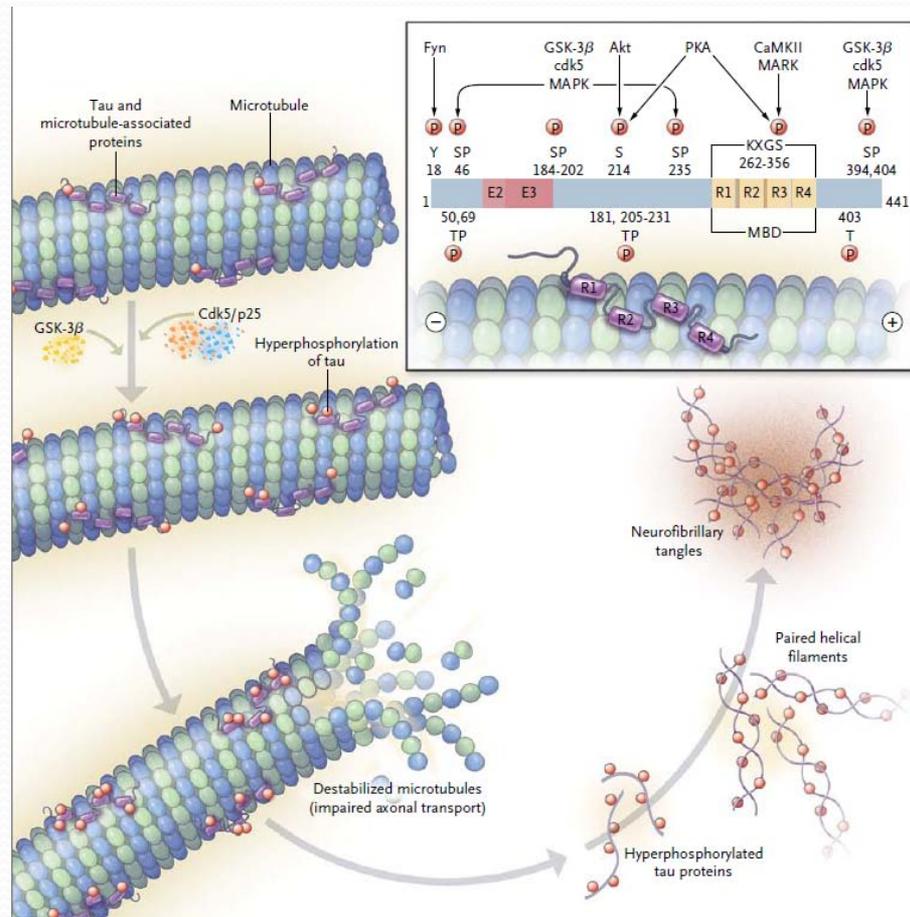
Enfermedad Alzheimer

Fisiopatología



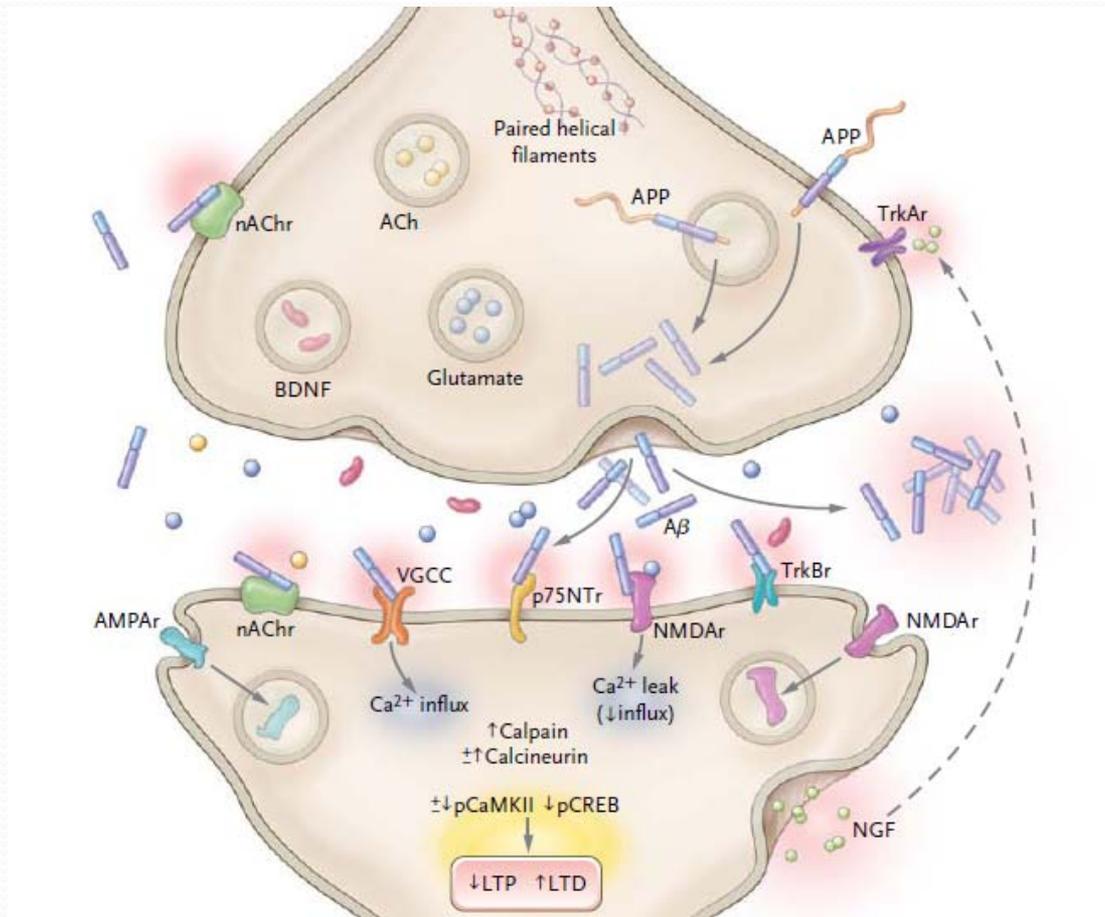
Enfermedad Alzheimer

Fisiopatología



Enfermedad Alzheimer

Fisiopatología



Enfermedad de Alzheimer

- Clínica:

- Pérdida progresiva de memoria episódica
- Irritabilidad
- Apatía
- Afectación visuoespacial → pérdidas
- Anomia
- Alteración funciones ejecutivas
- Ideas delirantes → irritabilidad y agresividad
- **Pérdida de capacidades funcionales**



Demencia vascular

- 2º Causa de demencia
 - Demencia
 - Enfermedad cerebrovascular:
 - Signos focales
 - Neuroimagen
 - Relación entre demencia y ACV:
 - Demencia en 3 primeros meses de ACV
 - Deterioro abrupto
 - Progresión fluctuante
 - Escalonada

Apoya el diagnóstico

- Trastorno para la marcha precoz
- Inestabilidad y caídas
- Parálisis pseudobulbar
- Cambio de personalidad

Demencia cuerpos de Lewy

- 3º causa de demencia
- Clínica:
 - Deterioro cognitivo
 - Déficit atención
 - Alteración visuoespacial
 - Función ejecutiva
 - Memoria de trabajo
 - Apatía
 - Bradipsiquia
 - Fluctuaciones en estado cognitivo

Demencia cuerpos de Lewy

- Parkinsonismo:
 - Síndrome rígido-acinético:
 - Clínica axial
 - Inestabilidad postural
 - Alteración de la marcha
- Manifestaciones neuropsiquiátricas:
 - Alucinaciones visuales: bien estructuradas
 - Afectación pseudobulbar, alucinaciones auditivas

Demencia cuerpos de Lewy

- Otros síntomas característicos:
 - Trastornos del sueño
 - Hipersensibilidad a neurolepticos:
 - Incluso en dosis bajas
 - Disfunción autonómica:
 - Incontinencia urinaria y estreñimiento
 - Hipotensión ortostática
 - Trastorno de la sudoración y T^o

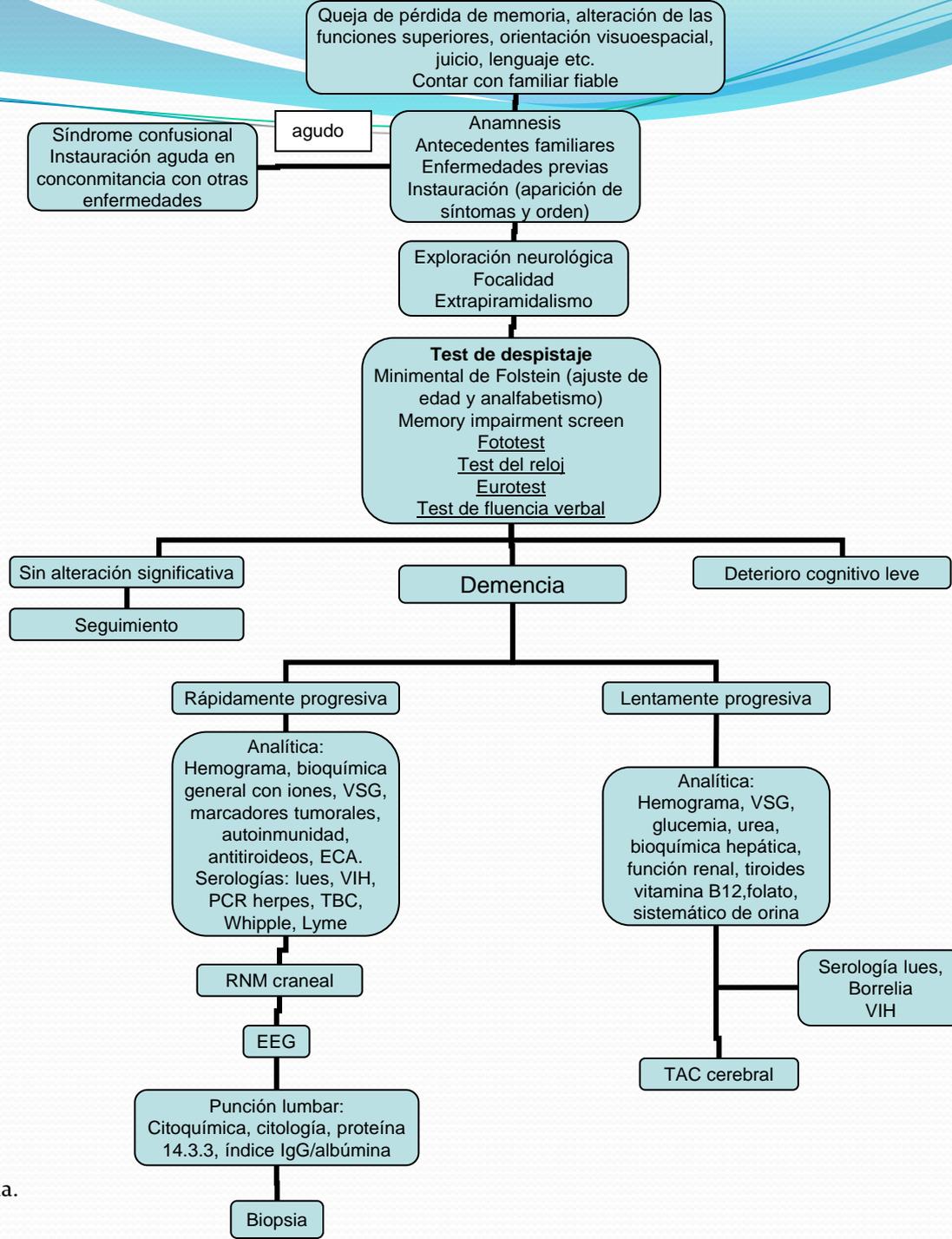
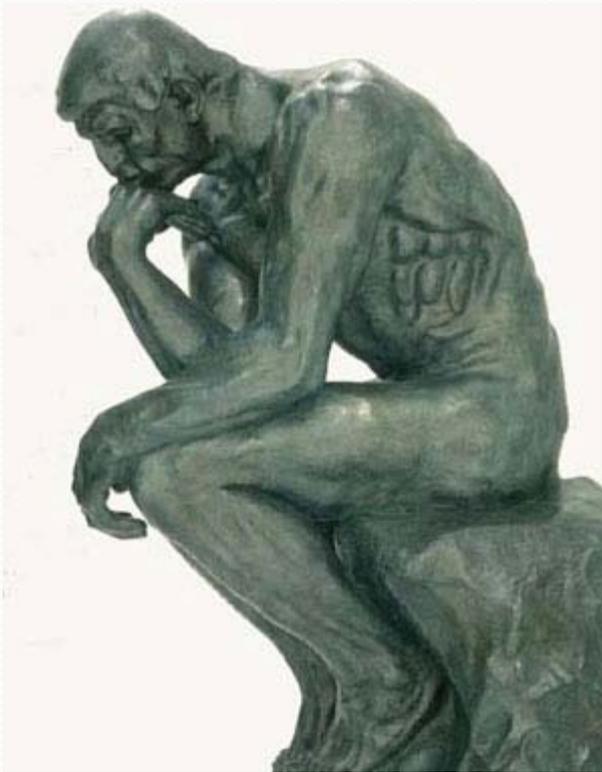
Demencia frontotemporal

Demencia frontotemporal variante frontal	Demencia semántica	Afasia progresiva no fluente
Características centrales		
Comienzo insidioso y progresión gradual	Comienzo insidioso y progresión gradual	Comienzo insidioso y progresión gradual
Deterioro temprano en las conductas sociales e interpersonales	Trastorno del lenguaje que es fluido, vacío de significado, parafasias semánticas, nominación y comprensión alteradas.	Discurso espontáneo no fluente con al menos uno de los siguientes: Agramatismo, parafasia fonémica, anomia.
Deterioro temprano en la regulación de la conducta personal	Trastorno en la percepción caracterizado por la afectación en el reconocimiento de los rostros familiares u objetos	
Pérdida temprana de conciencia de enfermedad	Percepción preservada y capacidad de reproducción de dibujos	
Indiferencia emocional precoz	Repetición normal de palabras aisladas	
	Lectura y escritura al dictado normales	
Características de apoyo		
Trastorno de comportamiento, con deterioro en la higiene personal, distraibilidad e impulsividad, cambios en la dieta, comportamiento estereotipado.	Pérdida de interés y empatía, disminución del interés por el entorno y tacañería o avaricia.	Conservación temprana de habilidades sociales con alteraciones similares a la DFT variante frontal en las fases avanzadas
Alteraciones en el discurso con ecolalia, perseveración e incluso mutismo.	Deterioro semántico con deficiencias en la comprensión de palabras y en la denominación y/o reconocimiento de objetos y rostros.	Tartamudeo, alteración en la capacidad para repetir, alexia, agrafia, comprensión normal en estadios iniciales, mutismo en estadios finales
	Dislexia y disgrafia, ausencia de parafasias fonémicas con preservación del cálculo.	

Síndrome confusional	Demencia
Instauración brusca	Instauración gradual, difícil de fechar
Nivel de conciencia fluctuante	La conciencia no se afecta hasta fases finales
Atención fluctuante	La atención no se afecta llamativamente
Desorientación temporoespacial temprana	Desorientación tardía (meses)
Temblor, taquicardia, sudoración, alucinaciones visuales	Alteraciones fisiológicas y perceptivas menos frecuentes
Agitación psicomotriz	Agitación psicomotriz en fases avanzadas
Fluctuante en el día	Desarrollo progresivo

Clínica	Demencia	Depresión
Historia clínica	El acompañante	El paciente
La cognición	Congruente	Incongruente
Pérdida de memoria	Reciente sobre la remota	Reciente y remota por igual
En las noches	Empeoramiento	No empeoramiento
Afectividad	Irritabilidad, apatía, labilidad emocional	Tristeza, anhedonia
En la entrevista	Respuestas con aproximaciones	Respuestas de “no lo se”
Discapacidad	La niega	La destaca
Evolución	Demencia	Depresión
Datos familiar	Preocupación por la incapacidad	Preocupación por la memoria
Curso evolutivo	Lentamente progresiva	Rápidamente progresiva
Exploración	Demencia	Depresión
Alteración mnésica	Reciente>remota	Global
Exploración	Se cumplimenta con esfuerzo	Claudicación fácil
Escalas de depresión	Normales (por lo general)	Alteradas
Tratamiento con antidepresivos	No mejoría de la cognición	Franca mejoría

Diagnóstico:

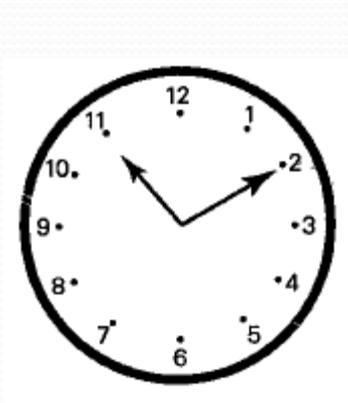


Minimal Mental Folstein (Lobo)

¿En qué año estamos? 0-1 ¿En qué estación? 0-1 ¿En qué día (fecha)? 0-1 ¿En qué mes? 0-1 ¿En qué día de la semana? 0-1	ORIENTACIÓN TEMPORAL (Máx.5)	
¿En qué hospital (o lugar) estamos? 0-1 ¿En qué piso (o planta, sala, servicio)? 0-1 ¿En qué pueblo (ciudad)? 0-1 ¿En qué provincia estamos? 0-1 ¿En qué país (o nación, autonomía)? 0-1	ORIENTACIÓN ESPACIAL (Máx.5)	
Nombre tres palabras Peseta-Caballo-Manzana (o Balón- Bandera-Arbol) a razón de 1 por segundo. Luego se pide al paciente que las repita. Esta primera repetición otorga la puntuación. Otorgue 1 punto por cada palabra correcta, pero continúe diciéndolas hasta que el sujeto repita las 3, hasta un máximo de 6 veces. Peseta 0-1 Caballo 0-1 Manzana 0-1 (Balón 0-1 Bandera 0-1 Árbol 0-1)	Nº de repeticiones necesarias FIJACIÓN-Recuerdo Inmediato (Máx.3)	
Si tiene 30 pesetas y me va dando de tres en tres. ¿Cuántas le van quedando?. Detenga la prueba tras 5 sustracciones. Si el sujeto no puede realizar esta prueba, pídale que deletree la palabra MUNDO al revés. 30 0-1 27 0-1 24 0-1 21 0-1 18 0-1 (O 0-1 D 0-1 N 0-1 U 0-1 M0-1)	ATENCIÓN- CÁLCULO (Máx.5)	
Preguntar por las tres palabras mencionadas anteriormente. Peseta 0-1 Caballo 0-1 Manzana 0-1 (Balón 0-1 Bandera 0-1 Árbol 0-1)	RECUERDO diferido (Máx.3)	
<i>.DENOMINACIÓN.</i> Mostrarle un lápiz o un bolígrafo y preguntar ¿qué es esto?. Hacer lo mismo con un reloj de pulsera. Lápiz 0-1 Reloj 0-1 <i>.REPETICIÓN.</i> Pedirle que repita la frase: "ni sí, ni no, ni pero" (o "En un trigal había 5 perros") 0-1 <i>.ÓRDENES.</i> Pedirle que siga la orden: "coja un papel con la mano derecha, dóblelo por la mitad, y póngalo en el suelo". Coje con mano d. 0-1 dobla por mitad 0-1 pone en suelo 0-1 <i>.LECTURA.</i> Escriba legiblemente en un papel "Cierre los ojos". Pídale que lo lea y haga lo que dice la frase 0-1 <i>.ESCRITURA.</i> Que escriba una frase (con sujeto y predicado) 0-1 <i>.COPIA.</i> Dibuje 2 pentágonos intersectados y pida al sujeto que los copie tal cual. Para otorgar un punto deben estar presentes los 10 ángulos y la intersección. 0-1	LENGUAJE (Máx.9)	
Puntuaciones de referencia 27 ó más: normal 24 ó menos: sospecha patológica 12-24: deterioro 9-12 : demencia	Puntuación Total (Máx.: 30 puntos)	

Demencia <24 puntos
 Demencia analfabetos <18
 Ajuste por edad y estudios

Test del reloj



Atención
Comprensión verbal
Memoria remota
Habilidades visuoespaciales
Habilidades visuoconstructivas
Conocimiento numérico
Funciones ejecutivas

No debe usarse aislado

Fototest



Atención
Comprensión verbal
Memoria remota
Habilidades
visuoespaciales y
visuoconstructivas
Conocimiento numérico
Razonamiento abstracto
Funciones ejecutivas

Estadios

- La progresión de los cambios y de la capacidad funcional en la demencia se puede medir mediante diversas escalas globales de estadio. Una de las más utilizadas es la GDS (Global Deterioration Scale), que se complementa con la FAST (Functional Assessment Staging)

Estadio GDS	Diagnóstico clínico	Características clínicas
1 Ausencia de déficit cognitivo	Normal (MMSE 30)	No hay deterioro
2 Déficit cognitivo muy leve	Olvido (MMSE 25-30)	Quejas de pérdida de memoria (ubicación de objetos, nombres, citas)
3 Déficit cognitivo leve	Confusión precoz (MMSE 20-27)	Afectación en más de un área
4 Déficit cognitivo moderado	E.Alzheimer leve (MMSE 16-23)	Déficits manifiestos
5 Déficit cognitivo moderadamente grave	E. Alzheimer moderado (MMSE 10-19)	Necesita asistencia en determinadas ABVD (excepto higiene y comida)
6 Déficit cognitivo grave	E.Alzheimer moderadamente grave (MMSE 0-12)	Olvida el nombre de sus familiares más íntimos
7 Déficit cognitivo muy grave	E.Alzheimer grave (MMSE 0)	Pérdida de todas las capacidades verbales

GDS 6/FAST	GDS 7/FAST
a) Disminución habilidad vestirse solo	a) Habla limitada a unas 6 palabras
b) Disminución habilidad bañarse sólo	b) Habla limitada a una única palabra
c) Disminución habilidad arreglarse sólo	c) Incapacidad caminar sólo
d) Disminución continencia urinaria	d) Incapacidad estar sentado sin ayuda
e) Disminución continencia fecal	e) Incapacidad sonreír
	f) Incapacidad mantener cabeza erguida

Tratamiento

- No farmacológico
- Farmacológico:
 - Inhibidores acetilcolinesterasa (GDS 3 – 5)
 - Donepezilo
 - Rivastigmina
 - Galantamina
 - Antagonista receptor NMDA (GDS 5 - 7)
 - Memantina

Donepezilo

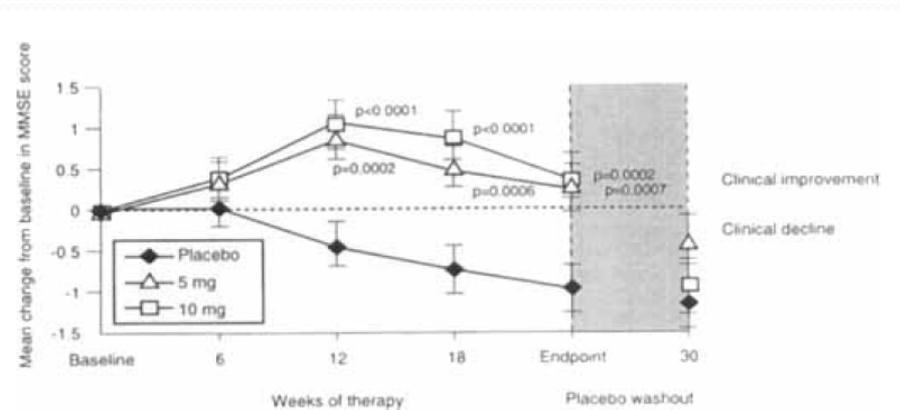
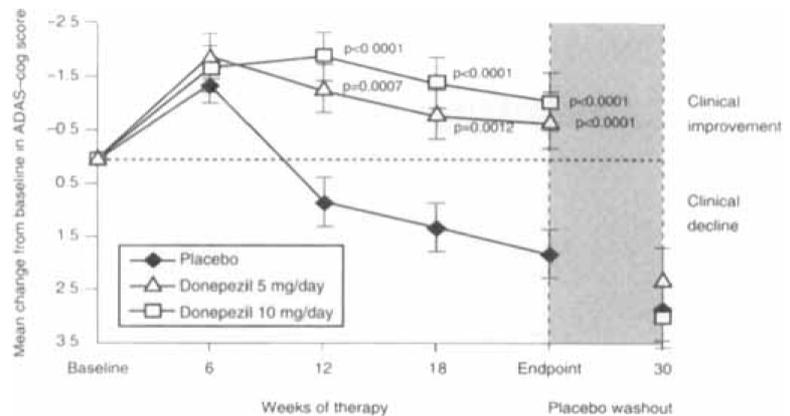
Estudio doble ciego controlado con placebo

24 semanas

Donepezilo 5 (n=154) y 10mg (n=157)/24h Vs placebo (n=162)

Resultados:

Donepezilo mejora la función cognitiva y estado global en pacientes con EA moderada o grave. Tras el lavado con placebo los resultados no mostraban diferencias estadísticamente significativas



Estudio doble ciego controlado con placebo

Donepezilo 5mg y 10mg/24

60 semanas

565 pacientes

Objetivo primario:

- Retrasar institucionalización
- Retrasar deterioro de incapacidad para las AVD

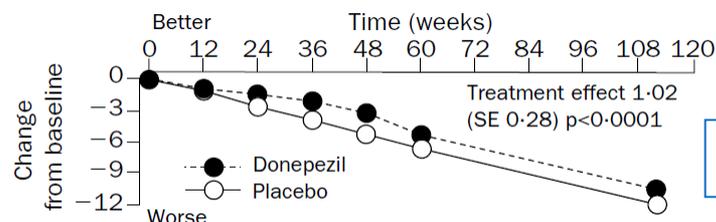
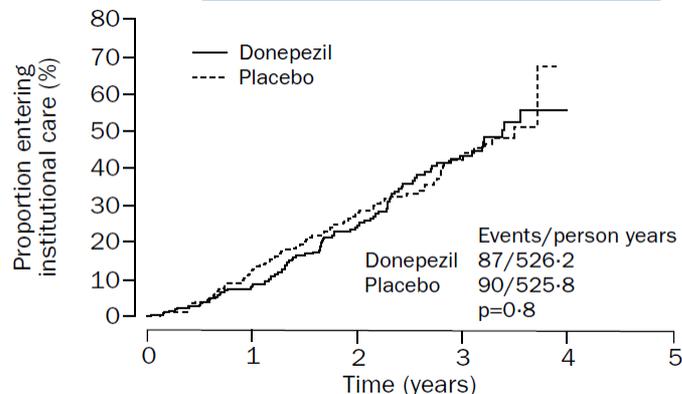
Resultados:

No existieron diferencias entre donepezilo y placebo en cuanto a tasas de institucionalización.

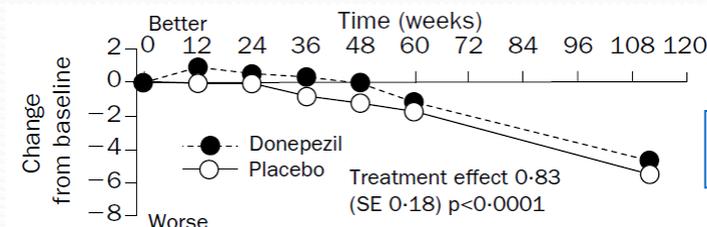
La proporción de pacientes con progresión de la incapacidad fue similar.

Donepezil produced no measurable reduction in rate of institutionalisation or progress of disability, the key determinants of the overall cost-effectiveness of treatment.

Institucionalización



BADLS



MMSE

Metaanálisis DPZ

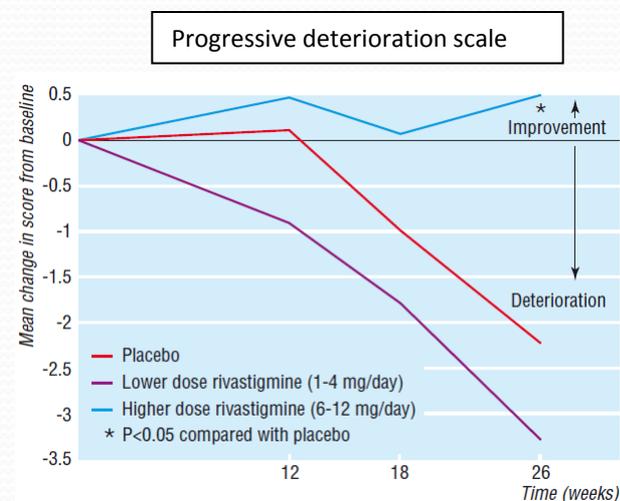
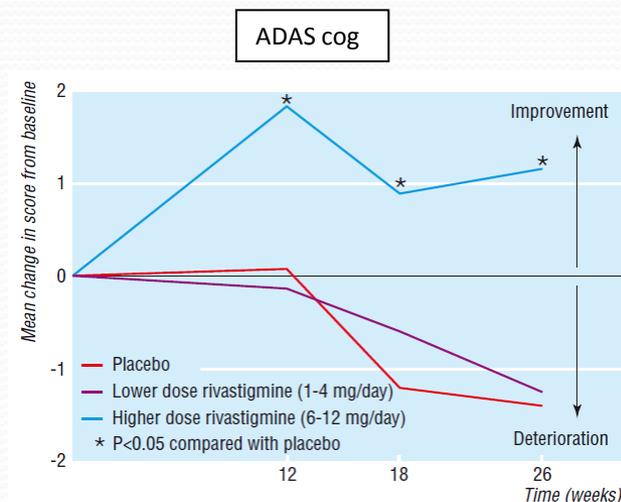
Metaanálisis	Dosis	Gravedad EA	Estudios	Duración	Objetivos	Resultados
Raina et al	5-10	Todos	21 (4092)	12-24 sem	ADAScog, MMSE, SIB, CIBICplus, CDR-SB NPI	Los efectos en la función cognitiva fue est.sig comparada con placebo. Los efectos sobre el comportamiento también fueron est.sig.
Hansen et al	5-10	Todos	12 (4371)	3-6 meses	ADAScog, CIBIC, BADLS NPI	Mejoría de cognición, estado global, función y comportamiento.
Birks et al	5-10	Todos	15 (4404)	Hasta 24 sem	ADAScog, MMSE, CDR, BADLS NPI	Existen diferencias est.sig en mejoría en ADAS cog, alguna mejoría en el estado global y mejoría en comportamiento.
Richie et al	3-10	Todos	9 (3320)	12-52 sem	ADAScog, MMSE, GDS	Mejoría significativa en el estado cognitivo dosis dependiente, mejoría en el estado global independiente de dosis.

Rivastigmina

Estudio doble ciego controlado con placebo
12 semanas + 14 semanas
725 pacientes
Rivastigmina 1-4mg/24h ó 6-12mg/24h Vs
placebo

Resultados:

La estabilización del deterioro cognitivo en el 55% de los pacientes que tomaron 6-12 mg/24h de rivastigmina es clínicamente relevante. Más de un 30% de los pacientes mostró una mejoría de más de un 10% en las actividades de la vida diaria. Los efectos son dosis dependiente.



Metaanálisis RIV

Metaanálisis	Dosis mg	Gravedad EA	Estudios	Duración	Objetivos	Resultados
Birks et al	1-4 6-12	Todos	9 (4775)	9-52 sem	ADAScog, MMSE, CIBICplus, GDS NPI	RV 6-12mg/día mejora significativamente ADAScog y PDS. 1-4mg/día no produce mejoría excepto en función cognitiva en la semana 18 y 26.
Raina et al	1-12	Todos	6 (2011)	14-48 sem	ADAScog, MMSE, CIBICplus, PDS	No consistentes, mejoría est.sig en ADAScog y no est.sig en MMSE. El beneficio funcional fue inconsistente.
Hansen et al	6-12	Leve moderada a	3 (1826)	3-6 meses	ADAScog, CIBICplus, PDS	Beneficios significativos en cognición, funcionalidad y estado global.
Richie et al	1-12	Leve moderada a	5 (1990)	10-26 sem	ADAScog, MMSE CIBICplus, GDS	RV presenta beneficios dosis dependiente. En un solo estudio se observó efecto dosis independiente en estado global.

Galantamina

Estudio doble ciego controlado con placebo

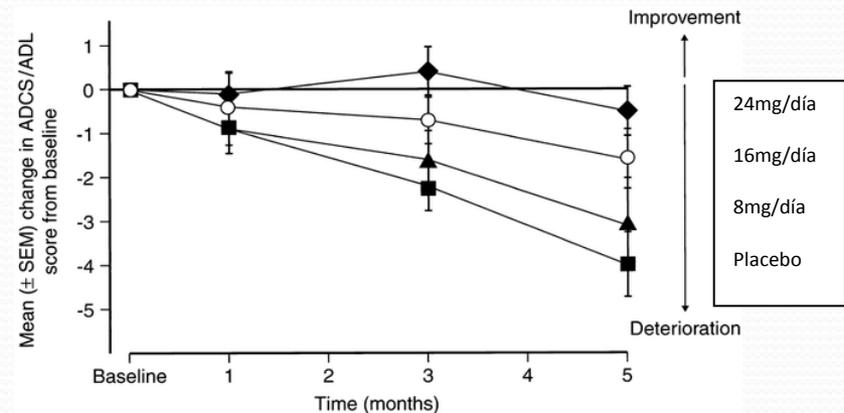
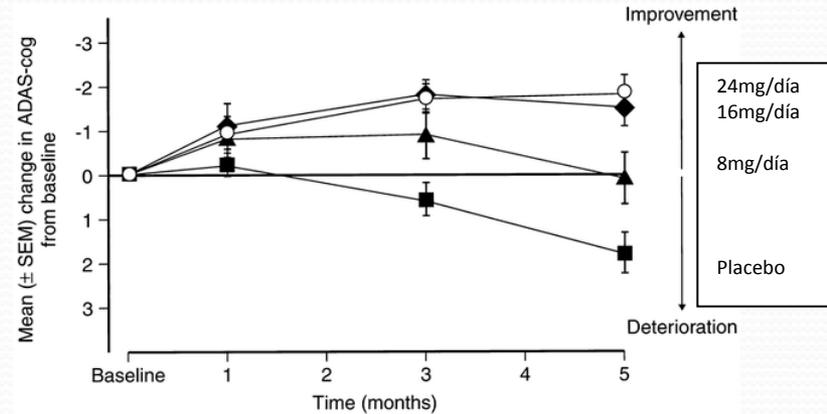
5 meses

978 pacientes

Galantamina 8,16 y 24mg/24h Vs placebo

Resultados:

La mejoría en el ADAS cog sobre la situación basal en los grupos con la dosis más alta de GAL, fue significativa a los 5 meses. Ambas dosis (16 y 24mg/día) tuvieron un efecto favorable en las actividades de la vida diaria (ADCS/ADL) deteriorándose menos que los pacientes tratados con placebo



Metaanálisis GAL

Metaanálisis	Dosis mg	Gravedad EA	Estudios	Duración	Objetivos	Resultados
Raina et al	8-36	Todos	8 (4472)	12-48 sem	ADAScog, CIBICplus, ADCS-ADL NPI	GAL mejoró significativamente el ADAScog y estabilizó el estado global (CIBICplus).
Hansen et al	16-24	Leve a moderado	7 (4039)	3-6 meses	ADAScog, CIBICplus, ADCS-ADL NPI	Minimos beneficios significativos en cognición, estado global, funcionalidad y comportamiento.
Loy et al	8-32	Leve a moderada	10 (6805)	12 sem - 2 años	ADAScog, CIBICplus,CD R PDS NPI	Una mayor proporción de pacientes tratados con GAL tuvo mejoría o estabilización de su estado global. Los pacientes mejoraron más a los 6 meses que a los 3 de estar en tto en su puntuación ADAScog, para todas las dosis de GAL.
Richie et al	8-36	Leve a moderado	6 (3083)	12-24 sem	ADAScog, CIBICplus, ADCS-ADL NPI	GAL tuvo efecto significativo en cognición y en el estado global de forma independiente de dosis.

Memantina

Estudio doble ciego controlado con placebo

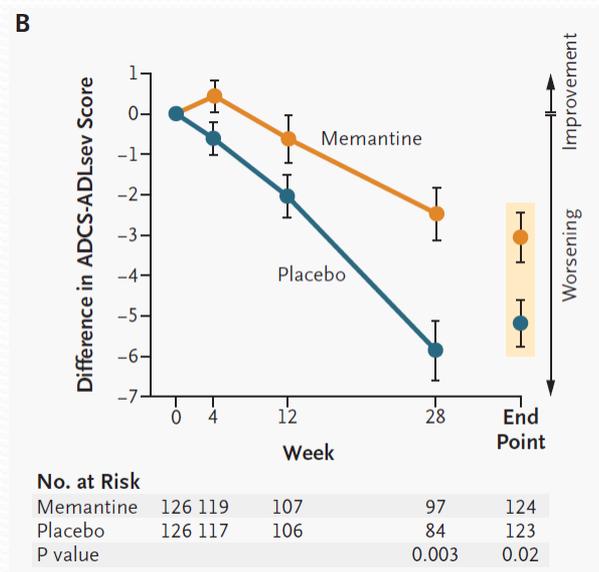
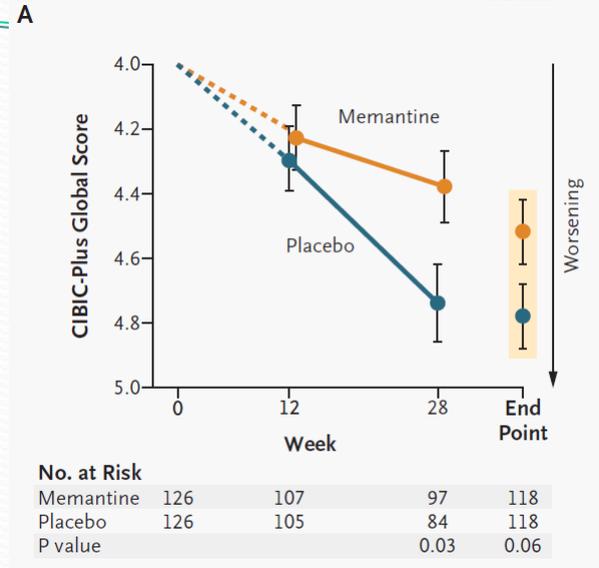
28 semanas

252 pacientes

Memantina 20mg/24h Vs placebo

Resultados:

Los resultados en cuanto a estado global (CIBIC plus) fueron positivos en el grupo de memantina y esta se mostró útil en retrasar el mayor deterioro de las ABVD

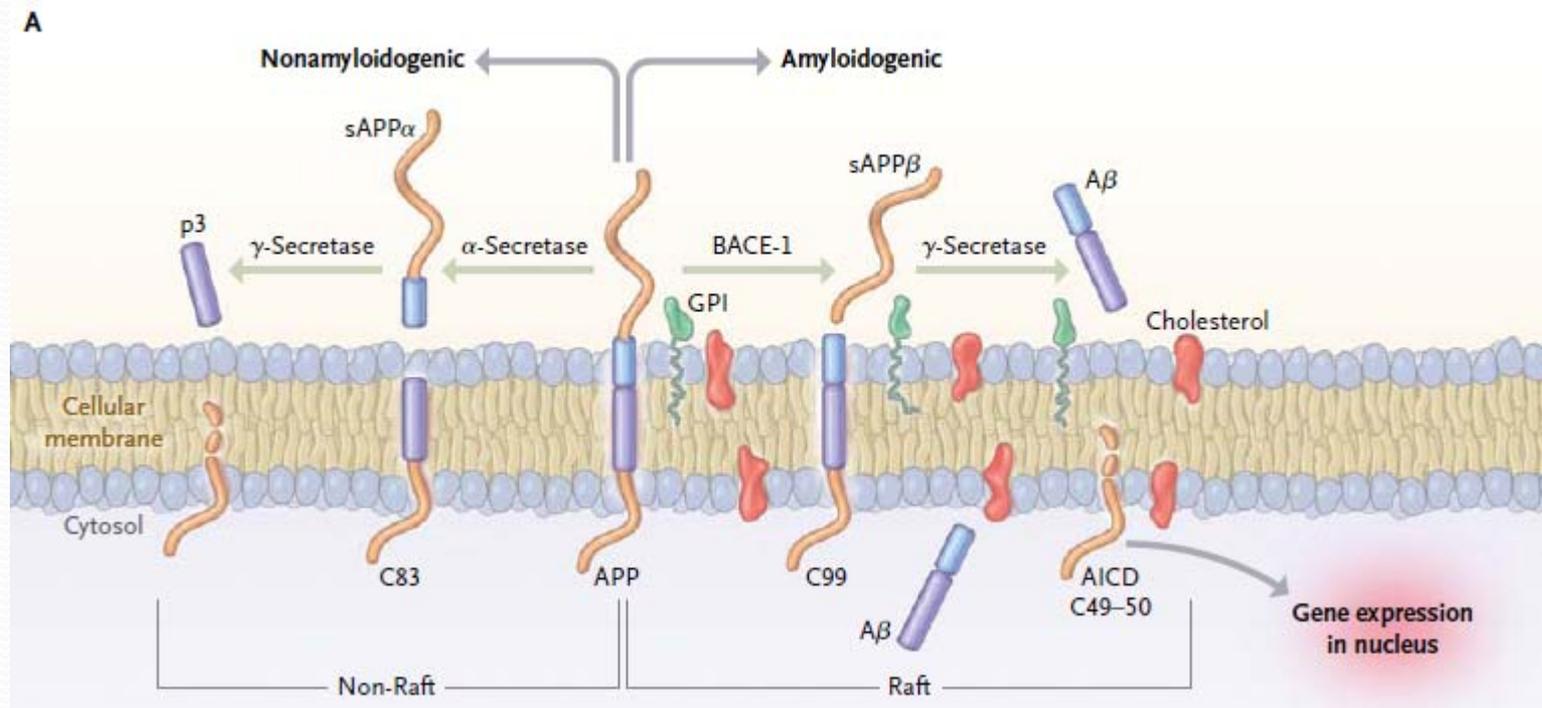


Metaanálisis MEM

Metaanálisis	Dosis mg	Gravedad EA	Estudios	Duración	Objetivos	Resultados
Maidment et al	20	Todos	5 (1750)	24-28 sem	NPI	El cambio fue mínimo pero est.sig. no está clara su relevancia clínica
Doody et al	10-20	Leve a moderado Moderado a grave	6 (2312)	24-28 sem	ADAScog, MMSE CIBICplus ADCS-ADL NPI	En leve a moderada mejoró la cognición y función global. En moderada grave mejoró las 4 esferas: cognición, estado global, funcionalidad y comportamiento.
Winblad et al	20	Moderado a grave	6 (1826)	24-28 sem	ADAScog, SIB CIBICplus ADCS-ADL NPI	Beneficios en estado global, cognición, funcionalidad y comportamiento.
McShane et al	20	Leve a moderado Moderado a grave	6 (2311)	24-28 sem	ADAScog, SIB CIBICplus ADCS-ADL NPI	En leve-moderada presentó mejoría en cognición y estado global pero no en funcionalidad ni comportamiento. En moderada-grave mejoró en cognición, estado global y funcionalidad, no en comportamiento.

Terapias futuras para la enfermedad de Alzheimer

- Diana terapéutica:



- Diana terapéutica:
- Proteína tau:
 - **Inhibición de fosforilación:**
 - Valproico: fase III sin demostrar mejoría
 - Litio: fase II no ha demostrado mejoría
 - Tideglusib: fase Iib
 - **Desensamblaje de filamentos:**
 - Azul de metileno

Otras vías

- **Neuroinflamatoria:** prednisona, hidroxicloroquina, rofecoxib, naproxeno, indometacina y tarenflurbil (enantiómero R del flurbiprofeno) sin éxito en mejoría de función cognitiva ni estado global.
- **Disfunción mitocondrial:** latrepirdino sin mejoría.
- **Omega 3:** ácido docosahexanoico menor deterioro del MMSE en pacientes APOEε4 negativos.
- **Estatinas:** simvastatina 20-40mg/24h en fase III, pendiente de publicar.



Gracias por su atención