

**CAMBIOS NEUROQUÍMICOS Y
NEUROANATÓMICOS DE LOS SÍNTOMAS
NEUROPSIQUIÁTRICOS EN PACIENTES
CON DEMENCIA**

INTRODUCCIÓN

- Los síntomas neuropsiquiátricos (SNP) se presentan con gran frecuencia en los pacientes con demencia, formando parte de ella.
- Pueden presentarse como síntomas iniciales y/o a lo largo de su evolución.

INTRODUCCIÓN

- ¿Están directamente relacionados con los procesos NA y NQ causantes del deterioro cognitivo en las demencias?

INTRODUCCIÓN

- En muchos casos no existe una relación directa entre los SNP y el grado de deterioro cognitivo, sugiriendo la existencia de mecanismos fisiopatológicos distintos.

INTRODUCCIÓN

- Es necesario conocer las alteraciones neuroquímicas y neuroanatómicas de los SNP de las demencias, para poder desarrollar terapias mas eficaces frente a los mismos.
- Por tanto su conocimiento no es una cuestión puramente académica.

INTRODUCCIÓN

- Realizaremos una breve revisión de diferentes estudios, tanto en bancos de cerebros como con pruebas de neuroimagen estructural y funcional, para conocer los cambios NA y NQ relacionados con SCP en las principales causas de demencia.
- Estos estudios sugieren una afectación cerebral regional mas que difusa, como causa de aparición de éstos síntomas.

◆ Correlación neuroanatómica de los trastornos conductuales en las demencias
(Brain. November 2005; 128(Oct11):2612-2625)

Estudio realizado por Rosen y cols, en los Ángeles.

En 148 pacientes con demencia CDR 0.9 ± 0.6

DA: 52, DFT:39, DS: 23, APNF:13, degeneración CB: 12, PSP:9

RMN con morfometría basada en voxels.

NPI.

El SNP > frecuente fue la apatía (62%) y el < frecuente las alucinaciones (3%).

Ninguno de los SNP se relacionó con el MMSE.

◆ Correlación neuroanatómica de los trastornos conductuales en las demencias
(Brain. November 2005; 128(Ot11):2612-2625)

Resultados:

- 4 TNP se correlacionaron con pérdida tisular:

Apatía.

Desinhibición.

T. alimentarios.

Conducta motora aberrante

◆ Correlación neuroanatómica de los trastornos conductuales en las demencias
(Brain. November 2005; 128(Oct 11):2612-2625)



Resultados:

- Las regiones con pérdida tisular se encontraban, predominantemente, en el hemisferio derecho (córtez cingulado anterior derecho p.ventral, circunvolución frontal superior ventromedial adyacente, córtez prefrontal ventromedial derecho, c. frontal lateral derecha, núcleo caudado derecho, córtez orbitofrontal derecho e ínsula anterior derecha), con gran solapamiento entre las regiones asociadas con cada síntoma.
- Los cuatro síntomas se relacionaron con pérdida tisular en c. orbitofrontal lateral.

◆ **Correlación neuroanatómica de los trastornos conductuales en las demencias**
(Brain. November 2005; 128(Oct11):2612-2625)



Los 4 SNP que encontraron correlación son frecuentes en las DFT. Y las regiones implicadas también.

¿ Podrían no ser específicas del síntoma si no de la patología degenerativa causante de la misma?

Se incluyó en el análisis el diagnóstico de DFT/DS. o no DFT/DS.

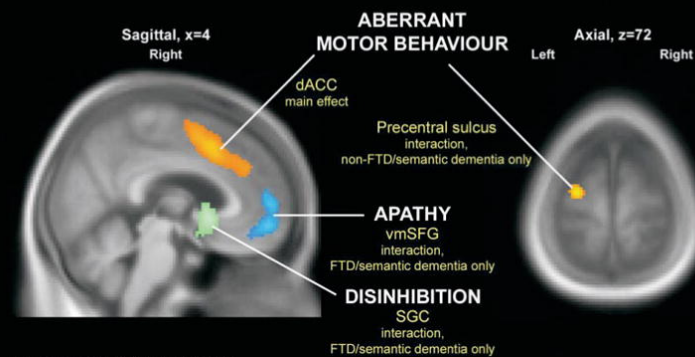
APATÍA

C.frontal superior ventromedial
con extensión hacia cíngulo
anterior,

Solo en pacientes con DFT/DS.



Regions unique to individual behaviours



All voxels $p < 0.001$ uncorrected



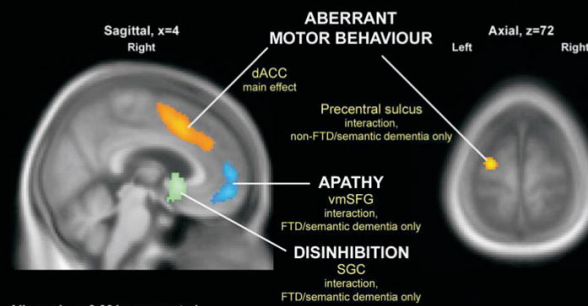
DESINHIBICIÓN

Circunvolución cingulada subgenual

Solo en pacientes con DFT/DS.



Regions unique to individual behaviours



All voxels $p < 0.001$ uncorrected

3 T-score 5

3 T-score 5

3 T-score 5

3 T-score 5

3 T-score 5

Aberrant Motor Behaviour

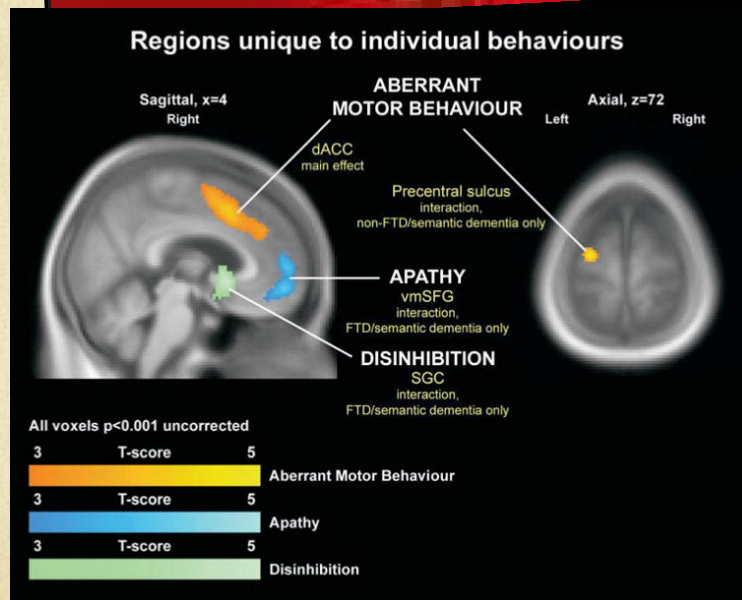
Apathy

Disinhibition

CONDUCTA MOTORA ABERRANTE

Córtex cingulado anterior derecho,
En todos los grupos de demencia.

En córtex premotor izquierdo,
En el grupo de demencias no DFT/DS



◆ Correlación NA de los SNP en pacientes con DA
(Brain.2008, 131:2455-63)

Estudio en 31 pac. con DA grado leve.

RMN con morfometría basada en voxels: volumen SG.

NPI.

◆ Correlación NA de los SNP en pacientes con DA
(Brain.2008, 131:2455-63)

- Se asociaron con pérdida de sustancia gris:

La apatía

Los delirios (falsas identificaciones, de personas o lugares con confabulaciones)

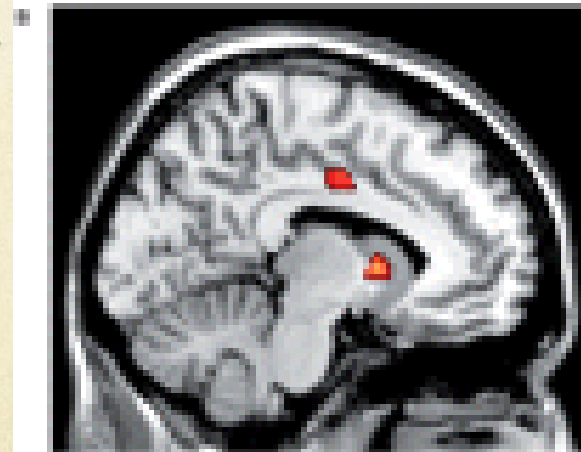
La agitación/agresividad.

- Ninguno de los síntomas del NPI se relacionó con el MMSE ni el nivel educativo.

APATÍA

se asoció a una disminución de SG en:

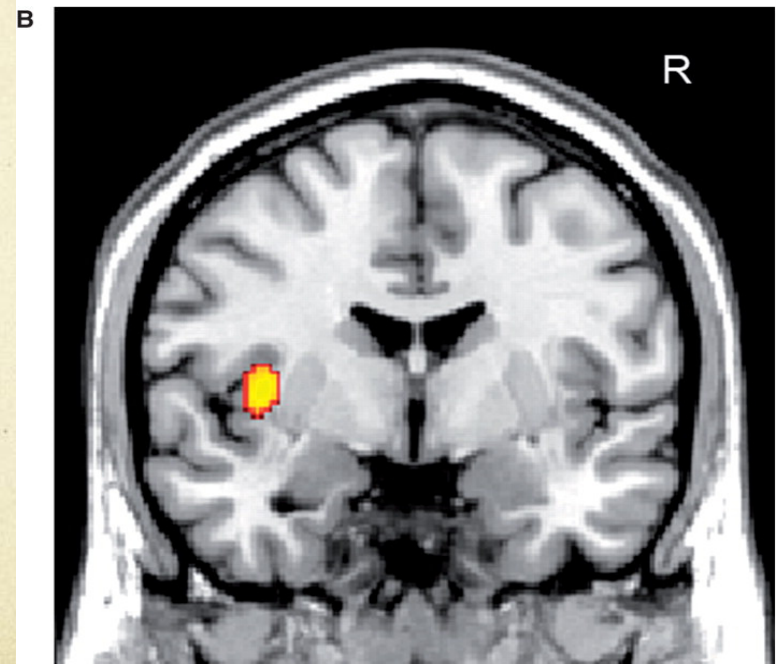
- Córtez cingulado anterior
- C. frontal bilateral
- Cabeza caudado izquierdo y putamen bilateral.



DELIRIOS

se asociaron a una disminución de SG en:

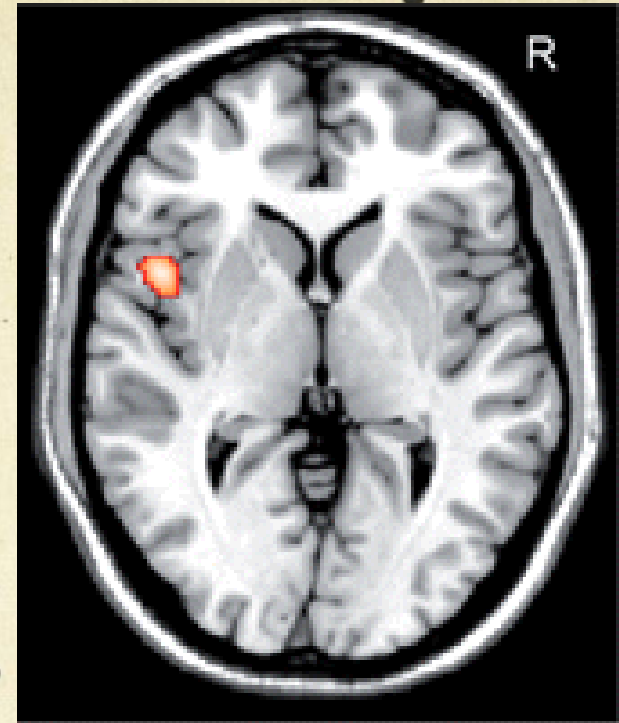
- Córtez frontal inferior derecho
- C. Frontal inferior y medial izquierdo: < afectación que el derecho
- C. parietal derecho
- Claustro izquierdo.



La AGITACIÓN

se asoció a una disminución de SG en:

- Córtez cingulado anterior bilateral
- Insula izquierda.



◆ Correlación NA en pacientes con Demencia Frontotemporal
v. Conductual

Estudio en 40 pacientes con demencia frontotemporal
v.conductual.

RMN con morfometría basada en voxels.

NPI a cuidadores.

◆ **Correlación NA de los SNP en pacientes con Demencia Frontotemporal v. conductual**



Resultados:

- **En los pacientes con apatía, disminución SG en:**
Córtex cingulado anterior dorsal.
Córtex prefrontal dorsolateral.
- **En los pacientes con desinhibición**
Córtex frontal orbital medial.

Apatía y desinhibición en la demencia frontotemporal (DFT):
correlación NA
(Neurology.2008; 71: 734-742)

62 pacientes con DFT./ Grupo control.

RMN con morfometría basada en voxels.

Subescalas de Apatía y Desinhibición de la escala Conductual
Sistema Frontal.

Apatía y desinhibición en la demencia frontotemporal (DFT):
correlación NA
(Neurology.2008; 71: 734-742)

Resultados:

- La severidad de **la apatía** se correlacionó con atrofia en:
Córtex prefrontal dorsolateral derecho.
- La severidad de **la desinhibición** con atrofia en:
Núcleo acumbens derecho
Surco temporal superior derecho
Estructuras límbicas mediotemporales derechas.

◆ Neuroimagen funcional y SNP en demencia frontotemporal (DFT)
(J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006; 77: 4-7)

La DFT se inicia frecuentemente con síntomas no incluidos en los criterios diagnósticos de consenso, como la ansiedad y depresión.

Las primeras manifestaciones dependerán fundamentalmente de la localización inicial de la enfermedad:

Inicio izquierdo: predominio t. Lenguaje.

Inicio derecho: conducta social inapropiada, falta de empatía,

Predominio frontal: apatía, s. disejecutivo

Predominio temporal: t. emocionales, frialdad interpersonal, conducta hipomaniaca.

◆ Neuroimagen funcional y SNP en demencia frontotemporal v.conductual (DFT)
(J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006; 77: 4-7)

74 pacientes con DFT. Seguimiento 2 años.

SPECT cerebral al inicio del estudio.

Escala del 1-5 de los siguientes síntomas: distimia, ansiedad, s. psicóticos, conducta agresiva, moria/frivolidad, peculiaridades en la postura (fijar la mirada, sonrisa fatua, postura estática o inadecuada,...).

◆ Neuroimagen funcional y SNP en demencia frontotemporal v.conductual (DFT)
(J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006; 77: 4-7)

Los síntomas mas frecuentes y con mayor intensidad fueron las posturas físicas peculiares (50%), la angustia y agresividad (47%).

Los s.psicóticos fueron poco frecuentes (< del 3%).

No correlación con el MMSE ni años de educación.

◆ Neuroimagen funcional y SNP en demencia frontotemporal v.conductual (DFT)
(J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006; 77: 4-7)

Se encontraron las siguientes asociaciones:

Distimia.....Hipoperfusión temporal derecha.

Ansiedad.....Hipoperfusión temporal derecha

Moria/conducta frívola.....Hipoperfusión temporal
derecha e izquierda

Postura física peculiar.....Hipoperfusión frontal derecha.

◆ Estudio de la relación entre la atrofia de lóbulo temporal medial (ATM) y las hiperintensidades en sustancia blanca (HSB) con los síntomas neuropsiquiátricos en paciente con DA.
(Int J geriatr Psychiatry.2008 Apr; 23(4):387-92)

111 pac con DTA. NPI (media de 6. Entre 0-49).

RMN:

ATM: escala de 5 p. de Scheltens: 0-1: ausencia. 2-5: presencia. T:55%

HSB: escala de 4 puntos de Fazekas 0-1: ausencia

3-4: presencia. T 29%.

Resultados:

- **No se encontraron diferencias en la prevalencia de SCP en los pacientes con ATM y/o HSB.**

◆ Estudio de la correlación entre HSB con SNP en pacientes con DA
(Int J Geriatr Psychiatry. 2010 Aug;25(8):780-8)

37 pacientes con DA probable. NPI. MMSE.

RMN: volumen total, volumen del hipocampo, HSB.

- **Un aumento en las HSB se relacionó con síntomas de ansiedad, conducta motora aberrante, t.por la noche.**
- Un menor nº de HSB se relacionó con la desinhibición.
- Ni el volumen total ni del hipocampo se relacionó con la presencia de SNP.

◆ Cambios Rx de la sustancia blanca (SB) en pacientes con demencia

(Intern J Geriatr Psychiatry.2010Jun;25(6):588-95)

Estudio de la relación entre los cambios de la sustancia blanca en TAC/RMN cerebral y síntomas NP y factores de riesgo vascular en 176 pacientes con deterioro cognitivo (DTA, DV, mixta y deterioro cognitivo leve).

En el análisis bivariante la presencia de cambios en la SB se relacionó con la edad, cardiopatía isquémica, AIT, apatía, bradipsiquia, desinhibición, t. de la marcha, s. neurológicos focales.

En el análisis multivariante con la edad, bradipsiquia y apatía

◆ **Asociación de enfermedad de pequeño vaso en pacientes con DTA con síntomas neuropsiquiátricos**

(Int J Geriatr Psychiatry 2012 Mar 13)

Estudio en 163 pacientes con DTA probable.

RMN: presencia de enfermedad de pequeño vaso (hiperintensidades en sustancia blanca e infartos lacunares)

Resultados:

- La presencia de enfermedad de pequeño vaso se asociaba a **depresión y delirios.**

◆ Asociación entre lesiones subcorticales y SNP en pacientes con DTA

(Dement Geriatr Cogn Dissord.2011;32(6): 417-23)

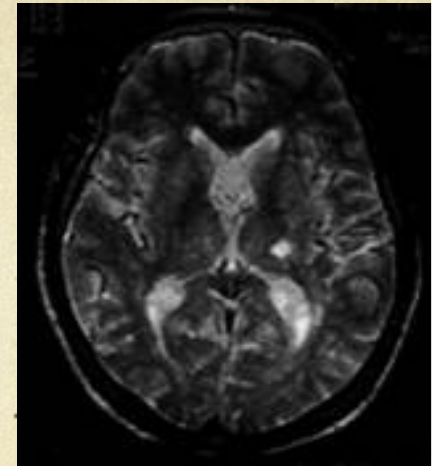
Estudio en 259 pacientes con DTA grado leve y moderado.

TAC/RMN: lesiones en sustancia blanca y lagunas.

SNP: delirios, alucinaciones, agitación, depresión, ansiedad, apatía e irritabilidad.

Resultados:

- Lagunas en **ganglios basales izquierdos** se relacionó con **delirios y alucinaciones.**
- Lagunas en **ganglios basales derechos** con **depresión.**



◆ Asociación de lesiones en sustancia blanca periventricular y profunda con SNP, cognición y AVD
(Int Geriatr Psychiatry Neurol.2011 Jun;24(2):84-90)

289 pac. con demencia t. Alzheimer o vascular subcortical.

RMN.

Resultados:

- La mayor afectación de SB periventricular se asociaba a mayor deterioro cognitivo y de SNP.
- La mayor afectación de SB profunda con actividades de la vida diaria.

◆ Los síntomas depresivos en el deterioro cognitivo leve (dcl) predicen una mayor atrofia en SB.
(Biol Psychiatry.2012 May.1;71(4):814-21)

La depresión se ha asociado a una mayor conversión de deterioro cognitivo leve a demencia. Y que cambios en la sustancia blanca preceden a la depresión mayor de inicio tardío.

Estudio en 243 pacientes con dcl: 44 con s.depresivos, 93 otros SNP, 106 sin SNP.

RMN basal y a los 2 años.

NPI.

Los síntomas depresivos en el deterioro cognitivo leve (dcl) predicen una mayor atrofia en SB.

(Biol Psychiatry.2012 May.1;71(4):814-21)

Resultados:

- Los pacientes con depresión presentaron mayor atrofia de sustancia blanca a nivel frontal, temporal y parietal.
- En los que persistían s. depresivos a lo largo de los 2 años presentaban mayores tasas de conversión a DA, con menores puntuaciones en cognición global, lenguaje y f.ejecutivas.
- No presentaron mayor atrofia los pacientes con otros SNP o sin SNP.

Disfunción frontal en el deterioro cognitivo leve con depresión:
estudio con PET-FDG.

(Psychiatry Invest.2010 Sept;7(3):208-14)

Estudio en 18 pacientes con deterioro cognitivo leve (dcl) y s.
depresivos, 18 con dcl sin s.depresivos, 16 controles.

PET-FDG. Escala de Hamilton de depresión.

Resultados:

- Los pacientes con dcl presentaban menor metabolismo de la glu en el precuneo,, respecto los controles.
- Los pacientes con dcl-D presentaban menor metabolismo de la glu en la c. Frontal superior derecha respecto los pacientes con dcl-ND.

◆ Neuroanatomía de los delirios paranoides en pacientes con D.A

(Int J Psychogeriatr.2012 Jan; 24(1):99-107)

Estudio en 113 p con DTA probable.

20% con delirios paranoides.

Estudio grosor cortical con RMN.



Resultados:

- En las mujeres, no en varones, se relacionó con el grosor de la c orbitofrontal medial izquierda y temporal sup.izda.

◆ Correlación NA de las falsas identificaciones en DA (J Clin Psychiatry.1991;52(6):268-71)

39 de 128 pacientes con DA presentaban falsas identificaciones: 25 a personas del domicilio, 7 a ellos mismos al mirarse en el espejo, 7 identificaban las imágenes de la TV como reales.

TAC.

- Aumento del asta anterior derecha del ventrículo lateral.

C: Una degeneración acentuada del lóbulo frontal derecho con un lóbulo frontal izquierdo preservado podría ser la base NA de las falsas identificaciones.

◆ **Estudio en un banco de cerebros: alteraciones neuroquímicas (J Neural Transm.1998;105(8-9):915-33)**

**DTA/DCL/DPK.
Sistema colinérgico/dopaminérgico/
histaminérgico**

En el estriado: disminución de transportadores dopaminérgicos en la DCL y DPK. Se relacionaba con la severidad de disfunción extrapiramidal.

Anomalías en los receptores D2 en la DCL, con respuesta adversa a neurolépticos.

En el tálamo: disminución de actividad colinérgica en el núcleo reticular en DCL con alucinaciones visuales y nivel de conciencia fluctuante.

En el hipocampo: la afectación de receptores M1 se relacionaba con el nº de placas amiloide.

Afectación presináptica histaminérgica con nº normal de receptores normales en la DTA.

Correlación entre déficit serotoninérgico en hipocampo y SNP en pacientes con D.Alzheimer (Psychopharmacology.2011 Feb;213(2-3):431-9)

Estudio postmortem en homogenados de hipocampo en pacientes con DA y controles.

Medición de receptores 5-HT(1A) 5-HT(2A) y recaptación de serotonina (5-HTT).

Resultados:

- Disminución de los 1A se relacionaron con síntomas depresivos.
- El aumento o preservación de los 5-HTT con la conducta agresiva.

◆ Correlación clínica y neuropatológica en la demencia por cuerpos de Lewy
(Ann N Y Acad Sci.2000;920:9-15)

Estudio de la distribución NA regional de los cuerpos de Lewy (inmunohistoquímica alfa-sinucleína) de 25 casos de DCL.

- La densidad regional de los cuerpos de Lewy no se relacionó con las alucinaciones ni delirios ni parkinsonismo ni caídas ni fluctuaciones cognitivas.

Estudio de receptores adrenérgicos en cerebros con
enfermedad de Alzheimer
(J Neurosci.1997 Jul.15;17/14):5573-80)

Distribución y concentración de receptores α_2 , β_1 y β_2 en
córtex frontal, hipotálamo y cerebelo en pacientes con DA
y controles.

No se encontraron diferencias significativas, excepto en
pacientes con DA y agitación/agresividad/conducta
disruptiva, en que presentaban un aumento de α_2
(aprox.70%) y de β_1 y β_2 aprox.25%) en córtex
cerebeloso.

Receptores M2 y M4 en córtex cingulado anterior:
relación con síntomas neuropsiquiátricos en
pacientes con DCL

(Behav Brain Res.2005 Jun 20;16(2):299-305.

- **Un aumento de M2 se asoció a delirios.**
- **Un aumento de M2 y M4 con alucinaciones visuales.**

Relación entre la disfunción colinérgica medida en vivo y los SCP en la DA y DCL.
(Brain Stimul.2011 Sep.15)

Técnica SAI (inhibición aferente de latencia corta).

NPI. Otras baterías NP.

18 pacientes con DCL y 18 con DA y controles.

Resultados:

NPI total similar en DCL y DA pero con un patrón diferente:

En DCL.:> frec. de alucinaciones y delirios. Disminución de SAI se relacionó con las alucinaciones.

En DA.: >frec. De t. Afectivos. Disminución de SAI se relacionó con desinhibición/euforia.

Niveles de transportador de dopamina (DAT) y síntomas neuropsiquiátricos en pacientes con D.Cuerpos de Lewy:
SPECT 123I-FP_CIT

18 pacientes con DCL.

Resultados:

- Disminución de transportadores de dopamina y alucinaciones visuales.
- Relación inversa entre DAT en núcleo caudado y delirios, depresión y apatía.

Correlaciones NQ de los SCP en las demencias (Neurochem Int.2008 May;52(6):1052-60)

Estudio en 181 pacientes con DA, 28 mixtas, 25 frontotemporal, 24 por cuerpos de Lewy.

P. Lumbar: metabolitos de A, NA (HMPG), serotonina (5HIAA) y dopamina (DOPAC,HVA).

Se relacionaron:

- Los niveles de DOPAC con SCP en general y con la conducta agresiva/agitación.
- HVA/5HIAA con la agresividad/agitación en pacientes con demencia frontotemporal.

Alteraciones NQ en la demencia t. Alzheimer

Degeneración del n. basal de Meynert: **déficit colinérgico cortical**, que se relaciona con los déficits cognitivos y no cognitivos.

Pérdida celular en el n. coeruleus: **déficit NA** y en menor cuantía **A y dopaminérgico** a nivel cortical y subcortical y se relaciona con s. depresivos y psicóticos.

Degeneración del n. dorsal del rafe: **déficit de serotonina** en el neocórtex que se relaciona con s. cognitivos y no cognitivos

Cambios Neuroquímicos en la demencia T. Alzheimer

S. glutaminérgico

La formación de ovillos neurofibrilares en neuronas piramidales glutaminérgicas a nivel frontal y cingulado podría ser el sustrato de la aparición de agitación /agresión,...

La memantina, inhibidor del receptor NMDA (N-metil-D-aspartato) y de la fosforilación de la tau, mejora los síntomas de agitación/agresión y delirios en pacientes con DA.

Cambios neuroquímicos en la demencia por cuerpos de Lewy

La principal alteración NQ es el déficit colinérgico en el córtex cerebral.

También se han descrito déficits en otros neurotransmisores y neuromoduladores como la dopamina, serotonina, NA, neuropéptidos,...

En estudios de perfusión cerebral y metabolismo de la glucosa muestran una hipoperfusión e hipometabolismo difuso, de predominio en corteza asociativa, incluyendo la occipital.

CONCLUSIONES

- Es probable que los mecanismos NQ, base de la fisiopatología de los SCP en las demencias sean específicos de cada síntoma y específicos de cada enfermedad, con las implicaciones que conlleva en su tratamiento, siendo necesario el **desarrollo de fármacos mas selectivos.**