

Colección

Conferencias Relevantes

Serie

Enfermedades Críticas Asociadas con la Demencia



Alfredo Castañeda, «No tengo nada más que ofrecer», óleo sobre tela.

Los Trastornos Cognitivos Tienen Causas Variadas

Dr. Ignacio Demey

Universidad Abierta Interamericana, Ciudad de Buenos Aires,
Argentina. Pág. 4

Importancia de la Detección y el Tratamiento Oportuno de los Pacientes con Deterioro Cognitivo Asociado con la Enfermedad Crítica

Dr. Ignacio J. Previgliano

Hospital General de Agudos J. A. Fernández, Ciudad de Buenos Aires,
Argentina. Pág. 9



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Presentación

Se tratará un tema que no es muy común para el neurólogo general, acostumbrado a la enfermedad de Alzheimer (EA) o a la demencia frontal (distintos tipos de demencia de la práctica clínica); asimismo, se hará referencia a un nuevo tipo de demencias asociadas con la enfermedad crítica.

¿La enfermedad crítica puede producir deterioro cognitivo o demencia? Una gran cantidad de personas piensa que esto es así. ¿Cuántos neurólogos pueden identificar, con el conocimiento que tienen, demencias o deterioros cognitivos asociados con enfermedades críticas? Muy pocos, con lo cual el desafío de este simposio es importante. Se mostrará aquí que todo el peso de la información existente sobre las alteraciones en la enfermedad crítica y la demencia y cognición –que también se observan en el trauma y en la anestesia– tiene una base fisiopatológica común.

Fundamentalmente, se intentará demostrar que la enfermedad crítica provoca una lesión del cerebro, y que esto lleva a demencias estructurales que se van a producir en pacientes previamente sanos. Lo más importante de esto es que un paciente que antes de su internación en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) no tenía enfermedades, es decir que era absolutamente sano, se retira de allí con un deterioro cognitivo. También se discutirá si ese deterioro cognitivo se mantendrá o no. Se analizarán las revisiones de Girard y col. (*Critical Illness Brain Injury*) y de Jutte y col. (*Physical, Cognitive, and Psychological Disability Following Critical Illness: What Is the Risk?*) sobre cuál es el riesgo, cómo se pueden identificar los pacientes en riesgo y cuál será la importancia del neurólogo en todo este proceso, ya que desde el comienzo de la internación del paciente en la UCI y hasta el año posterior a ésta, dicho profesional tendrá una gran relevancia.

Además, se evaluarán las demencias de etiología mixta y se analizará la fisiopatología y las opciones terapéuticas del deterioro cognitivo secundario a la enfermedad crítica.

Dr. Ignacio J. Previgliano

Los Trastornos Cognitivos Tienen Causas Variadas



Presentación realizada por el

Dr. Ignacio Demey

En el marco del Simposio Demencias Asociadas con la Enfermedad Crítica llevado a cabo durante el 53º Congreso Argentino de Neurología, octubre de 2016, Ciudad de Mar del Plata, Buenos Aires, Argentina.

Dr. Ignacio Demey

Médico especialista en Neurología; Magister en Investigación Clínica y Farmacológica, Universidad Abierta Interamericana; Servicio de Neurología Cognitiva, Neuropsicología y Neuropsiquiatría, FLENI, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Se tratará un caso clínico muy interesante y paradigmático de la problemática en adultos mayores y se sacarán algunas conclusiones al respecto. El tiempo es el principal factor de riesgo para muchas enfermedades neurológicas. Se intentará eliminar este concepto dicotómico según el cual la etiología del deterioro cognitivo en los adultos mayores se analiza en términos de presencia o ausencia de enfermedad de Alzheimer (EA). Se sabe que, además de la EA, existen muchas afecciones degenerativas que incluyen: la alteración de la alfa sinucleína, que genera enfermedad de Parkinson (EP) y demencia por cuerpos de Lewy; la degeneración lobar frontotemporal –bastante difícil de definir–, con numerosas proteínas y entidades clínicas asociadas; la demencia vascular, muy importante, y otro grupo conformado por enfermedades generadas por priones, traumatismos, enfermedades inflamatorias, autoinmunes e infecciosas, además de otras que presentará el paciente que permaneció un tiempo prolongado en la UCI y que, probablemente, tuvo algún síndrome confusional.

El envejecimiento poblacional, sobre todo en países que están tratando de mejorar, con la exclusión de aquellos como África subsahariana, es el principal factor de riesgo. En un mundo que envejece, habrá más personas con trastornos cognitivos y motores. Y si bien la edad es el principal factor de riesgo para la EA, con el paso de los años existen más probabilidades de sufrir un accidente cerebrovascular (ACV), EP, cuerpos de Lewy en el cerebro, proteína tau, TDP-43 o algún golpe.

Todos estos constituyen factores de riesgo para demencia, los cuales no van a tener una única etiología. Seguramente en unos años habrá series anatomopatológicas, quizás con biomarcadores, para cada una de estas enfermedades en las que se acumulan proteínas anómalas; además, habrá un porcentaje adecuado de dichas series sobre las demencias mixtas que existen en la sociedad de un mundo que envejece.

A manera de ejemplo, se debe pensar en las personas que son cognitivamente normales (Figura 1). En la franja etaria de 60 a 70 años, el 10% tiene proteína amiloide en el cerebro, aunque cognitivamente el individuo se en-

cuentre bien. Un presidente de los EE.UU. llegó a ejercer la presidencia de ese país con amiloide en el cerebro. Por su parte, en la franja etaria de 70 a 80 años, el 25% tiene proteína amiloide, es decir, una de cada cuatro personas cognitivamente normales de esa edad. Globalmente, una de cada tres personas de 60 años en adelante presenta amiloide en el cerebro y se encuentra bien.

Esto puede complicar cualquier otra enfermedad asociada; por ejemplo, un paciente con EP que tiene trastornos cognitivos, dentro de este porcentaje, probablemente también tenga EA o amiloide en el cerebro.

Con respecto a las enfermedades vasculares, se sabe que son muy frecuentes y pueden ser isquémicas o hemorrágicas. Se puede tener una imagen de resonancia magnética (RM) como la de la Figura 1, de un paciente que nunca tuvo una queja de haber presentado un ACV. En dicha imagen se observan muchas lagunas silentes y entre un 70% y 90% de las personas de más de 65 años presentan hiperintensidades en T2 o Flair. En las

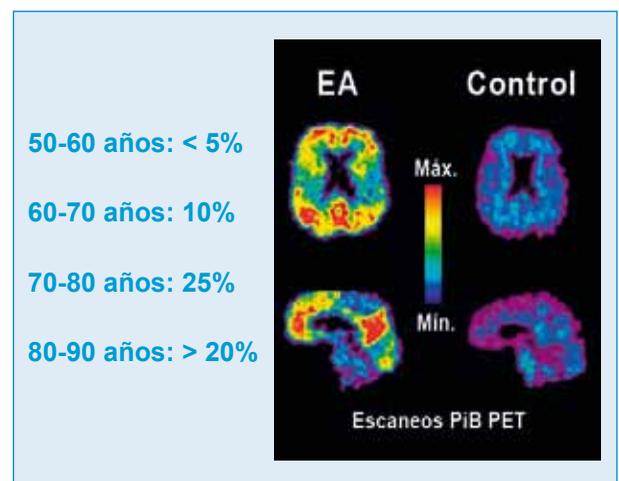


Figura 1. PET amiloide positiva en adultos cognitivamente normales.

Fuente: Appropriate use criteria for amyloid PET: A report of the Amyloid Imaging Task Force, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the Alzheimer's Association. Johnson et al. *Alzheimer's and Dementia* 9, Ene 2013. Universidad de Pittsburgh.

autopsias, los anatomopatólogos encuentran numerosos infartos y lagunas isquémicas que nunca se manifestaron clínicamente. Ante dos afecciones muy prevalentes, muchos sujetos van a presentar un cuadro mixto debido a los valores mencionados: 70% de los pacientes con ACV y, según la edad, un 30% a 50% de los sujetos con amiloide cerebral.

En un interesante estudio poblacional realizado en el Reino Unido, con 209 adultos mayores (de más de 65 años) pertenecientes a la comunidad, a los que se les efectuaron estudios de anatomía patológica, se encontró que el 80% tenía algún tipo de daño vascular y el 70% presentaba EA. En el subgrupo con demencia (48%), solamente un 20% tenía EA pura y en un 80% coexistían demencia vascular y EA.

En otra serie de pacientes con EA confirmada por autopsia, el 80% presentaba enfermedad cerebrovascular.

Según un trabajo publicado hace algunos años en *Neurology*, se encontró que, de acuerdo con la curva de Gauss, habrá algunos casos puros de EA, algunos casos puros de demencia vascular y una gran mayoría (la media con su desviación estándar) de afecciones mixtas.

En la Figura 2 se muestran dos pacientes de la misma edad, uno de los cuales presenta amiloide en el cerebro y el otro no; es muy difícil establecerlo desde una imagen porque son muy parecidas. Actualmente, con el uso de

se deduce que el de la imagen superior es un paciente vascular y el de la imagen inferior, probablemente un paciente mixto.

Coexistencia de enfermedades degenerativas

Si se incorporan más hechos, existen muchas enfermedades que se definen por proteínas acumuladas patológicamente; la célula no puede procesar esa proteína: o la incorpora adentro de una vesícula, o la expulsa y daña a las células que están a su alrededor. Si se observan estas afecciones neurodegenerativas, en un estudio muy reciente anatomopatológico en personas de más de 65 años, la mitad tuvo más de una proteína anómala; o sea que se sale de la coexistencia vascular/EA para encontrar diferentes proteínas que empiezan a interactuar.

Se sabe que en la EA hay dos proteínas *per se*: beta amiloide y tau hiperfosforilada; pero no está tan presente la superposición EA/alfa sinucleína. Es algo muy frecuente y en la amígdala de pacientes con EA se puede encontrar casi un 70% de alfa sinucleína. Si se observa en el diagnóstico clínico de demencia por EP, otra alfa sinucleopatía, sorprende ver que el 32% de estos cerebros, en realidad, tiene EA, y solamente presenta cuerpos de Lewy en la sustancia *nigra*. Es decir que entre los pacientes a los que se cree puros, con una sola proteína acumulada, seguramente una gran mayoría de ellos tiene más de una alteración.

Los cuerpos de Lewy son predictores de la enfermedad, ya que el 95% de los pacientes los tiene, pero el 85% de los individuos con cuerpos de Lewy tienen EA concomitante. Esto destaca la necesidad de biomarcadores para poder afirmar que el paciente presenta EA sola y, así, poder tratarlo de la mejor manera.

A partir del caso clínico, se podrá comprobar que en los pacientes que tienen más de una proteína acumulándose, el deterioro avanza a una velocidad mayor; comienza más precozmente, se deterioran con mayor velocidad y la supervivencia es menor.

La degeneración lobar frontotemporal abarca un gran espectro de afecciones. La TDP-43 es una proteína que se descubrió hace unos años y se pensaba que estaba más asociada con la degeneración lobar frontotemporal. Un trabajo de Josephs y col. (2014) en el que revisaron series con más de 50 casos de anatomía patológica, encontró que casi un 50% de los pacientes con EA tiene también TDP-43. También, observaron que es más frecuente la edad como un factor de riesgo para acumular muchas proteínas distintas, y que los pacientes que presentaban las dos entidades (EA y TDP-43) empeoraban más rápidamente; es decir, lo mismo que se dijo anteriormente para la alfa sinucleína. Existen asimismo 5 etapas, con inicio en la amígdala. Es por ello que se debe averiguar qué sucede en la amígdala para que las proteínas comiencen a acumularse allí, con el fin de poder implementar, a futuro, un eventual tratamiento.

En un trabajo de *Lancet Neurology* de 2015 en el cual se evaluaron las proteínas implicadas en la presencia de

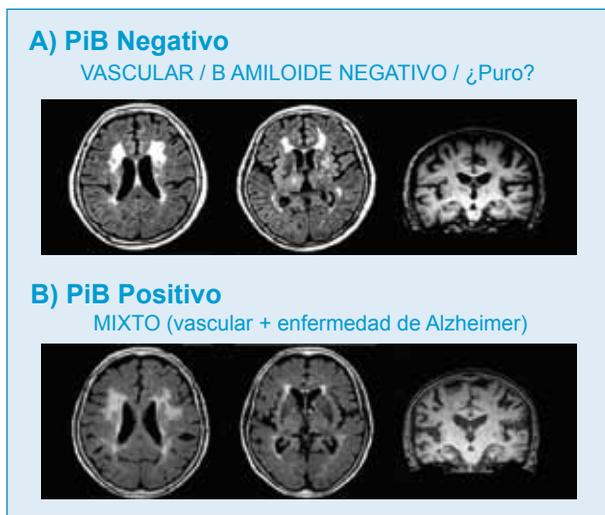


Figura 2. Identificación de la demencia vascular subcortical pura con C-PiB (*Pittsburgh compound B*). Casos representativos de PET con PiB. Fuente: Identification of pure subcortical vascular dementia using 11C-Pittsburgh compound B. Lee et al., *Neurology* 77:18-25, 2011.

biomarcadores se puede afirmar que el paciente de la imagen superior, al que se le hizo una tomografía por emisión de positrones (PET) con PiB (*Pittsburgh compound B*), no tenía amiloide puro, aunque se debería verificar si no presenta también alfa sinucleína, tau o TDP-43, o alguna otra enfermedad. El paciente de la imagen inferior tenía acúmulos de beta amiloide, detectados por PiB. Entonces,

fenotipos como esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de la motoneurona, demencia semántica, variante conductual de la demencia frontotemporal, afasia progresiva no fluente, corticobasal, parálisis supranuclear progresiva (PSP), afasia lobopénica, EA, cuerpos de Lewy, EP con demencia, EP y Creutzfeldt-Jakob. Cada proteína se asoció con la presencia de diferentes entidades. Por ejemplo, la EA se vincula con alfa sinucleína, amiloide beta y tau. Si se consideran los genes, se obtiene una postal de lo complicado que resulta el tema de las proteínas que se acumulan en el ser humano y lo lejos que se está de poder implementar un tratamiento de manera correcta hasta no contar con un diagnóstico preciso. Si además se le agrega el TDP-43, cualquiera de los pacientes puede tener daño vascular cerebral, cualquiera puede haber estado en la UCI o haber sufrido varios golpes en el cerebro. Es decir, estos pacientes presentan enfermedades mixtas.

Traumatismos de cráneo reiterados

Nadie puede pensar que el cerebro humano está preparado para golpes de boxeo, ni para golpes en un partido de hockey sobre hielo 5 veces al día, ni para golpes en un encuentro de fútbol o rugby una vez por semana. Claramente no es un cerebro adaptado a sufrir traumatismos de cráneo reiterados ya que no está preparado para ello.

En Argentina existen datos incompletos con respecto al traumatismo encefalocraneano (TEC) y, a veces, también esta información se tergiversa. En un trabajo de 2006, el Dr. Previgliano estudió una serie interesante de casos y encontró más casos de TEC leve que moderados o graves.

Encefalopatía crónica traumática

Esta enfermedad ya tiene criterios anatomopatológicos propios y es una taupatía. Aún no está claro por qué, en las personas que sufren muchos golpes en la cabeza, la proteína tau comienza a hiperfosforilarse. Sin embargo, se vio que son secuelas a largo plazo de TEC leves repetidos en deportistas de contacto (hockey, fútbol, rugby, etc.) y militares. El TEC leve tiene un tiempo de latencia prolongado, y la incidencia y prevalencia son desconocidas; en este aspecto tuvieron mucha influencia las ligas de fútbol americano de EE.UU., que presentaron demandas a sociedades médicas para que no se descubriera esto. La encefalopatía crónica traumática es una taupatía de progresión lenta. Estos pacientes no sólo tienen tau hiperfosforilada, sino que también tienen TDP-43 y placas de amiloide beta. Se postuló que estas proteínas podrían ser una respuesta inespecífica a algún tipo de daño cerebral que no se llegó a determinar.

La clínica de la encefalopatía crónica traumática es similar a la demencia pugilística. En EE.UU. muchos pacientes tuvieron síntomas conductuales que generaron muchas repercusiones, porque en varios casos eran estrellas del fútbol americano que comenzaron a demostrar conductas extrañas. También se sabe que la encefalopatía crónica traumática es un factor de riesgo para manifestar EA. Por

lo tanto, se debe pensar que existe una proteína tau que se está acumulando en las personas que se golpean muy frecuentemente.

Caso clínico

Hombre de 80 años que concurre a consulta con su ex pareja; 14 años de escolaridad, diestro, divorciado con dos hijas, administrativo jubilado y vive solo.

Antecedentes personales: VIH positivo, diagnosticado a los 64 años de edad, es decir, de 16 años de evolución, pero bien controlado ya que nunca tuvo sida; nivel intelectual alto; cardiopatía isquémica; ex tabaquista; dislipidemia leve atribuida a los antirretrovirales; hiperplasia prostática benigna; su madre tuvo trastornos cognitivos no tipificados, de inicio tardío.

Se encontraba tomando una cantidad importante de fármacos: tricivir (2 comprimidos/día), aspirina en dosis bajas (100 mg/día), idebenona (1 comprimido/día), rivastigmina en parche, memantina (20 mg/día) y rosuvastatina (10 mg/día).

Consulta en julio de 2014 por olvidos de hechos recientes desde hacía dos años; estaba repetitivo, tenía desorientación temporal, progresión lenta, consciencia de sus déficits, algo no habitual en una sospecha de olvidos de hechos recientes; presentaba repercusión funcional; aunque vivía solo contaba con sus dos hijas y dos ex mujeres que lo atendían regularmente y le preparaban todas las cosas; no tenía síntomas conductuales, era una persona con un trato muy agradable. Estaba controlado por un psiquiatra que le había indicado el tratamiento cognitivo, pero se presentó para una segunda opinión.

El examen neurológico era totalmente normal, con una dispraxia de imitación leve en las manos. La evaluación cognitiva fue la siguiente: *Mini Mental State Examination* (MMSE) de 27/30; trastornos en la orientación temporal, la memoria lógica y la lista de palabras, los dos últimos no compensados por el reconocimiento; es decir, un

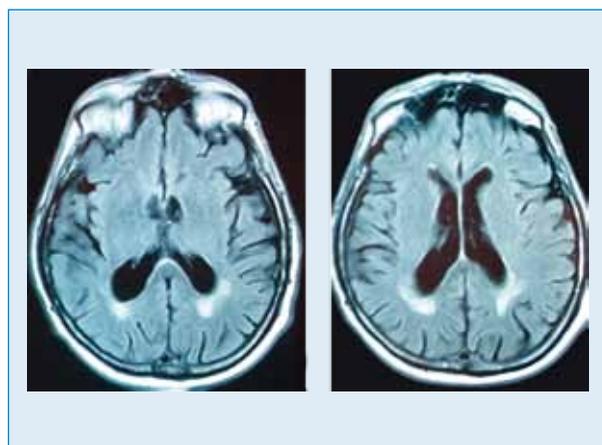


Figura 3. Resonancia magnética con gadolinio, de agosto de 2014. Leucoariosis leve a moderada. Signos involutivos difusos de grado leve, de grado moderado a nivel de los hipocampos, más pronunciados a la derecha.

perfil mixto a predominio cortical. Presentaba muchos aspectos que estaban normales. El análisis de laboratorio, en general, normal; CD4 y carga viral indetectable.

En la RM de 2013 se observa una lesión vascular leve que seguramente generaba una disminución de la reserva cognitiva; también se observa una leve atrofia en los cortes sagitales. En la imagen de PET con ¹⁸F-fluorodesoxiglucosa (FDG) se observa hipocaptación, principalmente temporo-parietal, y una imagen de PET con ¹¹C-PiB patológica, con mucha captación a nivel frontal, temporal y occipital. Es decir, cumplía criterios por PET para presentar EA con clínica, es decir, PET positiva, con presencia de amiloide en el cerebro.

También se le había realizado una punción; tenía valores de amiloide beta bajos en el líquido cefalorraquídeo y niveles de tau total elevados. Es decir, criterios muy claros de EA, tanto clínicos como patológicos.

Se solicitó una nueva RM, nuevos análisis de laboratorio (incluido VDRL [*venereal disease research laboratory*]) y reevaluación cognitiva; se suspendió la idebenona; se solicitó estimulación cognitiva, supervisión, control con las hijas y seguimiento por infectología.

Al momento de la nueva consulta (septiembre de 2014), estaba más supervisado pero seguía viviendo solo y había suspendido la idebenona. En la nueva RM (en la anterior no se habían revisado los cortes coronales) se observan los hipocampos con una atrofia notoria y un poco más de daño vascular (Figura 3).

La evaluación cognitiva mostró un MMSE de 21/30 (el anterior estaba 6 puntos más arriba y ahora había pasado un año); los tests seriales gráficos eran normales; trastornos en el test del reloj y un perfil principalmente con problemas de memoria reciente, no compensado por reconocimiento porque tenía falsos positivos, además de problemas ejecutivos. Nuevamente, un perfil totalmente aceptable para una EA, con todo lo que cumplía para dicha afección.

Sin embargo, los criterios que surgieron con los nuevos marcadores permitieron abrir un poco más el panorama y no pensar en enfermedades únicas. Si bien este paciente cumple con muchos criterios para EA, es claro que cuando existe alguna otra causa posible no hay que aplicar el diagnóstico de EA probable. Esto es muy importante para los ensayos con nuevos fármacos. Si se piensa que este paciente tiene un cuadro clásico de EA y se lo incluye en un protocolo de drogas, seguramente el abordaje terapéutico será insuficiente. Para afirmar que no presenta EA probable no debe tener daño vascular sustancial u otra enfermedad cerebral activa. Entonces, frente a este paciente con 16 años de VIH positivo, sin sida, siempre con carga viral controlada, se podría pensar, en un principio, que no tiene sida activo a nivel del sistema nervioso.

Enfermedad neurocognitiva asociada con el VIH (HIV-associated neurocognitive disorder [HAND])

Hace un tiempo se registraban muchas más demencias avanzadas asociadas con el sida; no obstante,

desde el advenimiento del tratamiento antirretroviral altamente efectivo (*highly active anti-retroviral therapy* [HAART]), en algunas series se replica lo que se observa en la EA.

En el HAND se incluye a personas con afectación cognitiva asintomática, es decir, pacientes a los que la evaluación cognitiva les dio mal, pero se encuentran bien; personas con trastorno neurocognitivo leve y con demencia asociada con el VIH. Existen, además, muchas comorbilidades; en este caso, la EA sería claramente una comorbilidad para presentar algún otro problema. Por supuesto, también hay trastornos conductuales. Con el advenimiento del HAART, hay menos incidencia de HAND grave pero persiste la prevalencia de HAND leve y moderado.

En un estudio se siguieron durante 4 años 200 pacientes VIH positivos con carga viral indetectable; el 42% tenía algún trastorno cognitivo, el 28% presentaba trastorno cognitivo leve asociado con el sida, y el 12% demencia y sida, con carga viral detectable. El Dr. Cahn afirmaba que el santuario del VIH era el sistema nervioso central. Entonces, no se puede pensar que un paciente que presenta algún tipo de reacción a nivel del sistema nervioso, con un virus lento que se retrorrepone a ese nivel, no provoque nada en 16 años.

En el estudio mencionado, el 26% de los pacientes eran normales cognitivamente a los 4 años. Por lo tanto, se puede pensar que el paciente del caso clínico analizado presentaba alguna otra alteración. Asimismo, el 43% de los pacientes con sida tiene algún trastorno cognitivo.

De esta forma, la primera impresión diagnóstica es la de una demencia mixta; una EA posible, con enfermedad vascular leve y daño crónico por VIH (HAND). El paciente del caso presentado también fumaba alrededor de 10 cigarrillos de marihuana por semana, por lo que se debe asociar a este cuadro el posible daño crónico por cannabinoides. Se debe recordar que bajó 6 puntos en la MMSE en un año, un valor importante y mucho mayor que lo que se observa habitualmente; tampoco se debe descartar que, a los 80 años de edad, pueda tener alguna otra proteína que se está acumulando; puede presentar TDP-43 o alfa sinucleína. Por ello, los individuos de edad avanzada deben ser considerados como pacientes complejos y mixtos.

En cuanto al tratamiento, se debe realizar actividad física, mental y social, además de controlar los factores de riesgo vascular. La EA posible puede tratarse con inhibidores de la colinesterasa y recomendaciones de grado A ya que está establecido que funcionan. En el paciente del caso clínico, la administración de memantina se encuentra en dosis límite debido al MMSE de 21, aunque ahora se cuenta con formas de liberación inmediata y de liberación controlada. Para el deterioro vascular leve recibe antiagregantes plaquetarios, ya que se trata de un paciente isquémico; además, inhibidores de la colinesterasa que también están recomendados. Finalmente, para el VIH se administra el tratamiento con HAART; por su parte, suspender el cannabis se considera relativo.

Conclusiones

Los trastornos cognitivos no se consideran más como afecciones dicotómicas, ya que es posible encontrar una mezcla de causas. En un futuro, quizás se podrá lograr un paciente asintomático, que se mantenga activo, al que pueda diagnosticarse sólo con una extracción de sangre, sin necesidad de someterlo a una resonancia. También,

se podrá predecir con una combinación de colores de proteínas anómalas qué alteración presentará en 20 años; por ejemplo, en el paciente que tiene beta amiloidosis, tau y alfa sinucleína, sería óptimo administrarle a tiempo una molécula para que este detenga el proceso y pueda llegar a edades tardías sin ningún tipo de síntomas, antes de que las proteínas empiecen a acumularse.

La disertación original titulada **La Nueva Epidemia: las Demencias de Etiología Mixta** fue auspiciada por Laboratorio Baliarda. El Departamento editorial de SIIC realizó la supervisión científica, la aplicación y adecuación de imágenes, el diseño y la adaptación literaria a esta versión impresa que reproduce con objetividad la exposición del conferencista, responsable de las opiniones vertidas en ella. Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica, 2016.

Importancia de la Detección y el Tratamiento Oportuno de los Pacientes con Deterioro Cognitivo Asociado con la Enfermedad Crítica



Presentación realizada por el

Dr. Ignacio J. Previgliano

En el marco del Simposio Demencias Asociadas con la Enfermedad Crítica llevado a cabo durante el 53° Congreso Argentino de Neurología, octubre de 2016, Ciudad de Mar del Plata, Buenos Aires, Argentina.

Dr. Ignacio J. Previgliano

Médico especialista en Neurología; Jefe de la Unidad de Neurointensivismo y Gestión en Procuración de Órganos y Tejidos para Trasplante, Hospital General de Agudos J. A. Fernández, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

El deterioro cognitivo asociado con la enfermedad crítica es algo relativamente nuevo. Cuando se comenzó a hacer neurointensivismo en 1984, se veían casos que después se fueron complejizando, y cuando surgían terapéuticas nuevas se afirmaba que era otro éxito del neurointensivismo. Sin embargo, las consecuencias eran lamentables: amputaciones por la noradrenalina, craneotomías descompresivas y una calidad de vida muy mala.

La idea del paciente asintomático, al que se le analizan las proteínas y se le puede administrar medicación, lleva a pensar en la historia del ACV isquémico, antes de 1995 y después de esa fecha. En 1995, la década del cerebro, se pensaba que se podría administrar una droga al paciente para que el coágulo se disolviera. Actualmente, los nuevos estudios muestran que un 56% de los pacientes con ACV, si son tratados de manera adecuada, quedan totalmente asintomáticos. Esto sí representa un éxito del neurointensivismo. Se puede mencionar, como ejemplo, el caso de un paciente que se encontraba estupefacto, y que actualmente se encuentra en tratamiento con un fibrinolítico, con control con Doppler transcraneano, y lleva 6 meses sin déficits, en perfecto estado.

En general, los médicos de la UCI afirman que los pacientes que presentan neumonía, sepsis, *shock* séptico u otra afección, al dejar la UCI están curados; pero a los 6 meses o al año, estos individuos presentan problemas neurológicos.

En el año 1999, Ramona Hopkins describió que el 100% de los pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) presentaba deterioro cognitivo al momento del alta hospitalaria. Al año, el 30% tenía deterioro generalizado y el 78% presentaba trastorno de la memoria, la atención o la concentración, o bien disminución de la velocidad mental; es decir que, claramente, tenían un patrón de demencia.

En un estudio de Herridge de 2003, se señaló que las principales quejas de los pacientes eran la dificultad en la inserción social y la presencia de trastornos emocionales

y mentales. En la literatura se encuentra un *crescendo* de artículos sobre el tema y estudios prospectivos importantes. Así, el deterioro cognitivo al alta de la UCI de pacientes con SDRA era de entre el 72% y el 100%, pero al año oscilaba entre el 46% y el 78%. Por su parte, en la UCI general, los porcentajes eran del 39% al 51% y del 17% al 79%, respectivamente. Estas variaciones se deben a que no había un criterio unificado; el médico intensivista todavía no había tomado conciencia de lo que significaba la demencia.

Se publica entonces el estudio de Pandharipande y col., entre cuyos autores se encuentra Wesley Ely, sobre 821 pacientes. En esa investigación se trató de analizar las alteraciones cognitivas con una batería de tests cognitivos validados, la *Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status* (RBANS). Se encontró que el 74% de los pacientes tuvo *delirium*; el 40% de los participantes tenía puntajes globales de cognición 1.5 desviaciones estándar (DE) por debajo de la media a los 3 meses, y un 32% los presentaba al año. Esto representa la definición de deterioro cognitivo mínimo (MCI, por su sigla en inglés). A su vez, el 26% de los pacientes tenía 2 DE por debajo de la media, lo cual es compatible con los criterios de EA. Lo más interesante es que estos déficits ocurrían tanto en sujetos jóvenes como en adultos mayores y persistían en el tiempo. La mayor duración del *delirium* se asoció de manera independiente con peor cognición. No se encontró ningún otro factor, sea el uso de sedantes, analgésicos u opioides, o la presencia de apolipoproteína E que se asociara con esto.

Por lo tanto, se deduce que algo debe estar sucediendo en esos cerebros. Cuando se analiza la anatomía patológica, en estos pacientes se observa necrosis, isquemia y apoptosis neuronal o glial. También hay cambios apoptóticos significativos en las localizaciones que manejan el sistema nervioso autónomo: núcleo supraóptico y paraventricular, amígdala, *locus coeruleus*, etc., que sugieren la existencia de un mecanismo diferente del hemodinámico

en la falla circulatoria de la sepsis. Esto es muy interesante, ya que son cambios anatomopatológicos claros en los que hay necrosis, vasocongestión, microhemorragias y, sobre todo, desorganización de los neurofilamentos.

También se puede comprobar la alteración de la barrera hematoencefálica a nivel microscópico. Es decir, hay un modelo experimental de una rata que era sana y una que termina con los mismos cambios que se encuentran en el adulto normal (no se sabe si esto ocurre en los niños también). Estos cambios que se aprecian en la anatomía patológica se verifican también en la RM; en ésta se registran: atrofia frontal, que es mayor cuanto más días de *delirium* presenta el paciente; hidrocefalia y cambios en la anisotropía en la tractografía.

Estos son los mismos cambios que se observan en la demencia; a estas modificaciones, de las que el Dr. Demey

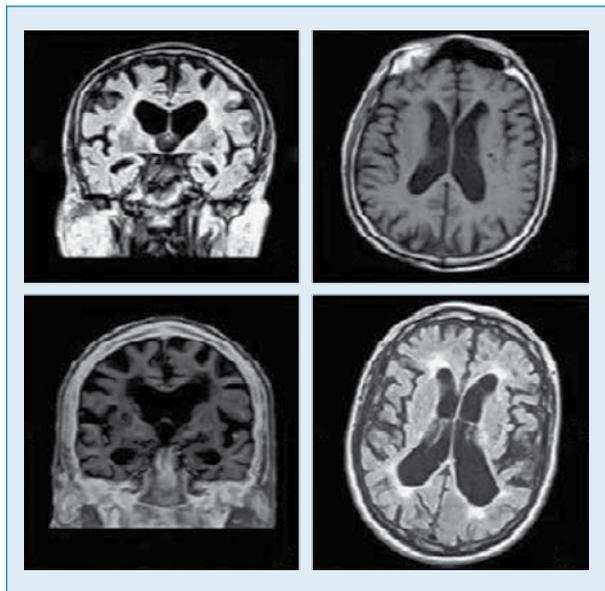


Figura 1. Cambios en la resonancia magnética en un paciente con demencia.

hacía hincapié en las hiperintensidades de la sustancia blanca, en general, la mayor parte de los neurólogos no le presta atención (Figura 1). ¿Cuántos neurólogos prestan atención en la RM a las hiperintensidades de la sustancia blanca inespecíficas por este medio? ¿Cuántos jerarquizan ese hallazgo? Sólo alrededor del 30% de los profesionales que están interesados en el tema de la demencia jerarquiza este hecho.

Las hiperintensidades de la sustancia blanca se asocian con un riesgo de ACV de 3.3, de demencia de 1.9 y de muerte por cualquier causa vascular de 2. Es decir, es una enfermedad que sugiere otra. Hace dos años, Kennedy mostró lo que llamaba el "efecto cucaracha": cuando se ve una cucaracha en la cocina, se piensa que seguramente hay más. Kennedy hizo un modelo con la gente del MIT, con cerebros de monjas que habían sido

donados a la ciencia, y de los cuales contaban con RM previas. Superpusieron sobre los cerebros la imagen de la RM y observaron que había un cono de 7500 neuronas muertas por cada mancha blanca que aparecía; es decir, la superficie del cerebro afectada era enorme. Por lo tanto, se debe prestar atención a esto, interpretarlo y estudiarlo como un paciente vascular que va a presentar otras demencias asociadas.

Ahora se tratará un tema complicado, ya que, cuando se empezaron a buscar los factores de riesgo para el deterioro cognitivo, se pensó que, seguramente, los pacientes que presentaban previamente dicho deterioro iban a tener mayor daño cognitivo; sin embargo, no fue así. En algunas series, la mayor edad, el sexo masculino y un puntaje APACHE más elevado constituyen factores de riesgo, mientras que en otras no. Tampoco la disminución de la reserva cognitiva; la APOE4, en los primeros estudios, parecía incrementar 7 veces la incidencia de *delirium*, aunque después se observó que esto no era así; de hecho, ocurrió lo mismo con respecto a los trastornos psiquiátricos previos, la hipoxia y la hipotensión. La sepsis y la disglucemia, por su parte, en realidad representan un síndrome y no una enfermedad.

Variables clínicas

Lo más importante, y esto es un concepto que puede ayudar en un diagnóstico en la UCI, es la presencia de *delirium*. El 71% de los sobrevivientes al año del alta de UCI y que estuvieron con ventilación asistida durante más de 4 días, tenía deterioro cognitivo. La duración del *delirium* es un factor independiente de la aparición de deterioro cognitivo. Además, existe una serie de hipótesis sobre la activación de la microglía con neuroinflamación y neurotoxicidad, que sería la causa de la perpetuación del deterioro cognitivo posterior.

Básicamente, el *delirium*, definido como un cambio en el estado mental caracterizado por inatención y curso fluctuante que puede evaluarse por el *Confusion Assessment Method* adaptado para la UCI (CAMICU, por su sigla en inglés), es una falla encefálica. Así como existen la falla hepática, la falla renal o la falla hematológica, el *delirium* es la expresión de la falla encefálica. Por ejemplo, si ante una falla renal se realiza una biopsia del riñón, éste está lastimado. Entonces, lo que observamos cuando el paciente está en la UCI y con ventilación asistida por más de 4 días, es que su cerebro se lastima también. La idea es ver cómo se puede justificar este daño.

Si bien existen distintas hipótesis de *delirium*, lo más importante es que el paquete de medidas para el cuidado del dolor, la agitación y el *delirium* que asoció la rehabilitación física con la rehabilitación cognitiva, permitió disminuir la incidencia de este último. Es decir, si se pone a un paciente a hacer gimnasia en la UCI, tendrá menos incidencia de *delirium*. ¿Es lógico que un paciente haga gimnasia en la UCI? Sí, nosotros hacemos caminar al paciente con el respirador, hacemos que pedalee en bicicleta, etc. Porque se observó que esto realmente disminuye el tiempo de

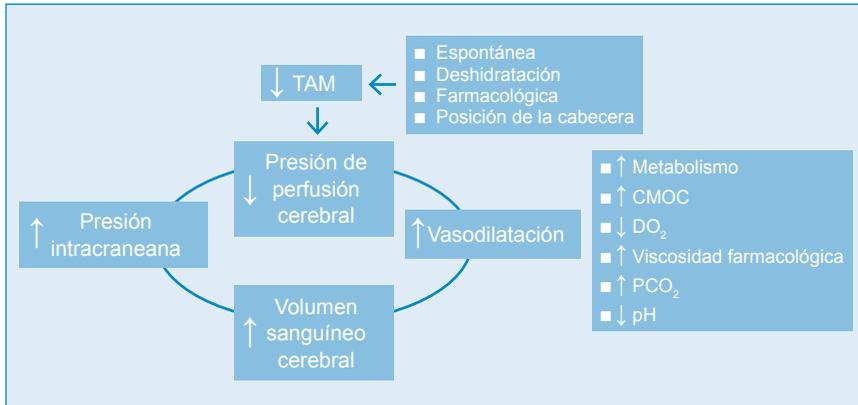


Figura 2. Cascada vasodilatadora compleja.

ventilación mecánica y la incidencia de *delirium*, y los recupera de este cuadro.

Para explicar por qué ocurre esto, se enfocará básicamente en tres mecanismos fisiopatológicos: la unidad neurovascular, de acuerdo con Rosner; los mecanismos de muerte y restauración neuronal, y las mioquinas. Un concepto importante es el de presión de perfusión cerebral (PPC), que es la diferencia entre la presión arterial media y la presión intracraneana (PIC). En un modelo, Rosner afirma que, en la medida en que cae la PPC hay vasodilatación cerebral, aumento del volumen sanguíneo cerebral y, sin que el paciente tenga una lesión neurológica, hay aumento de la PIC. En este modelo de Rosner se puede partir de la caída de la presión arterial media, que presenta muchas causas en la UCI (espontánea, deshidratación, farmacológica, posición de la cabecera, etc.), o partir de la vasodilatación, también de numerosas causas: aumento del metabolismo, descenso del aporte de oxígeno, incremento de la viscosidad farmacológica, aumento de la presión parcial de CO₂, disminución del pH, entre otras. Éste es un patrón que se observa en la sepsis, en el *shock* séptico y en el *shock* hipovolémico; es decir, en cualquier paciente crítico general, no neurológico. Desde lo sistémico, puede manifestarse daño a nivel neuronal; esto explicaría algunos

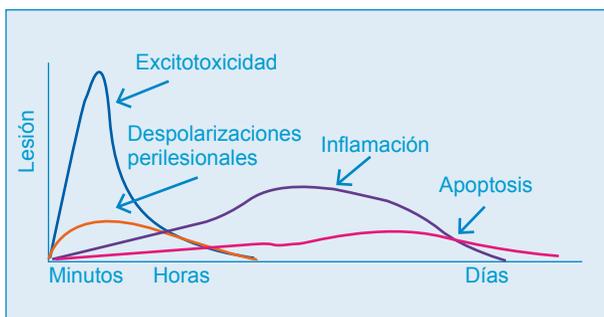


Figura 3. Mecanismos principales de la muerte neuronal secundaria.

Fuente: Modificado de Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz M. Trends Neurosci 22(9):391-397, Sep 1999.

de los eventos que suceden porque, fundamentalmente, se observa un cambio en la unidad neurovascular (Figura 2).

Se debe recordar que esta unidad está conformada por la neurona que se conecta por medio de la astrogliá por los astrocitos con el pie chupador, con el complejo endotelial; esta interrelación permitirá que el cerebro quede libre de daño. Aquí se "comen" las microembolias y las toxinas; cuando se sobrepasa y se daña la barrera hematoencefálica que es el sustrato y el sustento de la unidad neurovascular, surge el daño

cerebral. En la anatomía patológica y en la RM de estos pacientes se encuentran daños estructurales secundarios a un daño sistémico.

Los procesos de necrosis y apoptosis están también presentes en la anatomía patológica; la necrosis es un proceso agudo, mientras que la apoptosis es un proceso más lento, pero se va desarrollando en forma más rápida en el paciente crítico. Este tipo de paciente deja la UCI con un daño cerebral apoptótico que va a seguir incrementándose. Esta es una demencia que se observa en personas jóvenes, por ejemplo pacientes de 20, 22 o 24 años. Si son seguidos después del alta de la UCI, presentan demencia. Son individuos que, si son tratados de manera intensiva, con rehabilitación tanto física como cognitiva, mejoran, lo cual constituye un desafío.

En la Figura 3 se observa el papel que juega la neurona tanto en la lesión neuronal como en la sistémica. Primero aparece excitotoxicidad, después despolarización, inflamación y apoptosis; esta última es la que va a definir el futuro del proceso.

Procesos de defensa

El organismo se defiende de estos procesos fisiopatológicos de agresión con neurotrofismo, neuroprotección, neuroplasticidad y neurogénesis. Hay un trabajo de Ericsson publicado en Nature, en el que se hace realizar actividad física a un grupo de pacientes mayores de 80 años, mientras que otro grupo continúa su vida normal. En los primeros se aprecia un aumento del tamaño del hipocampo en la RM de control.

Por su parte, los niveles bajos de N-metil D-aspartato (NMDA) son protectores; mejoran la actividad sináptica, lo cual promueve el neurotrofismo y la neuroplasticidad. Sin embargo, los niveles altos son deletéreos. Cuando se utilizaban drogas que bloquean totalmente el NMDA, como el selfotel o el 21-aminoesteroides, su acción fracasaba ya que afectaban el factor beneficioso del NMDA. Lo mismo sucede con la inflamación; un poco de inflamación es bueno; esto permite que el sistema inmunitario esté activo y, de esta forma, el organismo pueda defenderse de las agresiones. Sin embargo, de

debe diferenciar claramente la inflamación patológica, al igual que la apoptosis normal de la apoptosis patológica. La anoikis es la apoptosis patológica, que está inducida por una inadecuada o inapropiada serie de interacciones de la matriz celular.

Bente Pedersen descubrió las mioquinas y desarrolló la teoría de que se produce una enfermedad si el músculo no funciona. Esto parece raro si se piensa qué relación tiene el músculo con el cerebro. Los factores neurotróficos: interleuquinas, factor de crecimiento neuronal, factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, *brain-derived neurotrophic factor*), parten todos del músculo. Nunca había sido pensado de esta forma y, en la medida en que se empieza a estudiar el tema de los neurotransmisores y el músculo, se conoce que el regulador principal de la apoptosis cerebral es el músculo. Así, "*Mens sana in corpore sano*" es absolutamente cierto.

El BDNF se genera en el músculo, tiene una segunda señal y genera BDNF cerebral: el BDNF muscular, a través de los receptores de tirosina, pasa a generar BDNF a nivel del sistema nervioso central.

En la enfermedad crítica existen mecanismos de agresión, los cuales pueden detectarse en la anatomía patológica: edema cerebral, lesiones isquémicas, hemorragias, apoptosis neuronal y glial, daño en la integridad de la unidad neurovascular. Todo esto se verifica por medio de la RM. Pero se puede contrarrestar este efecto, se puede cambiar esta historia utilizando los mecanismos endógenos de defensa, como por ejemplo el test de despertar. Cuando se despierta al paciente que está intubado y ventilado en la UCI, y se le hace hacer gimnasia durante

la rehabilitación terapéutica, se lo incentiva a que genere factores neurotróficos y mioquinas. Está demostrado que esto disminuye la incidencia de demencia. Otro mecanismo es la rehabilitación física y cognitiva al alta.

Existe, entonces, un *continuum* de daño que parte de una serie de factores que no están totalmente probados, pero que sí se sabe que generarán daño neuronal. Por algunos de ellos o por todos va a producirse necrosis, excitotoxicidad, inflamación y radicales libres. Se puede ayudar al paciente con mecanismos neuroprotectores, como el test de despertar y la rehabilitación física.

Una vez que el paciente pasa a la sala general, se debe insistir con la rehabilitación física y cognitiva, tratando de jugar con el neurotrofismo y la neuroplasticidad; al alta, tratar de jugar con los mecanismos de neurotrofismo, neuroplasticidad y neurogénesis: rehabilitación física y cognitiva, administración de inhibidores de la acetilcolina (donepecilo, rivastigmina), ya que tal vez sean útiles, o quizás cerebrolisina, que es un conjunto de factores neurotróficos.

Hay un gran futuro para investigar aspectos que van más allá de la demencia clásica. En la Argentina, existen entre 12 000 y 12 500 camas de UCI; o sea que cerca de 30 000 personas por año van a presentar este tipo de demencia. Esta cifra es mucho mayor que la de la EA y que la de la demencia pugilística. Son pacientes que, si no son identificados, van a tener graves problemas: laborales, divorcio de sus cónyuges, así como cambios conductuales, cognitivos o en su producción laboral. Por eso, la tarea es tratar de descubrirlos y comenzar a tratar de darles una solución.

La disertación original titulada **Deterioro Cognitivo Asociado con la Enfermedad Crítica** fue auspiciada por Laboratorio Baliarda. El Departamento editorial de SIIC realizó la supervisión científica, la aplicación y adecuación de imágenes, el diseño y la adaptación literaria a esta versión impresa que reproduce con objetividad la exposición del conferencista, responsable de las opiniones vertidas en ella. Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica, 2016.

Ronda de preguntas de los asistentes

Pregunta 1: *¿Este modelo de demencia en el paciente crítico es extrapolable a los enfermos con deterioro cognitivo posbomba en la cirugía cardiovascular?*

Dr. Previgliano: Muy probablemente el mecanismo sea parecido, aunque el límite para que esto surja son 4 días de ventilación mecánica. En cambio, el paciente que está con dos bombas tiene un cambio más directo, un daño isquémico más importante, por lo que se comporta más como un problema isquémico que sistémico.

Pregunta 2: *¿Se planea hacer algún tipo de comparación con esta nueva modalidad en la UCI, que caminen, por ejemplo, con las evoluciones previas que se hacían, después de estos descubrimientos?*

Dr. Previgliano: Tanto en el Hospital Fernández como en el Hospital de Clínicas de La Plata existe un consultorio pos-UCI, en el cual estos pacientes son seguidos; inicialmente eran seguidos porque a nivel periférico sucede lo mismo que en el cerebro; por ejemplo, la polineuropatía del paciente crítico se observa en el 12% al 25% de estos individuos, por lo que eran seguidos por esto. Ahora se suman las dos cosas, aunque la logística para poder llevar adelante esto en todos los pacientes es difícil, ya que, por ejemplo, no hay kinesiólogos suficientes. Entonces, se trata de implementar en los pacientes jóvenes. En este sentido, los trabajos del Dr. Ely muestran claramente un beneficio; el ACT-ICU y el RETURN demostraron que con la actividad física intra-UCI hay una disminución notoria de este trastorno.

Pregunta 3: *Es muy interesante la lucha músculo-grasa, y estoy de acuerdo con efectuar al paciente rehabilitación de los dos tipos en la UCI. Aparte de lo que mencionó y de la neuroplasticidad que genera el movimiento continuo no profundo, ¿qué opina de la administración de L-acetilcarnitina tanto en UCI como en la sala general, sobre todo en pacientes jóvenes, para no utilizar directamente inhibidores de la acetil colinesterasa, y qué opina de la citicolina?*

Dr. Previgliano: No puedo opinar nada porque no hay mucho al respecto. Hasta se ha demostrado que la citicolina no es útil en la enfermedad crítica; no fue útil en la hemorragia subaracnoidea, en el ACV isquémico ni en el traumatismo de cráneo. Con respecto a la L-acetilcarnitina, son necesarias más investigaciones para fundamentar su efectividad. En relación a la citicolina, si bien se la utilizó durante muchos años en el traumatismo de cráneo, los estudios actuales no favorecen su indicación. Sobre rivastigmina y donepecilo en la UCI existen dos trabajos que los impulsaban como preventivos de este trastorno, pero los dos fracasaron. Por lo tanto, por ahora actividad física.

Pregunta 4: *¿Existe alguna escala visual para poder cuantificar el grado lesional vascular en pacientes con deterioro cognitivo y poder asociarlo con la magnitud del impacto?*

Dr. Demey: Hay una escala llamada FAZEKAS, que gradúa de 0 a 3, en la que están bien explicitados los grados y cómo cuantificarlos. Claramente 2 y 3 son los peores, 0 es nada y 1 corresponde a lesiones dudosas.



Sociedad Iberoamericana de
Información Científica (SIIC)

SIIC, Consejo de Dirección:
Edificio Calmer, Avda. Belgrano 430 (C1092AAR),
Buenos Aires, Argentina, Tel.: +54 11 4342 4901
comunicaciones@siicsalud.com
www.siic.info

Las disertaciones de Conferencias Relevantes (CR) Serie **Enfermedades Críticas Asociadas con la Demencia** fueron seleccionadas por Laboratorio Baliarda. El Departamento Editorial de SIIC realizó la supervisión científica, la aplicación y adecuación de imágenes, el diseño y la adaptación literaria a esta versión impresa que reproduce con fidelidad y objetividad las exposiciones originales de los conferencistas (patrocinadas por Laboratorio Baliarda), responsables de las opiniones vertidas en ellas. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIC. Impreso en la República Argentina, noviembre de 2016. Colección Conferencias Relevantes (CR), Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723.