



Variante conductual de demencia frontotemporal en pacientes con antecedentes de enfermedad mental severa: revisión crítica y sistemática

► La Enfermedad Mental Grave (EMG) como su nombre lo dice es un trastorno mental, conductual o emocional (excluyendo trastornos del neurodesarrollo y trastornos por uso de sustancias) que cumple con los criterios diagnósticos del DSM y tiene como resultado la discapacidad, la interferencia y la limitación en una o más actividades básicas de la vida diaria. Padece una EMG conlleva mayor mortalidad y una esperanza de vida más corta. Asimismo, estudios epidemiológicos recientes sugieren que este grupo de individuos también se ve afectado por los cambios demográficos que han favorecido el envejecimiento poblacional alrededor del mundo.

Es por ello que los individuos con EMG, expuestos a condiciones de vida poco saludables, presenten un deterioro cognitivo e incluso demencia en caso de llegar a la vejez. La relación entre los trastornos psiquiátricos severos y la demencia ha sido reconocida desde tiempos remotos. Hoy en día se sabe que algunos síntomas psiquiátricos como fluctuaciones del estado de ánimo, delirios, alucinaciones y ansiedad, entre otros forman parte esencial del síndrome demencial.

Realizar el diagnóstico de demencia en un individuo con EMG es una tarea compleja, la mayoría de los trastornos neurocognitivos requieren para su diagnóstico descartar trastornos psiquiátricos que pudieran explicar la sintomatología. Por lo tanto, existen pocos reportes de evaluaciones sistemáticas en pacientes con demencia y trastornos psiquiátricos crónicos; resulta complejo determinar si los síntomas de demencia en estos grupos de pacientes representan una condición nueva con un fenotipo clínico modificado por el trastorno premórbido, o si el deterioro cognitivo es una etapa esperable del trastorno psiquiátrico en sí mismo.

La identificación de mutaciones genéticas –MAPT, GNR, *C9orf72*– relacionadas con la degeneración frontotemporal lobar (engloba las tres variantes de demencia frontotemporal, el síndrome cortico basal y el síndrome de parálisis supra nuclear progresiva), así como la identificación de marcadores biológicos relacionados con la Demencia de Alzheimer (DA) en líquido cefalorraquídeo (LCR), la detección de betaamiloide y de marcadores tau en la tomografía por emisión de positrones (PET) facilitan la investigación de la patología neurodegenerativa y permiten la determinación transversal de la prevalencia de dichos trastornos en este grupo específico de pacientes.

Los lóbulos frontales y sus múltiples conexiones regulan aspectos del comportamiento humano, principalmente aquellos que

resultan de la toma de decisiones. Asimismo, contribuyen en el procesamiento de un amplio repertorio de conductas adaptativas mediante aferencias provenientes de los lóbulos temporales; la habilidad para regular respuestas afectivas, ajustarlas al contexto social y promover actitudes adaptativas prosociales se atribuye a esta interacción. Es entonces esperable que la degeneración de las cortezas frontal y temporal y los trastornos psiquiátricos que afectan estos circuitos (estudios recientes de neuroimagen han demostrado que ciertas enfermedades psiquiátricas comparten alteraciones anatomo-funcionales con la demencia frontotemporal), induzcan cambios conductuales y de personalidad progresivos y/o alteraciones del lenguaje que afectan el funcionamiento de quien las padece.

El reto de diagnosticar demencia en un individuo con EMG, resulta aún mayor al considerar la posibilidad de que existe una variante conductual de la demencia frontotemporal (DFTvc), en la cual los pacientes no presentan rutinariamente deficiencias cognitivas importantes en los estadios iniciales de la enfermedad; es por ello que recientemente se han revisado los criterios diagnósticos de la DFTvc; asimismo, se han identificado más de 10 mutaciones asociadas a la demencia frontotemporal (DFT) y trastornos del espectro, entre ellas el gen MAPT en el cromosoma 17 que se asocia a un patrón de atrofia frontotemporal, que facilitan la diferenciación entre dichas patologías.

Se llevó a cabo una revisión sistemática tomando estudios publicados en PubMed y LILACS hasta febrero del 2018; de los cuales 42 artículos cumplieron con los criterios de inclusión. Los objetivos de la búsqueda fueron:

- 1) buscar anomalías genéticas asociadas a DFT, principalmente expansiones de *C9orf72* en pacientes con psicosis, esquizofrenia (EZQ) o trastorno bipolar (TBP);
- 2) comparar perfil cognitivo entre pacientes con trastornos neurodegenerativos y pacientes con EZQ;
- 3) recalcar la asociación entre DFTvc y trastornos psiquiátricos preexistentes y/o diferenciar ambas condiciones.

Se detectó expansión de *C9orf72* en 0.67% ($n = 298$) y 0.57% ($n = 697$) de los pacientes con EZQ y psicosis respectivamente. Los estudios transversales que compararon el perfil neurocognitivo entre pacientes con DFTvc y pacientes con trastornos psiquiátricos no encontraron diferencias significativas o reportaron menor severidad de las deficiencias en los grupos de pacientes con DFTvc. Varios reportes lograron establecer un diagnóstico definitivo de DFT (estudios genéticos o histopatológicos) en pacientes con historia clínica compatible o diagnóstico de TBP, EZQ, psicosis o síntomas psiquiátricos atípicos.

Considerando que los pacientes con trastornos psiquiátricos crónicos presentan por lo general demencia al momento de ser evaluados, resulta difícil comparar clínicamente un trastorno psiquiátrico con uno neurodegenerativo; a pesar de que muchos casos clínicos apuntan hacia una asociación fisiopatológica entre los trastornos psiquiátricos y la degeneración frontotemporal lobar (DFTL), por lo que se requiere más evidencia que apoye dicha presunción.

La mayoría de las evidencias obtenidas de la revisión sistemática realizada no logra esclarecer la asociación entre la EMG y la demencia. Sin embargo, algunos estudios sugieren que, en ciertos pacientes psiquiátricos, puede reconocerse formalmente el equivalente al síndrome demencial.

Diagnosticar la demencia en un paciente con EMG es un reto; los deterioros cognitivo y funcional constituyen desenlaces probables de un trastorno mental, por lo que este último no puede descartarse en pacientes diagnosticados con demencia. Los resultados en la función cognitiva y funcional de un paciente con EMG continúan siendo motivo de importantes debates; el DSM-5 en su categoría "Consecuencias funcionales del TBPI y TBPII" reconoce un deterioro funcional en el 30% de los pacientes con TBPI y en el 15-20% de los pacientes con TBPII, mientras que en la categoría "Consecuencias funcionales de la Esquizofrenia" habla de la importante disfunción social y funcional asociada a esta enfermedad. Los pacientes con TBP presentan alteraciones cognitivas en todas las fases de la enfermedad y se ha sugerido que el deterioro es proporcional al número de episodios presentados; su perfil cognitivo es similar al del paciente con EZQ y se caracteriza por alteraciones en la memoria, en la fluencia verbal y en la función ejecutiva. Por otro lado, estudios de cohortes de pacientes con trastornos psicóticos, han demostrado deficiencias en el CI y retraso en el desarrollo de ciertos dominios cognitivos durante las dos primeras décadas de la vida. Asimismo, a pesar de que la evaluación cognitiva de pacientes con EZQ bien controlados demuestra que sus habilidades se encuentran en 1.0 a 1.5 desviaciones estándar por debajo de los grupos control, lo cual corresponde a un deterioro neurocognitivo leve generalmente incompatible con demencia. Hasta el 25% de los pacientes con esta enfermedad tienen un pobre pronóstico en las áreas funcional y cognitiva (principalmente en la cognición social) y un desempeño similar al de los pacientes con DFTvc.

Se ha documentado un aumento de los niveles sanguíneos de una gran cantidad de citosinas en pacientes con trastornos mentales primarios (ej. depresión, EZQ y TBP), lo cual podría hablar de cierta neurotoxicidad mediada por la vía proinflamatoria. En el caso de pacientes con EZQ, la duración de la sintomatología antes de recibir tratamiento se ha correlacionado con una reducción del volumen de materia gris; sin embargo, existen otros factores, como el uso de antipsicóticos, que podrían también estar relacionados con dicha atrofia. Aunque los datos obtenidos mediante estudios progresivos de neuroimagen en pacientes con TBP son controversiales, sugieren que ciertos factores de inflamación sistémica podrían contribuir al deterioro cognitivo progresivo en este grupo de pacientes.

El hecho de que los cambios en la personalidad y las conductas sociales inapropiadas sean elementos clave de la DFTvc hace en muchas ocasiones a este tipo de demencia indistinguible de

ciertos trastornos psiquiátricos primarios (ej. EZQ o TBP), por lo que muchos pacientes que inician tempranamente con dicha enfermedad tienden a buscar atención y suelen ser diagnosticados con un trastorno psiquiátrico. Existen casos que debutan con síntomas psicóticos, distanciamiento social, embotamiento emocional, deterioro funcional y deterioro cognitivo leve que son síntomas característicos de la EZQ. En este sentido, los instrumentos que evalúan comportamiento parecen ser el mejor método para llegar al diagnóstico de DFTvc; ciertos marcadores del LCR y el uso de electroencefalografía cuantitativa pueden ser útiles en el proceso diagnóstico.

Por otro lado, al buscar determinar la coocurrencia de demencia y EZQ, en una cohorte de 96 pacientes (seguimiento 20 meses) con EZQ, 14 de ellos cumplieron criterios para ambos diagnósticos. En relación con el TBP, se ha demostrado que la expansión repetida de *C9orf72* podría estar asociada a una presentación clínica clásica de TBP pero con progresión a una enfermedad neurodegenerativa; existen reportes de pacientes con TBP de larga evolución a quienes se les realizó un diagnóstico definitivo de DFTvc al identificar anomalías genéticas, lo cual sugirió la posibilidad de una superposición de ambas condiciones. Otros hallazgos como la presencia de mutaciones en los genes *MAPT* y *GNR*, patrones de atrofia cerebral y niveles de progranulina en plasma apoyan la idea de que las manifestaciones psiquiátricas podrían ser parte de una fase prodrómica que resultan de la reacción del cerebro joven, aún resiliente, ante un proceso neurodegenerativo subyacente. Finalmente, el fenómeno degenerativo lentamente progresivo, que se ha reportado principalmente en individuos con DFTvc portadores de una expansión *C9orf72*, resulta de particular importancia ya que este subtipo de DFT se ha asociado consistentemente con síntomas psicóticos.

La información obtenida de esta revisión demuestra la poca comprensión que se tiene acerca de la asociación entre DFT y EMG, y del riesgo de cometer errores diagnósticos. La superposición de una demencia en un paciente con EMG es posible; además la neuropatología subyacente continúa siendo desconocida. Este grupo de pacientes requiere una evaluación diagnóstica específica, ya que las opciones terapéuticas y el pronóstico podrían variar; por lo tanto, los pacientes con diagnósticos psiquiátricos y un deterioro cognitivo progresivo y/o severo deberían ser reevaluados.

Sofía Vidal de la Fuente

Bibliografía

Gambogi LB, Guimaraes HC, Cruz de Souza L, Caramelli P. Behavioral variant frontotemporal dementia in patients with previous severe mental illness: a systematic and critical review. *Arq Neuropsiquiatr*, 2019;77(9):654-668. doi: 10.1590/0004-282X20190107

accepter

Memantina

En la enfermedad
de ALZHEIMER **Lo primero es Aceptarlo**

10 mg caja
con 28 tabs



Bibliografía información para prescribir.

SSA 173300202C1468

Porque RECORDAR...
...es volver a vivir



Haloperil[®]

SOLUCIÓN Haloperidol

La **SOLUCIÓN** en el **CONTROL**
de la **PSICOSIS**



• 5 mg / 1 mL
caja con 6 ampollitas

 psicofarma[®]
Al servicio de la salud mental

SSA 143300202C1609

 Contigo
en Mente
www.contigoenmente.com