



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
U.M.A.E. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
“DR. ANTONIO FRAGA MOURET”
CENTRO MEDICO NACIONAL “LA RAZA”



**PRINCIPALES DIAGNÓSTICOS ETIOLÓGICOS Y PRONÓSTICO EN PACIENTES
CON DEMENCIA RÁPIDAMENTE PROGRESIVA EN EL SERVICIO DE
NEUROLOGÍA.**

TESIS
PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
NEUROLOGÍA CLÍNICA

PRESENTA:
DR. JESÚS RAMÓN MENDOZA LÓPEZ

ASESOR DE TESIS:
DR. EMMANUEL RODRÍGUEZ CHÁVEZ

Ciudad de México, febrero del 2024



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS

Dra. Leticia Martha Hernández Juárez

Profesor Titular del curso de Neurología Clínica
UMAЕ Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret
Centro Médico Nacional “La Raza”

Dr. Emmanuel Rodríguez Chávez

Asesor de tesis
Médico adscrito del departamento de Neurología clínica
UMAЕ Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret
Centro Médico Nacional “La Raza”

Dr. Jesús Ramón Mendoza López

Médico residente de tercer año de la especialidad de Neurología clínica
UMAЕ Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret
Centro Médico Nacional “La Raza”

Número de registro del protocolo:

R-2024-3501-004

INDICE GENERAL

CONTENIDO	PAGINA
Resumen	4-5
1. Introducción	6-11
2. Materiales y métodos	12
Diseño del estudio	12
Selección y tamaño de la muestra	12
Consideraciones éticas	13
Selección y descripción de pacientes	13
Análisis estadístico	14
3. Resultados	15-19
4. Discusión	20-22
5. Conclusión	23
6. Referencias bibliográficas	24-26
7. Anexos	27-33

PRINCIPALES DIAGNÓSTICOS ETIOLÓGICOS Y PRONÓSTICO EN PACIENTES CON DEMENCIA RÁPIDAMENTE PROGRESIVA EN EL SERVICIO DE NEUROLOGÍA.

Material y métodos: Se realizó estudio descriptivo, retrospectivo y observacional de todos los pacientes hospitalizados en la UMAE Hospital de Especialidades del CMN La Raza durante un periodo de 5 años. Se incluyeron pacientes de ambos géneros, mayores de edad, con criterios de demencia rápidamente progresiva definido como deterioro cognitivo menor de 1 año de evolución. Se excluyeron pacientes con diagnóstico de enfermedad psiquiátrica o neurodegenerativa previa. Se utilizó estadística descriptiva para todas las variables.

Resultados: La principal causa de demencia rápidamente progresiva en la población mexicana atendida en este centro de tercer nivel fueron las causas autoinmunes-inflamatorias en un 46.3%, en el cual la encefalitis autoinmune formó el 43.8%; seguida de los procesos infecciosos en un 13.8%, mientras las enfermedades neurodegenerativas no priónicas (ej, Alzheimer) formaron el 12%, y las enfermedades priónicas el 6.3%. En cuanto a la sobrevida, el 100% de los pacientes con enfermedad priónica tuvieron un desenlace fatal antes del año de diagnóstico, mientras el 80% de los pacientes con demencias secundarias y el 55.5% de los pacientes con enfermedad neurodegenerativa no priónica, seguían con vida después del año de diagnóstico.

Conclusión: Las demencias rápidamente progresivas constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades con progresión acelerada y dependencia funcional y/o muerte a corto plazo. Un amplio porcentaje de estos pacientes tienen como etiología enfermedades potencialmente tratables. En México, la prevalencia de dichas etiologías sigue la tendencia mundial.

Palabras clave: demencia rápidamente progresiva, deterioro cognitivo, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, encefalitis autoinmune, enfermedad neurodegenerativa.

MAIN ETIOLOGICAL DIAGNOSES AND PROGNOSIS IN PATIENTS WITH RAPIDLY PROGRESSIVE DEMENTIA IN THE NEUROLOGY SERVICE.

Material and methods: A descriptive, retrospective, and observational study was conducted all the patients who were hospitalized at the UMAE Specialties Hospital of the National Medical Center “La Raza” during a period of 5 years. There were included patients from both genders, aged 18 and older, who met the criteria for rapidly progressive dementia, defined as cognitive decline in less than 1 year. Patients with previous diagnosis of psychiatric or neurodegenerative disease were excluded. Descriptive statistics were used in all variables.

Results: The main cause of rapidly progressive dementia in the mexican population treated in this third level center were the autoimmune-inflammatory processes in a 46.3%, among which the autoimmune encephalitis represented the 43.8%; followed by infectious processes with a 13.8%, while the no-prion neurodegenerative disorders (like Alzheimer’s) represented a 12%, and the prion disease (mostly sCJD) were the 6.3%. In regard of survival, 100% of patients with prion disease had a fatal outcome before the year of diagnosis, while the 80% of patients with secondary dementias and the 55.5% of patients with no-prion neurodegenerative diseases were alive more than a year after diagnosis.

Conclusions: Rapidly progressive dementias constitute a heterogeneous group of diseases with accelerated progression and functional dependence and/or short-term death. However, a large percentage of these patients have potentially treatable diseases as their etiology. In Mexico, the prevalence of such etiologies follows the global trend.

Key words: rapidly progressive dementia, cognitive decline, Creutzfeldt-Jakob disease, autoimmune encephalitis, neurodegenerative disease.

1. INTRODUCCIÓN

La demencia rápidamente progresiva comprende un grupo heterogéneo de enfermedades dentro de un síndrome clínico caracterizado por deterioro cognitivo con una progresión rápida que lleva a la demencia y/o la muerte.^{1, 6} Diversos autores han intentado establecer un tiempo determinado, sin llegarse a un consenso, pero la mayoría concuerdan en un periodo de 1 a 2 años desde el inicio de los síntomas hasta la dependencia funcional, incluso algunos considerando desde el inicio de los síntomas hasta la muerte.^{2, 7, 11}

I. Criterios diagnósticos y principales diagnósticos diferenciales encontrados en el abordaje clínico.

El deterioro cognitivo es el síntoma cardinal presente en el síndrome demencial rápidamente progresivo, y ante ello, múltiples definiciones han surgido a lo largo de los años. Principalmente en el estudio de las demencias se enlistan dos conceptos plasmados en el Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales en su 5ta edición (DSM-V por sus siglas en inglés): trastorno cognitivo mayor y menor.^{6, 8}

Para el estudio de estos pacientes, estos dos conceptos son fundamentales pues nos permiten iniciar un abordaje dependiendo de su clasificación en búsqueda de una etiología probable. Al hablar de trastornos cognitivos, nuestra evaluación del paciente nos lleva al estudio de los dominios cognitivos, que enmarcan las funciones corticales que nos permiten nuestro desenvolvimiento social y funcionalidad, y que se enlistan a continuación junto a sus subdominios: Lenguaje (nominación, fluencia, gramática y sintaxis, lenguaje receptivo), aprendizaje y memoria (recuerdo libre, recuerdo diferido, memoria de reconocimiento, memoria a largo plazo, semántica o autobiográfica, aprendizaje implícito), función perceptual-motora (percepción visual, razonamiento visuoconstructivo, coordinación perceptual-motora), función ejecutiva (planeación, toma de decisiones, memoria de trabajo, respuesta a retroalimentación, inhibición, flexibilidad), atención compleja (atención sostenida, atención dividida, atención selectiva y velocidad de procesamiento) y cognición social (reconocimiento de emociones, teoría de la mente, autoconocimiento o "insight").⁶

Al evaluar un paciente con deterioro cognitivo, es importante determinar si su cuadro clínico no presenta datos sugestivos de delirium, entidad caracterizada por alteraciones en la atención y la conciencia, que se desarrolla en un periodo corto de tiempo y tiene un curso fluctuante. Muchas veces el delirium se asocia a trastornos metabólicos y/o procesos infecciosos/inflamatorios en pacientes hospitalizados. Tras descartar esta entidad, el paciente se coloca en contexto de un deterioro cognitivo, determinando el grado de mayor o menor al evaluar la dependencia de este ante las actividades básicas e instrumentadas de la vida diaria.^{9, 12}

El concepto de demencia implica entonces un deterioro importante de los dominios cognitivos del paciente que condicionan una dependencia total del individuo para la realización de sus actividades del día a día. El concepto de demencia de inicio temprano se estableció para incluir a los pacientes que debutaban con trastornos cognitivos previo a los 65 años, corte que fue realizado en términos sociodemográficos (al establecer un punto de retiro) más que un punto de corte basado en procesos biológicos. Dentro de este concepto se comenzó a estudiar enfermedades como el Alzheimer de inicio temprano con implicaciones importantes dentro de la fisiopatología, y a la que posteriormente se incorporaron otro tipo de demencias tales como demencia frontotemporal y formas tempranas de demencias subcorticales, que no son el enfoque de este análisis.⁹

Las demencias rápidamente progresivas involucran un porcentaje pequeño del grupo comprendido dentro del deterioro cognitivo, reportándose en algunas series entre el 3-5%. Sin embargo, su importancia radica en 2 puntos importantes: 1) el grupo de edad afectado, siendo este tan amplio dependiendo de la etiología a tratarse, y 2) la posible reversibilidad del estado del paciente al tratarse en algunos casos de enfermedades con tratamientos establecidos.^{10, 20}

Esta entidad comprende una gran variedad de diagnósticos clínicos, describiéndose inicialmente en enfermedades desmielinizantes en los años '50, ahora se incluyen entidades tales como enfermedades priónicas, siendo la enfermedad por Creutzfeldt-Jakob (eCJ) el prototipo de las demencias rápidamente progresivas (DRP).^{13, 14, 19} Además, existen otras causas reversibles como procesos inflamatorios del sistema nervioso central (SNC), tales como infecciones (meningitis, encefalitis)¹⁸, procesos autoinmunes (encefalitis autoinmune)^{15, 16}; enfermedades neurovasculares tales como

vasculitis del SNC, angiopatía amiloide cerebral o enfermedad multiinfarto⁴; encefalopatía tóxica-metabólicas que incluyen síndrome de Wernicke-Korsakoff, encefalopatía hepática o urémica, así como intoxicación por metales; y finalmente encontramos las presentaciones tempranas de enfermedades neurodegenerativas conocidas como la enfermedad de Alzheimer, la degeneración frontotemporal (DFT) con sus variantes, así como demencia con cuerpos de Lewy, e incluso una entidad recientemente reconocida con evolución rápidamente progresiva, como el Alzheimer rápidamente progresivo.^{9, 3, 5}

El diagnóstico de estos pacientes implica entonces un rápido abordaje que nos permita determinar si existe o no una causa reversible a tratar. Los múltiples estudios al respecto apremian por determinar, en una forma cuantitativa, el grado de deterioro que existe en el paciente, optando por herramientas tales como la Valoración Clínica de Demencia (Clinical Dementia Rating o CDR por sus siglas en inglés), que nos permite calificar a nuestro paciente en un grado leve (CDR 1), moderado (CDR 2) o severo (CDR 3) con respecto a su grado funcional basal previo, y seguir evaluándolo en el tiempo.⁶

Una vez que se establece el diagnóstico sindromático de demencia rápidamente progresiva, inicia un análisis clínico y paraclínico con el fin de establecer la etiología. Esto implica una mirada de diagnósticos como los antes mencionados. Para hacer más fácil el conocimiento de las posibles entidades clínicas, se ideó la nemotecnia VITAMINS (por sus siglas en inglés) que incluye los siguientes subgrupos de enfermedades: Vascular, Infeccioso, Tóxico-metabólico, Autoinmune-inflamatorio, Metástasis-neoplásico, Iatrogénico, Neurodegenerativo y Sistémico (se incluyen los diagnósticos diferenciales en la Tabla 1).^{11, 1, 12}

Esta consideración permite tener presente los principales diagnósticos diferenciales al estudiar a estos pacientes. Es importante tener en consideración el sitio geográfico y la situación sociodemográfica de nuestro centro hospitalario al momento de dicho abordaje, dado que muchos estudios han sido realizados en Estados Unidos y Europa que tiene una población genética y socialmente diversa a la población mexicana y latinoamericana.²⁵

Una vez establecidos estos conceptos, el abordaje del paciente requiere una historia clínica detallada, incluyendo datos sociodemográficos y heredofamiliares que permitan establecer el contexto del paciente. La edad y el género es importante, así como comorbilidades tales como enfermedades metabólicas, consumo de sustancias y exposiciones laborales o ambientales.^{7, 12}

El estado clínico del paciente al iniciar nuestro abordaje nos permitirá discernir entre entidades infecciosas, por ejemplo, ante un cuadro con datos febriles o meningismo; así como datos de enfermedades metabólicas incluyendo alteraciones sistémicas. Un minucioso interrogatorio al familiar, primordialmente a familiares de primer contacto, nos dará datos importantes del estado premórbido del paciente y la evolución detallada de su sintomatología, incluyendo el dominio cognitivo que primero fue afectado, o si existen otras alteraciones neurológicas que nos permitan ir reduciendo nuestros posibles diagnósticos diferenciales.^{9, 11}

Al contar con tantos diagnósticos diferenciales, la literatura habla de dos líneas de pensamiento al momento de solicitar estudios paraclínicos: el realizar todos los estudios posibles con el fin de no perder tiempo, o el de realizar estudios en forma de pasos con el fin de ir descartando diagnósticos. Esto se realiza en centros de Estados Unidos y Europa, al contextualizar esto a nuestro país, muchos de los estudios confirmatorios no se encuentran disponibles en todos los centros. Ante esta realidad, nuestra principal herramienta es la clínica, que nos permite reducir el abanico de posibles diagnósticos diferenciales con el fin de solicitar los estudios paraclínicos que nos lleven a confirmar estos diagnósticos.⁷

Además de los estudios paraclínicos iniciales (biometría hemática, bioquímica sanguínea, uroanálisis y cultivos), las principales herramientas que se describen en la bibliografía y que proponen como principal línea de acción son los estudios de imagen (tomografía de cráneo y/o resonancia magnética de encéfalo), el análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR) y el electroencefalograma (EEG). Estos análisis, nos permiten la evaluación y confirmación de las principales etiologías, tales como vasculares, infecciosas, tóxico-metabólicas y neoplásicas.^{6, 20, 22}

II. Hallazgos en series de casos y cohortes internacionales de centros de tercer nivel en el abordaje de pacientes con demencias rápidamente progresivas.

Diversos centros a nivel mundial han realizado estudios con el fin de definir la prevalencia de los diversos diagnósticos diferenciales en el abordaje de pacientes con DRP. Como se mencionó previamente, a pesar de ser el prototipo de las DRP, la enfermedad priónica no representa la mayor cantidad de estos pacientes en diversas series.^{6,7}

Poco a poco, se ha observado un mayor reconocimiento de enfermedades mediadas por anticuerpos cuyo debut y evolución es similar a las enfermedades priónicas. Es importantes además tener en cuenta la población analizada en los primeros estudios, pues reflejaban la realidad que se vive en Europa y Estados Unidos principalmente.¹²

A nivel mundial se han realizado diversos estudios en el estudio de esta población (ver tabla 2). Dentro de ellos, se realizó en Brasil, publicado en 2017, mostraron un 32.1% de encefalopatías inmunomediadas contra un 12.5% de enfermedades priónicas y un 7.1% de enfermedades no priónicas, siendo estas otras entidades neurodegenerativas (tales como demencia frontotemporal o demencia con cuerpos de Lewy).²³ Si comparamos este estudio con el estudio realizado en Grecia publicado en 2021, muestra una mayor proporción de enfermedades neurodegenerativas no priónicas (38%) con respecto al estudio sudamericano (7.1%), además de mostrar un número similar entre los pacientes con enfermedades priónicas (19%) y encefalopatías autoinmunes (17%).²⁶ Un estudio realizado en India publicados en 2018, mostró un panorama diferente, con un mayor número de pacientes con una etiología infecciosa, incluyendo diagnósticos como encefalitis por herpes virus, meningitis tuberculosa, meningitis criptocócica, neurocisticercosis, panencefalitis subaguda esclerosante, neurosífilis, entre otras.²⁴

Estos resultados nos muestran diversos puntos a considerar, siendo el más obvio que la enfermedad priónica no es la enfermedad más prevalente dentro de las DRP, y que la prevalencia de los diversos diagnósticos diferenciales depende de la zona geográfica y el estado sociodemográfico de la población. Como se puede observar,

una población con mayor proporción de adultos mayores, como la europea, tendrá más prevalencia de enfermedades neurodegenerativas, incluso de aparición temprana. En contraste, sociedades con un grupo grande de población y con climas más tropicales, tendrá mayor prevalencia de enfermedades infecciosas.²⁵

En México existen reportes de casos de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, sin embargo, no existen reportes o series de casos con el fin de estimar la prevalencia de los diversos diagnósticos diferenciales que se engloban dentro de esta entidad clínica.²⁷

2. MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se realizó un estudio descriptivo, transversal, retrospectivo, observacional y de cohorte en el cual se registraron todos los casos hospitalizados bajo el diagnóstico de Demencia rápidamente progresiva atendidos en el servicio de Neurología del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” en el período de enero de 2018 a enero 2023.

Selección y tamaño de la muestra

Se utilizó Muestreo no probabilístico (casos consecutivos).

Para estimar el tamaño de muestra se utilizó los estudios de Studart-Neto A et al, 2017, Anuja P, et al, 2018 (India) y Stamatelos P, 2021 (Atenas, Grecia), los cuales mostraron una incidencia de 3.7%, 24% y 27% respectivamente. Ante estos resultados, se decidió utilizar un número aproximado de 25% como un estimado de los sujetos portadores del fenómeno a estudiar. A partir de este dato se utilizó la fórmula para estimar una proporción que se muestra a continuación:

$$N = \frac{(Z\alpha)^2 (p)(q)}{d^2}$$

Donde:

N= tamaño de la muestra que se requiere

Z α = Error tipo I, nivel de significancia de la muestra de 0.05= 1.96

p= Proporción de sujetos portadores del fenómeno en estudio=0.45

q=1 – p (complementario, sujetos que no tienen la variable en estudio)=0.55

d= Precisión o magnitud del error que estamos dispuestos a aceptar=0.10

Al sustituir los valores de la fórmula con un nivel de confianza del 95% y una precisión del 10%

$$N = \frac{(1.96)^2 (0.25)(0.75)}{0.10^2}$$

El número de pacientes a evaluar será de 72.

Se estima un 10% de pérdida posible de pacientes con base a los criterios de eliminación.

Consideraciones éticas

El protocolo se realiza de acuerdo con las normas éticas, el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y la Declaración de Helsinki promulgada en Finlandia en junio de 1964, y enmendada por la 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, en octubre del 2013. El protocolo fue aprobado por el comité de ética en investigación del hospital.

El protocolo fue concebido de acuerdo con las normas éticas, el Reglamento de la Ley General de Salud, el cual, en su apartado de investigación en seres humanos en el artículo 17, este estudio se clasifica como tipo I "Investigación sin riesgo" para los sujetos de estudio.

El presente estudio se apega al profesionalismo y ética médica; dentro del marco legal que establece el IMSS, y lo dispuesto en la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud incluyendo la información referente a los comités de ética internos en las Instituciones de Salud (artículos 100, 103 y 105), Norma Oficial Mexicana NOM012-SSA3-2012^{28, 29, 30}.

Selección y descripción de pacientes

Se incluyeron todos los pacientes en base a los criterios de inclusión, que se refiere a todos los pacientes que presentaron deterioro cognitivo de 1 año de evolución no explicado por alteraciones metabólicas, sepsis, así como sin antecedente de enfermedad psiquiátrica o neurodegenerativa. Se cuenta con un total de pacientes de 80 en el periodo de enero del 2018 a enero del 2023.

Se consideraron criterios de inclusión: Pacientes hombres y mujeres mayores de 18 años quienes cumplieron características clínicas para recibir el diagnóstico de demencia rápidamente progresiva, descrito como deterioro cognitivo menor a 1 año. Pacientes atendidos en el servicio de Neurología del Hospital de Especialidades "Antonio Fraga Mouret". Paciente con expediente clínico completo. Se excluyeron

pacientes con diagnóstico previo de enfermedad neurodegenerativa o enfermedad psiquiátrica, y se eliminaron quienes cumplieron diagnóstico clínico de Delirium según el DSM-V y pacientes con alteraciones del estado mental secundarios a sepsis o alteraciones metabólicas.

Se registraron datos demográficos como edad y género, así como datos integrados al padecimiento, incluyendo tiempo de inicio de los síntomas, síntoma principal y síntoma del comportamiento principal. Asimismo, se documentaron los resultados de la evaluación cognitiva de Montreal (MoCA) y la clasificación clínica de demencias (CDR), así como los datos más importantes de la exploración neurológica. Se documentaron los paraclínicos de relevancia, incluyendo pruebas serológicas, en líquido cefalorraquídeo, así como estudios de imagen y electroencefalograma.

Se clasificaron los pacientes en base al protocolo VITAMINS, se registró el diagnóstico otorgado a su egreso tras el análisis del respectivo caso, y se agrupó dentro de los siguientes: 1) demencias secundarias, 2) demencias por priones, y 3) demencias neurodegenerativas no por priones. Se estimó la sobrevivencia bajo los siguientes rubros: muerte durante hospitalización, menor a 6 meses, de 6 a 12 meses y mayor a 12 meses.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis estadístico descriptivo mediante medidas de tendencia central con respecto a los datos obtenidos para analizar los principales factores epidemiológicos, características clínicas y de gabinete en pacientes los analizados con diagnóstico de demencia rápidamente progresiva. Se utilizó el programa IBM SPSS 23 para Windows.

3. RESULTADOS

Se realizó un registro de 80 pacientes desde enero del 2018 a enero del 2023, bajo el diagnóstico de demencias rápidamente progresivas.

De las características demográficas en la población estudiada encontramos una ligera diferencia con un 55% (n=44) de hombres contra un 45% (n=36) de mujeres. Una edad media de 47 años, desviación estándar de 18.75 años, con una mínima de 18 años y una máxima de 85 años.

En cuanto a las características clínicas observadas en los pacientes, encontramos síntomas del comportamiento en un 30% (n=24), alteraciones en la memoria en un 26.3% (n=21), alteraciones del lenguaje en un 26.3% (n=21), desorientación espacial en un 15% (n=12) y finalmente, disfunción ejecutiva en un 2.5% (n=2). En aquellos pacientes que mostraron un síntoma de comportamiento inicial, encontramos 21 pacientes sin este síntoma correspondiente al 26.3%, del resto, encontramos cambios de la personalidad como el síntoma más común en un 27.5% (n=22), seguido de agitación psicomotriz en un 25% (n=20), entre los otros menos comunes encontramos apatía y alucinaciones, cada uno con 8.8% (n=7), delirio con un 2.5% (n=2) y síntomas afectivos en un 1.3% (n=1). Los síntomas aparecieron en menos de 3 meses en la mayoría de los pacientes (63.8%).

En la evaluación inicial del paciente con herramientas neuropsicológicas estandarizadas, se realizó la Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA por sus siglas en inglés) en un 43.7% de los pacientes (n=35), mientras que la clasificación clínica de demencia (CDR por sus siglas en inglés) fue determinada posteriormente a todos los pacientes en base a sus síntomas y dependencia funcional, encontrando un CDR leve (CDR=1) en un 52.5% de los pacientes (n=42), un CDR moderado en un 31.3% (n=25) y un CDR severo en un 26% (n=13).

Si bien los síntomas principales son cognitivos, se registraron los principales signos encontrados en la exploración neurológica, encontrando datos de neurona motora superior en un 33.8% (n=27), alteraciones visuales en un 6.3% (n=5), afectación de otros nervios craneales en un 6.3% (n=5), alteraciones extrapiramidales o de la

marcha en un 25% (n=20) y signos cerebelosos en un 7.5% (n=6). Asimismo, otros datos importantes como crisis epilépticas en un 18.8% (n=15) y alteraciones del sueño 43.8% (n=25).

En los estudios paraclínicos de apoyo, se tomaron en cuenta tanto estudios serológicos como imagenológicos, electrofisiológicos y análisis del LCR.

Se realizó estudio de resonancia magnética de encéfalo en un 83.8% de los pacientes (n=67), encontrando en estos pacientes hiperintensidades de sustancia blanca en un 43.8% (n=35), hiperintensidades corticales en un 15% (n=12), hiperintensidades de los núcleos basales en un 10% (n=8), así como restricción a la difusión en un 10% (n=8).

Se determinó también la frecuencia de hallazgos diferentes a los mencionados, ya sea en el estudio de resonancia magnética o encontrados en estudios de tomografía axial computarizada de cráneo. Entre ellos encontramos tumores primarios del SNC en un 5% (n=4), tumores metastásicos en un 2.5% (n=2), lesiones desmielinizantes en un 2.5% (n=2), abscesos en un 1.3% (n=1), atrofia cortical específica en un 6.3% (n=5), atrofia global o cortico-subcortical en un 8.8% (n=7), enfermedad cerebral multiinfarto en un 2.5% (n=2), realce meníngeo en un 1.3% (n=1), hemorragias cerebrales intraparenquimatosas o subaracnoideas en un 2.5% (n=2), infartos lacunares en un 2.5% (n=2), hidrocefalia en un 2.5% (n=2), así como datos sugestivos de neurocisticercosis no activa y hallazgos no patológicos (quiste aracnoideo) en un 1.3% (n=1) respectivamente.

En cuanto al estudio paraclínicos serológico y análisis del LCR, encontramos principal interés en el panel de anticuerpos autoinmunes, encontrando un marcado predominio de anticuerpos anti-NMDA en un 27.5% (n=22), seguido de anticuerpos anti-GAD65 en un 8.8% (n=7) y anticuerpos anti-GABA y anti-AMPA, así como anticuerpos no-anti-NMDA en un 1.3% (n=1) cada uno. No se realizó determinación de anticuerpos antineuronales en un 53.8% (n=43), y se desconoce el resultado de dicha determinación en un 6.3% (n=5). Se realizó determinación de función tiroidea encontrando pacientes con función normal en la mayoría 68.8%, solo encontrando hipotiroidismo clínico en un 2.5% (n=2), hipertiroidismo clínico en un 1.3% (n=1) e

hipotiroidismo subclínico en un 1.3% (n=1); interesantemente, se encontró eutiroideo enfermo en un 5% (n=4).

Se realizó determinación de panel viral, solo en un 12.5% (n=10) no fue solicitado. Se encontró no reactivo en la mayoría (77.5%), encontrando 7 pacientes reactivos a VIH (8.8%) y uno reactivo a VHC (1.3%).

El panel reumatológico no fue solicitado en un 21.3% (n=17). Se encontró la mayoría sin alteraciones, con rangos dentro de los límites normales en un 76.3% (n=61), encontrando solo ANAs positivos en un paciente y anticuerpos anticardiolipina en otro. Dentro de la determinación de metales pesados y niveles de vitaminas séricas no se encontró relación con etiología en este grupo de pacientes.

En el análisis de LCR, encontramos que la punción lumbar no fue realizada en un 11.3% (n=9), encontrando un líquido cefalorraquídeo de características normales en un 61.3% (n=49). Líquido de características infecciosas en un 2.5% (n=2) y de características inflamatorias en un 20% (n=16). Hallazgos inespecíficos, como hiperglucorraquia, se encontró en un 5% (n=4). Solo se realizó determinación de otras pruebas como Film Array, bandas oligoclonales en un grupo muy pequeño de pacientes (3 o menos).

En cuanto al estudios neurofisiológicos como EEG, encontramos un desfase entre la realización y el reporte en las notas clínicas. En base a las notas clínicas, se realizaron EEG en un 41.3% (n=33) de los pacientes, encontrando enlentecimiento difuso en un 8.8% (n=7), actividad periódica en un 6.3% (n=5), ondas trifásicas en un 2.5% (n=2) y descargas epileptiformes en un 5% (n=4), no reportándose delta brush o pacientes en estatus epiléptico no convulsivo en este grupo de pacientes.

Tras el análisis del caso y con el apoyo de los estudios paraclínicos, se encontraron los siguientes resultados respecto a los diagnósticos etiológicos.

En base al protocolo VITAMINS, se encontró un 8.8% de etiología vascular (n=8), 13.8% infecciosa (n=11), 2.5% tóxico-metabólica (n=2), 46.3% autoinmune-inflamatoria (n=37), 6.3% metastásico-neoplásico (n=5), 17.5% neurodegenerativo (n=14), 2.5% sistémico (n=2) y 2.5% no especificado (n=2). Se realizó una clasificación en 3 grupos, en lo cual se encontró que un 80% correspondía a demencias secundarias (la mayoría reversibles), un 11.3% a demencias neurodegenerativas no

priónicas, un 6.3% a demencias priónicas, y finalmente 2 pacientes no fueron clasificados (2.5%). El análisis por diagnósticos encontró lo siguiente: infarto o hemorragia en un 3.8% (n=3), vasculitis del SNC (primaria o sistémica) en un 1.3% (n=1), encefalitis/meningitis bacteriana o viral en un 3.8% (n=3), leucoencefalopatía multifocal progresiva en un 3.8% (n=3), deterioro neurológico asociado a VIH (incluyendo HAND) en un 5% (n=4), enfermedades hereditarias en un 2.5% (n=2), encefalitis autoinmune en un 43.8% (n=35), esclerosis múltiple en un 1.3% (n=1), NMOSD o MOGAD en un 1.3% (n=1), metástasis al SNC en un 1.3% (n=1), tumores primarios del SNC en un 2.5% (n=2), linfoma (primario, sistémico o intravascular) en un 1.3% (n=1), enfermedades por priones en un 6.3% (n=5), enfermedad de Alzheimer en un 1.3% (n=1), degeneración lobar frontotemporal en un 1.3% (n=1), enfermedad con cuerpos de Lewy en un 1.3% (n=1), deterioro secundario a hidrocefalia en un 2.5% (n=2), demencia vascular en un 2.5% (n=2), absceso cerebral en un 1.3% (n=1) y demencias NOS (no otherwise specified) en un 12.5% (n=10). En este grupo en específico, son pacientes en quienes no se concluyó en un diagnóstico definitivo, encontrándose con sospecha de encefalitis autoinmune (3), enfermedad de Alzheimer (2), degeneración lobar frontotemporal (1), enfermedad por cuerpos de Lewy (1), demencia vascular (2), parkinsonismo secundario (1).

Finalmente, respecto al manejo de los pacientes, se estimó el manejo inicial como a continuación se especifica: el 28.8% recibió manejo con esteroide sistémico (n=23), principalmente metilprednisolona, el 12.5% recibió manejo con aciclovir IV (n=10), el 7.5% recibió manejo antibiótico (n=6), el 6.3% recibió manejo anti isquémico con ASA y/o clopidogrel + atorvastatina (n=5), el 6.3% recibió de manera inicial manejo con inmunoglobulina humana IV (n=5), el 3.8% recibió manejo con ciclofosfamida (n=3), se encontró además manejo en un 1.3% (n=1) con acenocumarina, dexametasona, valganciclovir, antirretrovirales, cada uno. El 20% (n=16) recibió manejo no específico, como antiepilépticos, analgésicos, antipsicóticos, antiparkinsonianos, entre otros. Se encontró un paciente con manejo paliativo (paciente con linfoma del SNC avanzado). En cuanto a tratamientos de alto costo, se encontró que el 26.2% (n=21) recibió inmunoglobulina humana durante su hospitalización, seguido de 7.5% (n=6) manejo con rituximab y 5% (n=4) plasmaféresis.

En el análisis comparativo, encontramos que los pacientes con demencias neurodegenerativas no priónicas fueron los que tuvieron una larga evolución de síntomas antes de su atención médica, encontrando contra aquellos que tuvieron un tiempo de evolución corto (síntomas a menos de 3 meses: demencia reversibles 68.75% (n=44), demencia priónica 60% (n=3) y demencias neurodegenerativas no priónicas 33% (n=3)).

En cuanto al síntoma de presentación, encontramos que, en el grupo de demencias secundarias, el síntoma principal fue del comportamiento 34.3%, seguido de memoria en un 25% y del lenguaje en un 21.8%. Mientras tanto, en el grupo de demencias priónicas el síntoma principal era alteración del lenguaje en un 80% y desorientación espacial en un 20%. Finalmente, en el grupo de demencias neurodegenerativas no priónicas, el síntoma principal fue de memoria en un 45%, seguido de alteraciones del comportamiento 23% y alteraciones del lenguaje en un 22%.

Encontramos que aquellas demencias secundarias la búsqueda de atención médica se da cuando los síntomas tienen menos de 3 meses de evolución, por ser síntomas más discapacitantes y de una índole neuropsiquiátrica más notoria. Asimismo, encontramos cifras de MoCA más bajas en los pacientes con demencias secundarias, especialmente de índole autoinmune, y en las demencias por priones.

En cuanto al pronóstico, fue determinada la sobrevida en base al diagnóstico etiológico. Dentro del grupo de demencias secundarias 7.8% (n=5) falleció durante la hospitalización, y el 81.25% (n=52) se encontraba vivo tras 1 año del diagnóstico. En el grupo de demencias priónicas el 20% (n=1) falleció durante la hospitalización, mientras el 80% (n=4) falleció antes del año de diagnóstico. Finalmente, el grupo de demencias neurodegenerativas no priónicas no hubo fallecimientos durante la hospitalización, el 33.3% (n=3) falleció antes del año y el 55.5% (n=5) se encontraba vivo después del año de diagnóstico. Dentro de este grupo, hay un paciente que se perdió en el seguimiento desconociéndose sobrevida.

4. DISCUSIÓN

En este estudio se registraron todos los pacientes quienes cumplieran la definición de demencia rápidamente progresiva desde enero del 2018 a enero del 2023, buscando determinar los principales diagnósticos diferenciales.

Con el fin de clasificar a los pacientes con respecto a etiología y diferenciar aquellos con tratamientos establecidos que les confería posible reversibilidad, se utilizó el sistema descrito por Anuja P et al, 2018, clasificándolos en demencias secundarias (potencialmente reversibles), demencias por priones y demencias neurodegenerativas no priónicas.²⁴

Encontramos que la mayoría de los pacientes pertenecían al grupo 1 designados como demencias secundarias, las cuales son potencialmente reversibles, en un 80%. En este subgrupo, encontramos patologías autoinmunes-inflamatorias como la principal etiología en un 46.3%, la cual incluye principalmente encefalitis autoinmune en un 43.8%, esclerosis múltiple en un 1.3%, NMOSD en un 1.3%, vasculitis del SNC (primaria o sistémica) en un 1.3%. En segundo lugar, dentro de este grupo, encontramos los procesos infecciosos con un 13.8%, dentro de este subgrupo encontramos principalmente encefalitis/meningitis bacterianas o virales con un 3.8%, leucoencefalopatía multifocal progresiva con un 3.8%, deterioro neurológico asociado a VIH con un 5% y absceso cerebral con un 1.3%.¹⁸ Dentro de este grupo encontramos también las causas vasculares con un 8.8%, tóxico-metabólicas en un 2.5%, sistémico/estructural en un 2.5% y metastásico/neoplásico en un 6.3%.^{6,16,18}

Los otros dos grupos lo componen las causas priónicas (grupo 2) y las causas neurodegenerativas no priónicas (grupo 3). Estos dos son englobados en el protocolo VITAMINS en el grupo neurodegenerativo que conformó el 17.5% de nuestros pacientes. En el análisis individual, encontramos las causas priónicas con un porcentaje bajo del 6.3%, mientras las enfermedades degenerativas no priónicas conformaban el 4%. A diferencia de poblaciones europeas, como demostrado por Stamatelos et al, 2021, nuestra población reportó una baja incidencia en enfermedades degenerativas rápidamente progresivas o enfermedad priónica.²⁶ Encontramos además un subgrupo de demencias no clasificadas a su egreso, categorizadas como demencias NOS (not otherwise specified) que conformó el

12.5%, y de los cuales el 5.2% probablemente se clasificarían como demencias neurodegenerativas no priónicas.^{3, 31, 32}

En el grupo de demencias secundarias, el síntoma principal de debut fue alteraciones del comportamiento con un 34.3%, dentro de los cuales cambios de la personalidad y agitación psicomotriz fueron los principales.¹⁷ En el grupo de demencias priónicas, el principal síntoma fue alteraciones del lenguaje en un 80%, mientras que en las demencias neurodegenerativas no priónicas fue alteraciones de la memoria en un 45%. Esta información puede ayudarnos a discernir, desde el interrogatorio inicial del paciente, y bajo las características epidemiológicas de cada uno, que etiología sospechar en base al síntoma inicial.^{7, 31}

En cuanto al estudio imagenológico y neurofisiológico, ambos son herramientas útiles en el abordaje, precisando el determinar si la etiología es estructural o no, y si existen datos de apoyo a las diferentes etiologías estudiadas.^{20, 21} En el análisis de datos, la relevancia de los estudios de resonancia magnética fue de apoyo para determinar dichas aseveraciones. Los avances en imagenología diagnóstico permiten día con día tener mejores herramientas para el análisis de la neuroimagen, incluyendo en la actualidad estudios de difusión (DWI, ADC), espectroscopia, tractografía, entre otros²¹. En cuanto a los estudios de EEG, si bien los hallazgos no son específicos, su importancia radica en su fácil adquisición y correlación con el estado de consciencia del paciente, así como su correlación con alteraciones metabólicas/estructurales en el contexto adecuado. En nuestro análisis encontramos limitado reporte en las notas médicas, por lo que es un área de oportunidad el sistematizar el análisis de dichos estudios con el fin de mejorar la correlación clínica-neurofisiológica. Se requiere más estudio en esta área, así como mejorar la dinámica dentro del servicio de neurología y, en la medida lo posible, crear un servicio de neurofisiología propio.³¹

En el contexto de los estudios serológicos, se hace énfasis en los estudios de anticuerpos antineuronales, dado que nuestros resultados apuntan a una gran proporción de pacientes dentro del rubro autoinmune-inflamatorio.²² Bajo este precepto, encontramos una proporción en quienes no se determinaron los anticuerpos, y esto puede deberse a dos factores: 1) el paciente no mostraba clínica sugestiva de

un proceso encefalítico que ameritara la determinación de los anticuerpos, o 2) no se contaba con el recurso para su determinación. Esta determinación no se lleva a cabo en nuestra unidad, siendo apoyados por el laboratorio de investigación en el CMN Siglo XXI o laboratorios externos. Como demostrado en países en desarrollo como el nuestro (Anuja et al, 2018, y Studart Neto, A et al, 2017), la dificultad para la disposición de dichos estudios constituye un problema en el abordaje diagnóstico.^{23, 34} Dado que un porcentaje amplio de nuestros pacientes (27.5%) fueron positivos a anti-NMDA, el área de oportunidad sería contar con la determinación de estos anticuerpos en nuestra unidad, que permita discernir entre los pacientes con procesos encefalíticos de sospecha autoinmune y clasificarlos como anti-NMDA o no-antiNMDA. En este subgrupo pequeño y en base a los antecedentes, cuadro clínico y comorbilidades, se solicitarían anticuerpos específicos, mejorando la atención y la utilización del recurso.
31, 32

En términos de sobrevida, observamos que aquellos pacientes quienes fueron clasificados en demencias priónicas tuvieron un desenlace fatal en menos de un año, concordante con la estadística mundial. Sin embargo, las herramientas con las que se cuenta para su abordaje se limitan a la experiencia clínica, la resonancia magnética y el estudio de EEG, resultados que muchas veces no son específicos. Ante ello, es importante el conocer las características clínicas de presentación, los hallazgos de la exploración neurológica y su prevalencia, para que la sospecha clínica sea mejor fundamentada, y en el caso de este selecto grupo de pacientes, se puedan subrogar o solicitar de forma externa, paraclínicos tales como la proteína 14-3-3 o el *real-time quaking-induced conversion* (RT-QuIC).³²

La información obtenida en este estudio tiene la función de servir de base para la realización de posteriores estudios enfocados a cada una de las entidades descritas, generar protocolos clínicos que permitan desarrollar algoritmos de atención más precisos y, también, generar ensayos clínicos para obtener una mejor atención a nuestros pacientes.

5. CONCLUSIONES

Se determinó que los principales diagnósticos etiológicos en la población mexicana atendida en el Centro Médico Nacional La Raza corresponde en un 46.3% a procesos autoinmunes-inflamatorios, seguidos de un 13.8% de procesos infecciosos, finalmente dejando a los procesos neurodegenerativos en un 17.5%, de los cuales el 6.3% corresponden a procesos de alta sospecha de enfermedad por priones, y los procesos neurodegenerativos no priónicos en un 6.3% pudiendo llegar a un 12%.

En términos de sobrevida, se encontró que los pacientes con procesos autoinmunes-inflamatorios e infecciosos, que pertenecen al grupo 1 (demencias secundarias potencialmente reversibles) mostraban una sobrevida a un año en un 81.25%, mientras que los pacientes en el grupo 3 (demencias neurodegenerativas no priónicas), mostraban una sobrevida a más de un año en un 55%; finalmente aquellos del grupo de demencias priónicas tenían una mortalidad alta antes del año de diagnóstico, falleciendo un 20% durante la hospitalización y el 80% antes del año.

Este estudio enfatiza la importancia de conocer la epidemiología de las demencias rápidamente progresivas, con el fin de generar familiarización con las principales etiologías y generar algoritmos de atención más precisos, así como generar políticas públicas y administración de recursos que permitan tener al alcance las herramientas paraclínicas tanto imagenológicas, neurofisiológicas y análisis bioquímicos.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Geschwind MD. Rapidly progressive dementia: prion diseases and other rapid dementias. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2010 Apr;16(2):31-56. DOI: 10.1212/01.CON.0000368211.79211.4c.
2. Paterson RW, Takada LT, Geschwind MD. Diagnosis and treatment of rapidly progressive dementias. *Neurol Clin Pract*. 2012 Sep;2(3):187-200. DOI: 10.1212/CPJ.0b013e31826b2ae8.
3. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011 May;7(3):263-9. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.03.005.
4. Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*. 1993 Feb;43(2):250-60. DOI: 10.1212/wnl.43.2.250.
5. Rascofsky K, Hodges JR, Knopman D, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*. 2011 Sep;134(9):2456-77. DOI: 10.1093/brain/awr179.
6. Hermann P, Zerr I. Rapidly progressive dementias - aetiologies, diagnosis and management. *Nat Rev Neurol*. 2022 Jun;18(6):363-76. DOI: 10.1038/s41582-022-00659-0.
7. Zerr I, Hermann P. Diagnostic challenges in rapidly progressive dementia. *Expert Rev Neurother*. 2018 Oct;18(10):761-72. DOI: 10.1080/14737175.2018.1519397.
8. Sachdev PS, Blacker D, Blazer DG, et al. Classifying neurocognitive disorders: the DSM-5 approach. *Nat Rev Neurol*. 2014 Nov;10(11):634-42. DOI: 10.1038/nrneurol.2014.181.
9. Rossor MN, Fox NC, Mummery CJ, et al. The diagnosis of young-onset dementia. *Lancet Neurol*. 2010 Aug;9(8):793-806. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70159-9.
10. Edlow JA, Rabinstein A, Traub SJ, et al. Diagnosis of reversible causes of coma. *Lancet*. 2014 Dec 6;384(9959):2064-76. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62184-4.
11. Day GS. Rapidly Progressive Dementia. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2022 Jun 1;28(3):901-36. DOI: 10.1212/CON.0000000000001089.

12. Day GS, Tang-Wai DF. When dementia progresses quickly: a practical approach to the diagnosis and management of rapidly progressive dementia. *Neurodegener Dis Manag.* 2014;4(1):41-56. DOI: 10.2217/nmt.13.75.
13. Appleby BS, Appleby KK, Crain BJ, et al. Characteristics of established and proposed sporadic Creutzfeldt-Jakob disease variants. *Arch Neurol.* 2009 Feb;66(2):208-15. DOI: 10.1001/archneurol.2008.533.
14. Uttley L, Carroll C, Wong R, et al. Creutzfeldt-Jakob disease: a systematic review of global incidence, prevalence, infectivity, and incubation. *Lancet Infect Dis.* 2020 Jan;20(1):e2-10. DOI: 10.1016/S1473-3099(19)30615-2.
15. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol.* 2016 Apr;15(4):391-404. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00401-9.
16. Wesley SF, Ferguson D. Autoimmune Encephalitides and Rapidly Progressive Dementias. *Semin Neurol.* 2019 Apr;39(2):283-92. DOI: 10.1055/s-0039-1678583.
17. Bastiaansen AEM, van Steenhoven RW, de Bruijn MAAM, et al. Autoimmune Encephalitis Resembling Dementia Syndromes. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021 Aug 2;8(5):1-11. DOI: 10.1212/NXI.0000000000001039.
18. McGinnis SM. Infectious causes of rapidly progressive dementia. *Semin Neurol.* 2011 Jul;31(3):266-85. DOI: 10.1055/s-0031-1287657.
19. Mead S, Rudge P. CJD mimics and chameleons. *Pract Neurol.* 2017 Apr;17(2):113-21. DOI: 10.1136/practneurol-2016-001571.
20. Harper L, Barkhof F, Scheltens P, et al. An algorithmic approach to structural imaging in dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014 Jun;85(6):692-8. DOI: 10.1136/jnnp-2013-306285.
21. Rittman T. Neurological update: neuroimaging in dementia. *J Neurol.* 2020 Nov;267(11):3429-35. DOI: 10.1007/s00415-020-10040-0.
22. Kuchenbecker LA, Tipton PW, Martens Y, et al. Diagnostic Utility of Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Patients with Rapidly Progressive Dementia. *Ann Neurol.* 2023 Oct 2;0(0):1-15. DOI: 10.1002/ana.26822.
23. Studart Neto A, Soares Neto HR, Simabukuro MM, et al. Rapidly Progressive Dementia: Prevalence and Causes in a Neurologic Unit of a Tertiary Hospital in Brazil. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2017 Jul-Sep;31(3):239-43. DOI: 10.1097/WAD.0000000000000170.

24. Anuja P, Venugopalan V, Darakhshan N, et al. Rapidly progressive dementia: An eight year (2008-2016) retrospective study. PLoS One. 2018 Jan 18;13(1):1-13. DOI: 10.1371/journal.pone.0189832.
25. Day GS, Musiek ES, Morris JC. Rapidly Progressive Dementia in the Outpatient Clinic: More Than Prions. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2018 Oct-Dec;32(4):291-7. DOI: 10.1097/WAD.0000000000000276.
26. Stamatelos P, Kontokostas K, Liantinioti C, et al. Evolving Causes of Rapidly Progressive Dementia: A 5-Year Comparative Study. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2021 Oct-Dec 01;35(4):315-20. DOI: 10.1097/WAD.0000000000000472.
27. Guevara Valmaña OI, Venzor Castellanos JP, Martínez Jiménez A. Demencia rápidamente progresiva, sobre el reporte de un caso de Creutzfeldt-Jakob. Rev Fac Med. 2020 Dic; 63(6):31-7. DOI:10.22201/fm.24484865e.2020.63.6.04.
28. Ley General de Salud. Nueva ley publicada en el Diario Oficial de la Federación el 07 de febrero de 1984.Última reforma publicada DOF 16-05-2022 [Internet]. [México]; Cámara de Diputados del H. Congreso de la Unión. [citado 2023 Dic 06]. Disponible en: http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf_mov/Ley_General_de_Salud.pdf
29. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Nuevo reglamento publicado en el Diario Oficial de la Federación el 06 de enero de 1987, última reforma publicada DOF 02-04-2014 [Internet]. [México]; [Citado 2023 Dic 06] Disponible en: http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/regley/Reg_LGS_MIS.pdf
30. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos [Internet]. México; 2009 Nov 05 [Citado 2023 Dic 06].Disponible en: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5284148&fecha=04/01/2013#:~:text=NORMA%20Oficial%20Mexicana%20NOM%2D012,la%20salud%20en%20seres%20humanos.
31. Acosta JN, Ricciardi ME, Alessandro L, Carnevale M, et al. Diagnosis of Rapidly Progressive Dementia in a Referral Center in Argentina. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2020 Jan-Mar; 34(1):54-58. DOI: 10.1097/WAD.0000000000000337.
32. Mahajan S, Appleby BS. Comprehensive and Methodical: Diagnostic and Management Approaches to Rapidly Progressive Dementia. Curr Treat Options Neurol. 2017 Sep 30;19(11):40. DOI: 10.1007/s11940-017-0474-1.

7. ANEXOS.

Tabla 1. Causas de demencias rápidamente progresivas organizadas por etiología usando la nemotecnia VITAMINS
Vascular
<p>Infarto o hemorragia (lesión única estratégica o multifocal)</p> <p>Hematoma subdural</p> <p>Trombosis venosa cerebral</p> <p>Vasculitis del sistema nervioso central (primaria o sistémica)</p> <p>Angiopatía amiloide cerebral</p> <p>Síndrome de encefalopatía posterior reversible</p> <p>Vasculopatía retinococleocerebral (síndrome de Susac)</p> <p>Hereditarias (CADASIL, MELAS, entre otras)</p>
Infecioso
<p>Encefalitis/meningitis bacteriana o viral</p> <p>Encefalitis/meningitis fúngica</p> <p>Panencefalitis subaguda esclerosante (SSPE por sus siglas en inglés)</p> <p>Deterioro neurológico asociado a virus de inmunodeficiencia humana (VIH) (HAND)</p>
Tóxico-metabólico
<p>Alteraciones electrolíticas</p> <p>Encefalopatía hepática</p> <p>Falla renal</p> <p>Disfunción tiroidea/paratiroidea</p> <p>Deficiencias nutricionales o vitamínicas (B1, B12, B3, folatos)</p> <p>Hereditarias (Enfermedad de Wilson, porfiria)</p> <p>Ambiental (metales pesados como plomo, mercurio o arsénico, u otros como tolueno)</p>
Autoinmune/inflamatorio
<p>Encefalitis autoinmune (con anticuerpos contra antígenos de superficie neuronal (antiNMDA), o con anticuerpos contra antígenos intra neuronales o citoplasmáticos (antiHu), o seronegativos.</p> <p>Encefalopatía respondedora a esteroides asociada a tiroiditis autoinmune (SREAT por sus siglas en inglés, antes encefalitis de Hashimoto)</p> <p>Esclerosis múltiple (incluyendo variantes atípicas: p. ej. Esclerosis múltiple tumefacta)</p> <p>Síndrome contra glicoproteína anti-mielina de oligodendrocito (MOG por sus siglas en inglés)</p> <p>Encefalomielitis desmielinizante aguda (ADEM por sus siglas en inglés)</p> <p>Enfermedades inflamatorias sistémicas (neurolupus, síndrome de Sjögren, enfermedad de Behçet)</p> <p>Enfermedades granulomatosas (p. ej., sarcoidosis)</p> <p>Angiopatía amiloide cerebral con inflamación relacionada</p> <p>Inducida por medicamentos (p. ej. Inhibidores de checkpoint)</p>

Metástasis/neoplásico
<p>Metástasis al sistema nervioso central (comúnmente pulmón, mama, riñón, tiroides, melanoma)</p> <p>Tumores primarios del SNC (Glioma, oligodendroglioma, gliomatosis cerebri)</p> <p>Linfoma (primario, sistémico, intravascular)</p> <p>Carcinomatosis leptomenígea o linfomatosis</p> <p>Encefalitis paraneoplásica</p>
Iatrogénico
<p>Sobre uso de medicamentos/polifarmacia</p> <p>Toxicidad de medicamentos</p> <p>Efectos indirectos de medicamentos</p> <p>Traumatismo craneoencefálico</p> <p>Mielinólisis pontina</p> <p>Leucoencefalopatía inducida por radiación</p> <p>Abuso de sustancias</p>
Neurodegenerativo
<p>Enfermedades por priones</p> <p>Enfermedad de Alzheimer</p> <p>Degeneración lobar frontotemporal</p> <p>Enfermedad por cuerpos de Lewy</p> <p>Enfermedad de Huntington</p>
Sistémico/convulsivo/estructural
<p>Estatus epiléptico no convulsivo</p> <p>Hipoxia/hipercapnia</p> <p>Hidrocefalia (normal o alta presión)</p>
<p>Obtenido de Gregory D (2022) Rapidly Progressive Dementia. CONTINUUM (Minneapolis, Minn); 28 (3, DEMENTIA): 901-936.</p>

Tabla 2. Estudios de prevalencia a nivel mundial

Autor, año	Objetivo del estudio	Población	Variables incluidas	Resultados	Conclusiones
Stuart-Neto A et al, 2017	Prevalencia y causas de DRP, identificar causas reversibles	61 pacientes	Sexo, mediana de edad, tiempo de inicio de los síntomas, MMSS inicial, síntomas iniciales, síntomas del comportamiento iniciales, neuroimagen, LCR, EEG	Enfermedad priónica (12.5%), enfermedad neurodegenerativa no priónica (7.1%), encefalopatías inmuno-mediadas (32.1%), otras enfermedades inmunomediadas (17.9%), enfermedad infecciosa (19.6%), otros (10.7%)	Mayor prevalencia de encefalopatías inmunomediadas, con buena respuesta a manejo inmunosupresor y mejor pronóstico.
Anuja P, et al, 2018 (India)	Prevalencia y causas de DRP	187 pacientes	Edad, sexo, días de inicio de los síntomas, duración de los síntomas, dominio cognitivo involucrado, puntaje de MMSE, análisis de LCR, estudios de imagen, paraclínicos especiales	Demencias secundarias reversibles (126), demencias por priones (14), demencias vasculares y neurodegenerativas no priónicas (47)	Encontraron mayor número de etiologías secundarias tratables, principalmente infecciosas.

Stamatelos P, 2021 (Atenas, Grecia)	Estimación de frecuencia relativa y entidades causales	47 pacientes	Edad, sexo, tiempo de inicio de los síntomas, puntaje de MMSE, historial médico, historial familiar, estudios paraclínicos	Enfermedades neurodegenerativas (38%), enfermedad no neurodegenerativa (62%) entre ellas, enfermedad por priones (19%), encefalitis autoinmune (17%), demencia vascular (13%), otras causas (13%).	Mayor número de enfermedades neurodegenerativas en su muestra.
-------------------------------------	--	--------------	--	--	--

Instrumento de recolección de datos				
Demencias rápidamente progresivas				
Nombre				Edad
Género		NSS		
Tiempo de inicio de los síntomas				
		semanas		meses
Síntoma inicial	() Del comportamiento		() Memoria	
	() Disfunción ejecutiva		() Lenguaje	
	() Desorientación espacial			
Síntomas del comportamiento inicial	() Agitación psicomotriz		() Apatía	
	() Cambios de personalidad		() Afecto	
	() Alucinaciones		() Delirio	
Evaluación cognitiva	MoCA: _____ puntos		CDR: _____	
Exploración neurológica	Datos neurona motora superior ()		Datos neurona motora inferior ()	
	Alteraciones visuales ()		Afección otros nervios craneales ()	
	Signos extrapiramidales o de la marcha ()			
	Signos cerebelosos ()			
	Crisis epilépticas ()			
	Alteraciones del sueño ()			
Hallazgos en estudios de resonancia magnética	Hiperintensidad en T2 en sustancia blanca ()			
	Hiperintensidad en T2 a nivel cortical ()			
	Hiperintensidad en T2 en núcleos basales ()			
	Restricción a la difusión (DWI/ADC) ()			
	Otros hallazgos ()			
Resultados de análisis de LCR	Inflamatorio (proteínas >45mg/dL) ()			
	Infeccioso (células > 5cels/mm3) ()			
	Otros (presencia de anticuerpos o marcadores) ()			
Características en EEG	Enlentecimiento difuso ()		Actividad periódica ()	
	Ondas trifásicas ()		Delta brush ()	
	Descargas epileptiformes ()		Estatus epiléptico no convulsivo ()	
Diagnóstico final	Grupo 1	Causas metabólicas ()		Inmunomediadas o inflamatorias ()
		Infecciosas ()		Neoplásicas o metastásicas ()
		Psiquiátricas ()		Desmielinizantes ()
		Vasculitis ()		Otras ()
	Grupo 2	()		Grupo 3 ()

Ilustración 1 Gráfica de diagnósticos etiológicos

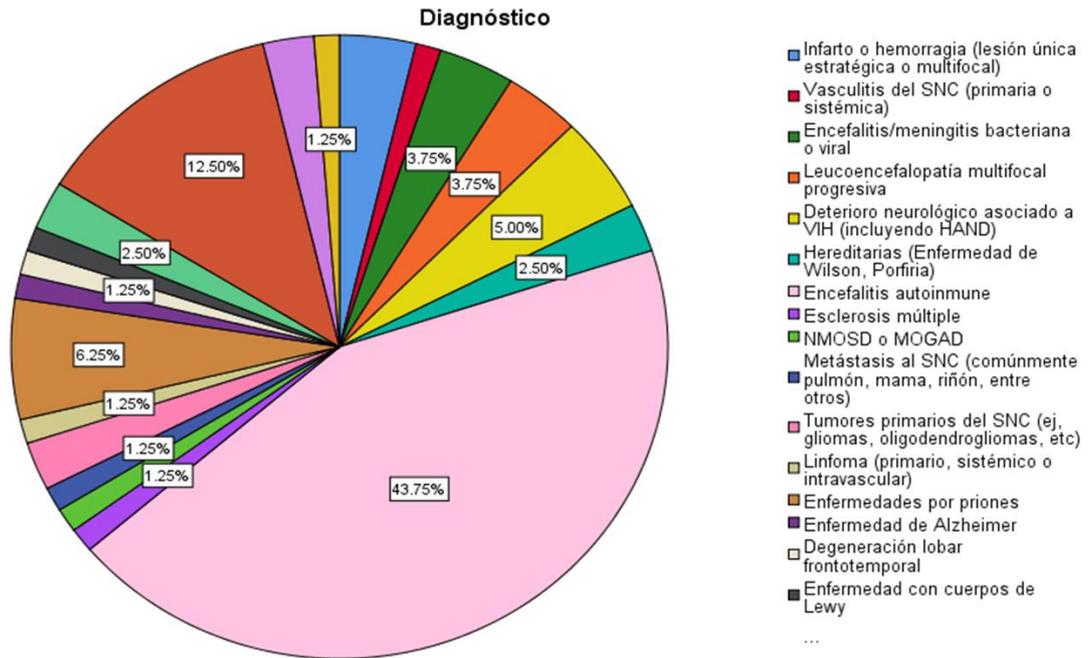


Tabla cruzada Grupo*Tiempo de inicio de los síntomas

Recuento		Tiempo de inicio de los síntomas			Total
		< 3 meses	3-6 meses	> 6 meses	
Grupo	Demencia reversible (secundaria)	44	10	10	64
	Demencia priónica	3	2	0	5
	Demencia neurodegenerativa no priónica	3	2	4	9
	No especificado	1	1	0	2
Total		51	15	14	80

Tabla cruzada Grupo*Síntoma inicial

Recuento		Síntoma inicial					Total
		Del comportamiento	Memoria	Disfunción ejecutiva	Lenguaje	Desorientación espacial	
Grupo	Demencia reversible (secundaria)	22	16	2	14	10	64
	Demencia priónica	0	0	0	4	1	5
	Demencia neurodegenerativa no priónica	2	4	0	2	1	9
	No especificado	0	1	0	1	0	2
Total		24	21	2	21	12	80

Tabla cruzada Grupo*MoCA										
Recuento		MoCA							Total	
		30/30	>26/30	20-24/30	15-19/30	10-14/30	<10/30	No realizado		
Grupo	Demencia reversible (secundaria)	2	3	4	10	3	5	37	64	
	Demencia priónica	0	0	0	0	0	1	4	5	
	Demencia neurodegenerativa no priónica	0	0	0	0	3	4	2	9	
	No especificado	0	0	0	0	0	0	2	2	
Total		2	3	4	10	6	10	45	80	

Tabla cruzada Grupo*Sobrevida										
Recuento		Sobrevida					Total			
		Fallecimiento durante hospitalización	<6 meses	6-12 meses	>12 meses	Se desconoce				
Grupo	Demencia reversible (secundaria)	5	2	5	52	0	64			
	Demencia priónica	1	1	3	0	0	5			
	Demencia neurodegenerativa no priónica	0	1	2	5	1	9			
	No especificado	1	0	0	1	0	2			
Total		7	4	10	58	1	80			