

RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DEL DETERIORO COGNITIVO.

Sociedad Andaluza de Neurología.

2019

**Félix Viñuela Fernández
(Editor)**



Editor: Félix Viñuela Fernández

Entidad Editora: Fundación Sociedad Andaluza de Neurología

Editorial: Imprenta y Papelería Rojo, S.L.

Calle Rastrillo, 8, 41020 Sevilla. 2019

ISBN: 978-84-09-11869-4

© Grupo Trabajo Deterioro Cognitivo. Sociedad Andaluza de Neurología

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida ni transmitida en ninguna forma o medio, incluyendo las fotocopias o cualquier sistema de recuperación de almacenamiento de información, sin la autorización por escrito del titular de los derechos.

RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DEL DETERIORO COGNITIVO.

Sociedad Andaluza de Neurología.

2019

**Félix Viñuela Fernández
(Editor)**

ÍNDICE

Prefacio	9
Autores	11
CAPÍTULO 1	15
DETERIORO COGNITIVO: UNA APROXIMACIÓN TERMINOLÓGICA Y CONCEPTUAL	
Félix Viñuela Fernández	
Aproximación desde la perspectiva de un “continuum” al deterioro cognitivo.	
Deterioro cognitivo sin demencia.	
Síndrome “demencia”.	
Diagnóstico diferencial del síndrome demencia.	
Claves terminológica para un diagnóstico precoz sindrómico de deterioro cognitivo.	
CAPÍTULO 2	27
DELIMITACIÓN NOSOLÓGICA Y CONCEPTUAL	
Cristobal Carnero	
Propuesta de recomendaciones de consenso de la SAN.	
CAPÍTULO 3	39
EPIDEMIOLOGÍA	
Mar Iglesias Espinosa, Teresa García López, Franciso José Hernández Ramos	
Incidencia y prevalencia.	
Factores de riesgo y prevención.	
CAPÍTULO 4	51
ETIOPATOGENIA DE LAS DEMENCIAS DEGENERATIVAS	
Tomás Ojea Ortega	
<i>Genética.</i>	
Enfermedad de alzheimer.	
Demencia frontotemporal (dft).	
Demencia con cuerpos de lewy (dlb).	
<i>Procesos moleculares.</i>	
Mecanismos compartidos en los trastornos neurodegenerativos.	

CAPÍTULO 5 59

ETIOLOGÍA DEL DETERIORO COGNITIVO VASCULAR

Natalia García-Casares

- Factores de riesgo no modificables.
- Factores de riesgo modificables.
- Diabetes.
- Hipertensión.
- Obesidad.
- Hipercolesterolemia.
- Depresión.
- Tabaquismo y alcohol.
- Otros.
- Conclusiones.

CAPÍTULO 6 69

DETERIORO COGNITIVO DE ETIOLOGÍA SECUNDARIA

Eva Cuartero

- Complejo demencia-sida. HAND.
- Deterioro cognitivo en esclerosis múltiple (EM).
- Hidrocefalia crónica del adulto (HCA).
- Deterioro cognitivo y fármacos.

CAPÍTULO 7 79

EXPLORACIÓN NEUROLÓGICA

Ignacio Carrera Sánchez, Jose María Aguilera Navarro

- Historia clínica.
- Exploración neurológica.
- Recomendaciones.

CAPÍTULO 8 87

EVALUACIÓN COGNITIVA Y FUNCIONAL

Cristóbal Carnero Pardo, Samuel López Alcalde

- Actitud de alerta.
- Entrevista al informador.
- Evaluación cognitiva abreviada.
- Evaluación funcional.
- Recomendaciones de consenso de la sociedad andaluza de neurología (SAN).

CAPÍTULO 9 105

PRUEBAS PARACLÍNICAS ANALÍTICAS EN EL DETERIORO COGNITIVO

Eduardo Agüera Morales

- Analítica sanguínea.*
- Alteraciones bioquímicas que se pueden observar asociadas a la demencia de curso lento.*
- Déficit de cobalamina.
- Déficit de tiamina.
- Disfunción tiroidea.

Insuficiencia renal.
 Encefalopatía urémica.
Otras alteraciones metabólicas.
 El hipoparatiroidismo.
 Serologías de sífilis.
 Trastornos del potasio.
 Trastornos del sodio.
 Trastornos del calcio.
 Disfunción hepática.
 Patología tiroidea.
 Diabetes mellitus.
 Neumopatías crónicas.
 Insuficiencia cardíaca.
 Neurosífilis.
Alteraciones bioquímicas que se pueden observar asociadas a la demencia de curso agudo o subagudo.

CAPÍTULO 10 111

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:
NEUROIMAGEN ESTRUCTURAL

Jesús Romero Imbroda

CAPÍTULO 11 115

BIOMARCADORES EN DETERIORO COGNITIVO

Rafael Pérez Noguera

CAPÍTULO 12 123

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL DETERIORO COGNITIVO

Raúl Espinosa Rosso, Miguel A. Moya Molina

Ginkgo biloba egb 761'.
Fortasyn connect'.
Suplementos dietéticos y vitaminas.
 Vitamina E.
 Vitamina b12 y ácido fólico.
 Ácidos omega 3.
 Inhibidores de la acetilcolinesterasa y memantina.
 Citicolina (somazina).
Otros productos.

CAPÍTULO 13 135

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO DEL DETERIORO COGNITIVO

Angeles Barro Crespo, José Manuel López Domínguez, Félix Viñuela Fernández

1. *Promoción de hábitos para mejorar la salud cerebral.*
 1.1. Vigilancia de la salud.
 1.2. Alimentación.
 1.3. Cambios en el estilo de vida.
 2. *Programas terapéuticos de intervención cognitiva.*
 3. *Estrategias combinadas*

CAPÍTULO 14

PRONÓSTICO Y SEGUIMIENTO DEL DETERIORO COGNITIVO.

Pablo Cabezudo García, Francisco Javier Garzón Maldonado.

Pronóstico. Tasas de conversión a demencia.

Predictores de conversión a demencia.

Seguimiento del deterioro cognitivo ligero.

PREFACIO

Es para mí un enorme placer presentar estas recomendaciones sobre el manejo del Deterioro Cognitivo.

Ha sido más de un año de análisis riguroso, dedicación y esfuerzo, de múltiples reuniones para la puesta en común y discusión de los borradores, y sobre todo, compromiso en donde todos los autores de este trabajo, que decidimos embarcarnos en ese arduo proyecto, fuimos puliéndolo y mejorándolo.

Creímos y creemos que era necesario este proyecto por varios motivos. En primer lugar, porque hasta el momento no teníamos constancia de la existencia de ningún documento específico de recomendaciones por parte de una sociedad científica que partiera no desde la perspectiva de la enfermedad ya diagnosticada, sino desde el mismo proceso sindrómico “deterioro cognitivo” al que se enfrenta el médico por ser el motivo de consulta. El paciente acude a su médico de atención primaria y posteriormente, este consulta con el neurólogo, por trastornos cognitivos. Era importante que los médicos especialistas en patología del sistema nervioso, los neurólogos, estableciéramos recomendaciones a nuestro colegas de atención primaria, o a otros colegas de atención especializada, para que se pudieran enfrentar al gran reto del manejo (diagnóstico y tratamiento) del deterioro cognitivo.

En segundo lugar, hay que indicar que el deterioro cognitivo se ha convertido en nuestra población prácticamente en el primer motivo de consulta neurológica, estando a la par con el otro gran motivo de consulta, la cefalea. En este sentido, todavía era más relevante mejorar la formación de nuestros colegas de atención primaria en este ámbito, a los que consideramos una piedra angular del sistema sanitario, y a los que nos sentimos obligados a apoyar a través de este documento y de otras acciones de colabo-

ración, para mejorar la atención sanitaria que proporcionamos a nuestros conciudadanos.

En tercer lugar, este documento quiere establecer los últimos avances científicos que en el área de conocimiento del deterioro cognitivo se están produciendo en los últimos años. La misma enfermedad de Alzheimer, la causa de deterioro cognitivo neurodegenerativo más prevalente, ha tenido que modificar sus criterios diagnósticos a estadios pre-demencia, ya que en la actualidad somos capaces de diagnosticarla en dichos estadios: términos como fase prodrómica o fase pre-clínica de la enfermedad ya están consolidados en sus criterios diagnósticos, preparando el camino para nuevas terapias que modifiquen realmente el curso evolutivo de la enfermedad, que estén realmente orientadas a una detección precoz de la enfermedad, y a frenar su curso evolutivo.

El trabajo ha sido arduo. Pero no hemos hecho más que empezar. Este documento pretende ser un instrumento vivo en continua actualización. Además, este documento nace con un espíritu formativo y divulgativo. Nace con el afán de que pueda descargarse gratuitamente desde la página web de nuestra sociedad científica. Todos los autores de esta publicación estaremos felices de haber podido contribuir a mejorar la atención sanitaria que se presta a los pacientes con deterioro cognitivo.

En Sevilla, a 31 enero 2019

Félix Viñuela Fernández

*Coordinador. Grupo Trabajo Deterioro Cognitivo.
Sociedad Andaluza Neurología*

AUTORES

EDITOR

Félix Viñuela Fernández

*Instituto Neurológico Andaluz. Hospital Victoria Eugenia/Cruz Roja. Sevilla
Servicio de Neurología. Hospital Virgen Macarena. Sevilla*

AUTORES (por orden de capítulos):

Félix Viñuela Fernández

*Instituto Neurológico Andaluz. Hospital Victoria Eugenia/Cruz Roja. Sevilla
Servicio de Neurología. Hospital Virgen Macarena. Sevilla*

Cristobal Carnero

FIDYAN Neurocenter. Granada

Mar Iglesias Espinosa

Servicio de Neurología. Hospital Torrecárdenas. Almería

Teresa García López

Servicio de Neurología. Hospital Torrecárdenas. Almería

Francisco José Hernández Ramos

Servicio de Neurología. Hospital Virgen Rocío. Sevilla

Tomás Ojea Ortega

Servicio de Neurología. Hospital Regional de Málaga

Natalia García-Casares

*Departamento de Medicina Facultad de Medicina.
Universidad de Málaga.
Centro de Investigaciones Médico-Sanitarias (CIMES).
Universidad de Málaga.*

Eva Cuartero

*UGC Neurología H. Valme-AGSSS
Facultad de Medicina. Universidad de Sevilla*

Ignacio Carrera Sánchez

UGC- NEUROLOGIA. Hospital "Nuestra Sra. de Valme". Sevilla

Jose María Aguilera Navarro

UGC- NEUROLOGIA. Hospital "Nuestra Sra. de Valme". Sevilla

Cristóbal Carnero Pardo

FIDYAN Neurocenter, Granada

Samuel López Alcalde

*Unidad de Neurología Cognitivo-Conductual. Servicio de Neurología,
Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada*

Eduardo Agüera Morales

Servicio de Neurología. Hospital Reina Sofía. Córdoba

Jesús Romero Imbroda

Servicio de Neurología. Hospital Regional de Málaga

Raúl Espinosa Rosso

*Servicio de Neurología
Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.*

Miguel A. Moya Molina

*Servicio de Neurología
Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz*

Angeles Barro Crespo

*Instituto Neurológico Andaluz. Hospital Victoria Eugenia/Cruz Roja. Sevilla
Servicio de Neurología. Hospital Virgen Macarena. Sevilla*

José Manuel López Domínguez

Servicio de Neurología. Hospital Virgen Macarena. Sevilla

Félix Viñuela Fernández

Instituto Neurológico Andaluz. Hospital Victoria Eugenia/Cruz Roja. Sevilla
Servicio de Neurología. Hospital Virgen Macarena. Sevilla

Pablo Cabezudo García

Servicio de Neurología. Hospital Virgen de la Victoria. Málaga

Francisco Javier Garzón Maldonado

Servicio de Neurología. Hospital Virgen de la Victoria. Málaga

CAPÍTULO 1

DETERIORO COGNITIVO: UNA APROXIMACIÓN TERMINOLÓGICA Y CONCEPTUAL

Félix Viñuela Fernández

*Instituto Neurológico Andaluz. Hospital Victoria Eugenia/Cruz Roja. Sevilla
Servicio de Neurología. Hospital Virgen Macarena. Sevilla*

El término “Deterioro Cognitivo” reúne dos conceptos. El primero, el concepto mismo de “deterioro” hace referencia a un declive con respecto a un nivel previo, hecho que nos sugiere que haya un proceso patológico subyacente, y nos obliga a distinguirlo de una mera falta de competencia y de habilidades cognitivas no adquiridas durante el proceso de maduración. El segundo concepto es algo más complejo. El término “cognitivo” hace referencia a una de los tres componentes clásicos de la mente humana, que William James, padre de la psicología moderna, dividía en cognición, emoción y conación o conducta. Este elemento cognitivo se suele caracterizar por la conjunción de una serie de habilidades o dominios, que suelen resumirse en los siguientes: memoria, lenguaje, gnosias, praxias, funciones ejecutivas, y recientemente cognición social. El análisis pormenorizado de cada uno de estos dominios cognitivos es uno de los campos más complejos de la neurología en particular, y de las ciencias humanas en general, pero básicamente podríamos resumirlos en nuestra capacidad para analizar e interpretar la realidad (lenguaje, gnosias) y para interactuar con el entorno que nos rodea (praxias, funciones ejecutivas y cognición social). Y no olvidemos un dominio cognitivo, la atención, que es un requisito previo para que funcionen adecuadamente el resto.

El establecimiento de criterios clínicos operativos para establecer el diagnóstico de los diversos subtipos de deterioro cognitivo nos ha permitido avanzar en su conocimiento, ahondar en su diagnóstico etiológico y valorar de forma más precisa la eficacia de las estrategias terapéuticas.

Básicamente, podemos subdividir las entidades que producen deterioro cognitivo, según la intensidad de su grado de afectación, en dos grandes grupos: por una parte aquellas que producen un deterioro cognitivo más intenso o demencia, y por otra parte, aquellas, que produciendo, al igual que la demencia, un deterioro cognitivo con respecto a un nivel previo, su intensidad no llega al grado de cumplir todos los criterios clínicos que se precisa cumplir para llegar al diagnóstico de demencia. En este segundo caso tenemos entidades denominadas declinar cognitivo asociado a la edad, deterioro cognitivo leve y deterioro neurocognitivo leve.

APROXIMACIÓN DESDE LA PERSPECTIVA DE UN “CONTINUUM” AL DETERIORO COGNITIVO

Es importante una adecuada valoración funcional del paciente con deterioro cognitivo para determinar su estadio evolutivo. Para ello, destacan la escala GDS (**Global Dementia Staging**) de Reisberg que nos permite no solo hacer un estadiaje de la demencia, sino que nos ayuda a valorar estadios pre-demencia (GDS 1, 2 y 3).

Establece siete fases evolutivas que van desde la normalidad hasta un deterioro cognitivo muy grave, y que reproduce, a la inversa, las mismas fases que hemos ido adquiriendo desde nuestro nacimiento hasta alcanzar la madurez de funcionamiento cerebral.

El primer estado evolutivo (**GDS 1**), corresponde a la normalidad, a la ausencia de quejas subjetivas de pérdida de memoria, así como a la ausencia de trastornos evidentes de memoria en la entrevista clínica.

La segunda etapa (**GDS 2**) corresponde a la denominada **afectación de memoria asociada a la edad (AMAE)**. En este estadio el paciente presenta una disminución cognitiva muy leve. Hay quejas subjetivas de pérdida de memoria sobre todo en las siguientes áreas: olvido de dónde ha dejado objetos familiares y olvidos de nombres. En la entrevista clínica no hay evidencia objetiva de defectos de memoria, tampoco hay evidencias de defectos objetivos en el trabajo o en situaciones sociales. La preocupación del paciente es apropiada respecto a la sintomatología.

El deterioro cognitivo ligero correspondería a la tercera etapa de esta escala (**GDS 3**). Se aprecian los primeros defectos claros, con manifestaciones en más de una de las siguientes áreas: puede leer un pasaje de un libro y recordar relativamente poco material, puede mostrar una capacidad disminuida en el recuerdo del nombre de personas nuevas conocidas recientemente, puede haber perdido o colocado un objeto de valor en un lugar equivocado y en la exploración clínica puede hacerse evidente un defecto de concentración. Se observa evidencia objetiva de déficit de memoria únicamente en una entrevista intensiva. Estos síntomas se acompañan de ansiedad discreta a moderada.

El cuarto estadio corresponde a un **defecto cognitivo moderado** o a una **demencia leve (GDS 4)**. Los déficits se definen claramente al realizar una entrevista clínica cuidadosa. Estos déficits son manifiestos en las siguientes áreas: conocimiento disminuido de los acontecimientos actuales y recientes, puede presentar cierto déficit en el recuerdo de su historia personal, hay un defecto en la concentración (que se pone de manifiesto en la sustracción seriada) y la capacidad para viajar o controlar su economía está disminuida. Con frecuencia no suele haber déficits en las siguientes áreas: orientación en tiempo y persona, reconocimiento de personas y caras familiares, y capacidad para viajar a lugares familiares. Muestra incapacidad para realizar tareas complejas. Se observa disminución del afecto y abandono en las situaciones más exigentes.

Un **defecto cognitivo moderado – grave** o **demencia moderada**, equivale al estadio quinto (**GDS 5**). Aquí el paciente no puede sobrevivir durante mucho tiempo sin alguna asistencia. Durante la entrevista se aprecia que es incapaz de recordar aspectos importantes y relevantes de su vida actual, tales como la dirección o número de teléfono, el nombre de familiares próximos o el nombre de la escuela o instituto en el que estudió. A menudo presenta cierta desorientación en tiempo o lugar. Una persona en este estadio mantiene el conocimiento de muchos de los hechos de más interés que les afectan a ellos mismos y a otros. Invariablemente conocen su nombre y, en general, saben el nombre de su cónyuge e hijos. Ni en el aseo ni al comer requieren asistencia, pero pueden tener alguna dificultad en la elección del vestido adecuado. Aquellos que tengan una educación formal pueden tener dificultad para contar hacia atrás desde 40 de 4 en 4 ó desde 20 de 2 en 2.

El sexto estadio se corresponde con el de una **demencia moderada – grave** o un **defecto cognitivo grave (GDS 6)**. En esta fase, el enfermo ocasionalmente puede olvidar el nombre del cónyuge, de quien depende totalmente para sobrevivir. Desconoce, en gran parte, los acontecimientos y experiencias recientes de su vida. Mantiene cierto conocimiento de su vida pasada, pero muy fragmentariamente. Generalmente desconoce su entorno, el año o la estación. Puede ser incapaz de contar hasta diez hacia atrás y a veces hacia delante. El enfermo requiere cierta asistencia en las actividades cotidianas (puede presentar incontinencia o requerir asistencia para viajar, aunque, ocasionalmente, será capaz de viajar a lugares familiares). El ritmo diurno está frecuentemente alterado. Casi siempre recuerda su nombre y con frecuencia sigue siendo capaz de distinguir entre las personas familiares y no familiares de su entorno. Acontecen cambios emocionales y de personalidad bastante variables (conducta delirante; síntomas obsesivos, de ansiedad, agitación e, incluso, conducta violenta previamente inexistente; abulia cognitiva).

La última fase o estadio es el propio de una **demencia grave** o un **defecto cognitivo muy grave (GDS 7)**. A lo largo de esta fase, el paciente pierde todas las capacidades verbales. En las fases tempranas el lenguaje es muy circunscrito, aunque aún se pueden producir palabras y frases. En las últimas fases de este periodo ya no hay lenguaje, sólo gruñidos. El paciente muestra incontinencia urinaria y requiere asistencia en el aseo y la alimentación. Las habilidades psicomotoras, como andar, también se van perdiendo a medida que avanza esta fase. El cerebro parece incapaz de decir al cuerpo lo que tiene que hacer. A menudo hay síntomas neurológicos generalizados y corticales.

DETERIORO COGNITIVO SIN DEMENCIA

A medida que se ampliaban los conocimientos de la enfermedad de Alzheimer, los estudios longitudinales documentaron un inicio progresivo de la pérdida cognitiva temprana y la progresión de ésta a demencia. Tras confirmar la enfermedad de Alzheimer (mediante la autopsia), en aquellos pacientes que inicialmente presentaban un deterioro cognitivo leve, la atención se centró en el estudio de este deterioro leve y en la probabilidad de que desembocara en una enfermedad de Alzheimer (Petersen, 2001).

El término **“Deterioro cognitivo ligero”** -*Mild Cognitive Impairment*- (Petersen 1999), pese a ser muy debatido, ha sido fuente de mucha investigación clínica, y es uno de las actualmente utilizadas para este realizar este diagnóstico sindrómico. Sus criterios operativos actuales son básicamente los siguientes: 1) queja de pérdida de memoria -u otras función cognitiva en el caso de formas no-amnésicas-, preferentemente corroborada por informador; 2) déficit objetivado (rendimiento menor de 1,5 DE respecto a grupo de la misma edad y nivel de estudios; 3) función cognitiva general preservada; y 4) sin repercusión en las actividades de la vida diaria.

Hay que hacer hincapié que este déficit cognitivo es “objetivo” y cuantificado mediante pruebas psicométricas, pero que, por otra parte, este criterio tomado de forma aislada no es suficiente, ya que si no confirmamos de alguna manera que hay un deterioro, es decir, una pérdida con respecto a un nivel previo, se nos tambalearía el mismo concepto de deterioro. Por esta razón se añade el criterio operativo primero, es decir, que hay una evidencia de declive con respecto a nivel previo, ya sea percibido subjetivamente, ya sea percibido por una persona cercana (informador), aunque como es obvio, lo ideal, aunque habitualmente no disponible, sería tener una medición cognitiva previa que pueda ser comparada con la actual, y confirmar objetivamente dicho declive. Esto nos lleva a otra consecuencia: la gran importancia que tiene utilizar medidas psicométricas estandarizadas y de amplio uso, que puedan ser fácilmente repetibles por otro evaluador. El último criterio operativo, la ausencia de repercusión funcional en las actividades de la vida diaria, con todas las dificultades que conlleva precisar lo límites entre la ausencia o presencia de dicha repercusión en actividades instrumentales o complejas, es el que nos permite distinguirlo de un síndrome demencia.

El DSM-IV-TR (APA 2001) incorporó las siguientes entidades de deterioro cognitivo sin demencia: 1) **“Deterioro cognoscitivo relacionado con la edad”** para indicar un deterioro de la actividad cognitiva, también demostrada objetivamente, a consecuencia de la edad; los individuos con este déficit pueden tener problemas para recordar nombres o citas y experimentar dificultades para solucionar problemas complejos; se indica que esta categoría sólo deber usarse tras haber determinado que el deterioro cognoscitivo no es atribuible a una enfermedad neurológica o

a un trastorno mental específico; 2) “Trastorno cognoscitivo no especificado”, que indica disfunciones cognoscitivas probablemente debidos a un efecto fisiológico directo de una enfermedad médica.

Recientemente el DSM-5 (APA 2013) ha definido los criterios de “**trastorno neurocognitivo menor**”, que se caracterizan por: 1) preocupación del propio paciente, un informador que le conoce o el propio clínico por un declive significativo en alguna función cognitiva; 2) deterioro modesto objetivo, preferentemente por un test neuropsicológico u otra evaluación clínica cuantitativa; 3) sin interferencia en las actividades de la vida diaria; 4) excluyendo síndrome confusional u otros trastornos mentales que expliquen mejor el cuadro clínico (depresión, esquizofrenia).

Subtipos

El deterioro cognitivo ligero se ha clasificado básicamente en amnésico o no-amnésico según esté o no afectada la memoria. Y en un segundo lugar, en de dominio único o multidominio, según haya una o más dominios cognitivos afectados. Estas subclasificaciones nos han permitido una cierta aproximación y correlación con la etiopatogenia de la enfermedad.

La forma más estudiada es la de pérdida aislada de memoria reciente o deterioro cognitivo ligero **amnésico**. Se caracteriza por una alteración subjetiva y objetiva de la memoria reciente, una relativa conservación de las funciones cognitivas de otros dominios, y una ejecución normal de las actividades de la vida diaria. Estas personas tienen un riesgo aumentado de desarrollar una enfermedad de Alzheimer diagnosticable con una frecuencia del 12-15% al año, a diferencia del 1-2% al año en los pacientes de control de la misma edad.

No obstante, el deterioro cognitivo ligero amnésico no es el único estado de transición a la enfermedad de Alzheimer y puede no ser la forma más común de progresión a esta demencia. Puede que incluso se afecten otras áreas antes que la memoria (deterioro cognitivo ligero **no amnésico** o en casos de deterioro cognitivo ligero **amnésico con afectación de múltiples dominios**, en los que el otro dominio tiene un inicio más precoz que la afectación de memoria).

SÍNDROME “DEMENCIA”

Demencia significa etimológicamente “pérdida de la mente”, de las capacidades cognitivas. Básicamente corresponde a un deterioro cognitivo con repercusión funcional, excluyendo entidades que pudieran simularla (delirium o depresión).

Criterios diagnósticos

Según el Manual Diagnóstico y Estadístico (con sus siglas en inglés “DSM”) de los Trastornos Mentales en su versión IV-TR -Texto Revisado-(*American Psychiatric Association -APA- 2001*), los criterios diagnósticos de una demencia son los siguientes: 1) presencia de múltiples déficits cognoscitivos que incluyen un deterioro de la memoria y al menos una de las siguientes alteraciones: afasia, apraxia, agnosia o alteración de la función ejecutiva; 2) estos déficits deben provocar un deterioro significativo de la actividad laboral o social; 3) representan una merma importante del nivel previo de actividad; y 4) este diagnóstico de demencia no debería hacerse si los déficit aparecen exclusivamente en el transcurso de un delirium, o son secundarios a un trastorno depresivo.

En la versión DSM-5 (*American Psychiatric Association -APA-, 2013*), se utiliza la terminología “trastorno neurocognitivo mayor” como equivalente al término “demencia”, manteniéndose en líneas generales los mismo cuatro criterios anteriormente revisados, con algunas diferencias menores que es básicamente añadir el dominio cognitivo “cognición social”, y la no obligatoriedad de que existan varios dominios cognitivos afectados y uno de ellos sea la memoria: 1) representan un declive cognitivo significativo con respecto a nivel previo; 2) en uno o más dominios cognitivos (atención compleja, función ejecutiva, aprendizaje y memoria, lenguaje, habilidad perceptual-motora o cognición social); 3) los déficits cognitivos interfieren con la actividad del individuo en las actividades cotidianas; y 4) excluyendo delirium, y otro trastorno mental que explique mejor los déficits cognitivos (como por ejemplo, trastorno depresivo mayor o esquizofrenia).

En definitiva, cuatro son las claves para el diagnóstico de la demencia: 1) afectación significativa de uno o más dominios cognitivos; 2) deterioro cognitivo con respecto a nivel previo; 3) repercusión funcional en las actividades de la vida diaria; 4) excluyendo cuadro confusional -delirium- y depresión. Si el criterio 3 no se cumpliera, estaríamos ante un síndrome deterioro cognitivo ligero, como más adelante analizaremos.

Este trastorno neurocognitivo mayor se contrapone al menor, que no cumple los criterios completos, especialmente el de repercusión funcional en las actividades de la vida diaria, y del que hablaremos más adelante con el término más extendido de “deterioro cognitivo ligero”.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL SÍNDROME DEMENCIA

Es importante diferenciar las demencias del estado confusional agudo, y de la pseudodemencia depresiva

El delirium o síndrome confusional agudo es un estado mental anormal con alteración de la conciencia. Destaca una alteración global de la atención, que se muestra fluctuante. El inicio es agudo y el pronóstico es reversible. Las alucinaciones son frecuentes. Puede darse incoherencia, una actividad motora incrementada o disminuida y el paciente puede presentar insomnio o somnolencia. Suele estar relacionado con una causa orgánica y puede sobreponerse a la demencia complicando el diagnóstico.

En la demencia, en cambio, el inicio suele ser insidioso (aunque podría ser de origen abrupto como en el caso de algunos tipos de demencia vascular), y especialmente el nivel de conciencia es normal. El curso evolutivo es permanente e irreversible, excepto en el caso de las demencias potencialmente tratables, de las que hablaremos más adelante.

Las **características diagnósticas** de un **delirium** son las siguientes: alteración de la conciencia manifestada por una disminución de la atención al entorno, el enfermo no puede centrar, mantener o dirigir la atención; cambios en las funciones cognoscitivas o alteraciones de la percepción y desarrollo de esta alteración en un breve espacio de tiempo y con fluctuaciones a lo largo del día. En cuanto a la etiología esta clasificación diferencia entre delirium debido a una enfermedad médica, inducido por sustancias, debido a múltiples etiologías o bien delirium no especificado.

La depresión puede producir deterioro cognitivo pudiéndose confundir con el síndrome demencia pudiendo manifestarse con sintomatología como retardo psicomotor, fallos de concentración, fatiga o alteraciones de memoria. Estos síntomas comunes a la depresión y a la demencia justifican la importancia de establecer

un diagnóstico diferencial dada la reversibilidad de la depresión y la incurabilidad o irreversibilidad de una demencia degenerativa. La depresión es además, la causa más importante de alteraciones tratables de la memoria, motivo que justifica igualmente la importancia de establecer un diagnóstico diferencial entre ambas patologías.

Respecto a los **antecedentes**, en la depresión con síntomas cognitivos suelen existir antecedentes familiares y personales de trastornos del estado de ánimo, mientras que en la demencia no suelen existir estos antecedentes psiquiátricos.

En relación al **tratamiento**, los enfermos depresivos responden bien al tratamiento antidepressivo y sus déficit cognitivos suelen desaparecer. No ocurre lo mismo en las demencias, pues en estos casos los déficit no mejoran con el tratamiento antidepressivo. Con frecuencia se establece la relación causal entre el deterioro cognitivo y la depresión tras obtener una remisión del primero mediante tratamiento antidepressivo.

A pesar de estas diferencias, es importante tener en cuenta que la demencia en estado leve puede originar una angustia depresiva, especialmente porque en esta fase inicial el enfermo es consciente de sus problemas de memoria. La depresión, al menos en estos estadios iniciales de la demencia, podría ser una consecuencia de dicha enfermedad, de la percepción del paciente de sus propios déficits, más que la causa de las alteraciones cognitivas del enfermo.

También es importante tener en cuenta que **en ciertas enfermedades** que pueden complicarse con una demencia, como es el caso de Parkinson o Huntington, la **depresión** suele ser **frecuente**, situación que complica aún más el diagnóstico diferencial.

CLAVES TERMINOLÓGICA PARA UN DIAGNÓSTICO PRECOZ SINDRÓMICO DE DETERIORO COGNITIVO

Todas las entidades clínicas anteriormente mencionadas (demencia, deterioro cognitivo leve, depresión, delirium, alteración de la memoria asociada a la edad) son básicamente entidades sindrómicas, es decir, un conjunto de síntomas característicos, por lo que para su diagnóstico tan solamente es necesario una adecua-

da valoración clínica. Por esta razón, por una parte, es esencial el conocimiento claro y diferencial de los criterios clínicos diagnósticos anteriormente explicados. Por otra parte, es importante recordar que no solamente es necesaria una adecuada valoración cognitiva, sino que hay que complementar ésta con una valoración del estado afectivo (síntomatología depresiva) y muy especialmente con una valoración funcional. Hay que recordar que la principal distinción entre una demencia y un deterioro cognitivo ligero es que en esta segunda entidad no hay una repercusión funcional significativa, ya que con maniobras de compensación se es capaz de suplir el leve déficit cognitivo que se sufre.

A) Evaluación cognitiva:

Detectar precozmente la presencia de un deterioro cognitivo en un paciente, así como su etiología, se constituye en el pilar básico para poder ofrecer al enfermo y a su familia la mejor respuesta terapéutica para atender sus necesidades.

La **evaluación cognitiva** mediante **escalas clínicas y test neuropsicológicos**, cobra una vital importancia en el diagnóstico del deterioro cognitivo, y nos ayuda no solamente para el diagnóstico, sino como un método de aproximación a la gravedad y un instrumento de seguimiento de la evolución del paciente.

B) Evaluación de sintomatología afectiva

En la **demencia** también predominan las alteraciones del comportamiento y de la personalidad (son los denominados "**síntomas no cognitivos**"). Las **alteraciones del estado de ánimo** (tristeza, ideas de inutilidad, aislamiento social...), y las **alteraciones de conducta** (irritabilidad, desconfianza, inseguridad, intolerancia, desinhibición, trastornos del sueño, cuadros obsesivos, aumento de la libido e incluso a veces comportamientos violentos y agresivos...) son muy frecuentes y aunque no todos los subtipos de demencias tienen la misma frecuencia ni los mismos tipos de síntomas no cognitivos, se puede concluir que en general existe una elevada prevalencia de dichos síntomas.

Es especialmente importante la adecuada valoración específica de la sintomatología afectiva para distinguir la depresión de la

demencia. En estos casos, aparte de la adecuada valoración y aplicación de los criterios clínicos, puede ser de ayuda la escala de depresión geriátrica (Yesavage 1983).

En lo referente a síntomas psicóticos la prevalencia oscila entre el 11,7% y el 70,6%. Teniendo en cuenta los distintos subtipos, la prevalencia es del 33% en la demencia por cuerpos de Lewy y del 50% en la demencia tipo Alzheimer sobre todo en los casos en los que el inicio es tardío.

Dado el impacto emocional y las repercusiones que estas alteraciones conductuales pueden tener en el entorno familiar del paciente con demencia, se considera que es de vital importancia detectar esta sintomatología y tratarla lo más acertadamente posible, con el objetivo de reducir su impacto a todos los niveles.

C) Evaluación funcional

El deterioro cognitivo que conlleva un trastorno neurocognitivo mayor se diferencia del que muestra un Deterioro cognitivo ligero, básicamente en que en el primero hay una repercusión en las actividades de la vida diaria. El curso de esta enfermedad va progresando desde una fase inicial, en la que le enfermo tiene una mayor independencia, hasta fases más avanzadas, en las que el paciente se muestra cada vez más dependiente de sus cuidadores. Es importante valorar el grado de autonomía del paciente en la realización de estas actividades.

Para valorar dichas actividades existen dos tipos de escalas, las que valoran **actividades más básicas de la vida diaria** (aseo, alimentación, vestirse...) y aquellas, que valoran actividades, también de la vida diaria, pero en las que es necesario el manejo instrumental de objetos cotidianos (manejar los utensilios de cocina, el teléfono, el dinero, usar medios de transporte...). Las **actividades instrumentales** al ser más complejas, son la primeras que se ven afectadas.

BIBLIOGRAFÍA

American Psychiatric Association. DSM-IV-TR. Manual Diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Barcelona: Masson, 2001.

American Psychiatric Association. Guía de Consulta de los Criterios Diagnósticos del DSM-5. Madrid: Panamericana, 2013.

Fernández de Larrinoa Palacios, P., Martín Carrasco, M., Bulbena Vilarraza, A. Medición Clínica de la Demencia. Una Guía de Recursos. Bilbao: Fondo Editorial Instituto de Investigaciones Psiquiátricas, 2001.

Petersen RC, Smitsh GE, Waring Sc, et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Achr neurol* 1999; 56: 303-308.

Petersen, R. C., Stevens, J. C., Ganguli, M., et al. Practice parameter: Early detection of dementia: Mild cognitive impairment (an evidence – based review). Report of the Quality Standard Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56: 1133-1142.

Petersen, RC. Mild Cognitive Impairment: Aging to Alzheimer´s Disease. *New York: Oxford University Press*, 2003.

Reisberg B, Ferris SH, De León. The Global Deterioration Rating Scale: An instrument on the assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiat* 1982; 139:1136-1139.

Reisberg B,. Functional assessment staging (FAST). *Psychopharmacology Bulletin* 1988; 24: 653-659.

Satizabal CL, Beiser AS, Chouraki V, et al. Incidence of Dementia over Three Decades in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med*. 2016; 374:523-32.

Small SA, Tsai Wy, DeLaPaz R, et al. Imaging hippocampal function across the human life span: is memory decline normal or not? *Ann Neurol* 2002; 51: 290-5

Van Os Y, de Vugt ME, van Boxtel M. Cognitive Interventions in Older Persons: Do They Change the Functioning of the Brain? *BioMed Research International*. 2015;2015:438908. doi:10.1155/2015/438908.

Yesavage JA, Brink TL, Rose TL. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatry Res* 1983; 173: 37-49.

CAPÍTULO 2.

DELIMITACIÓN NOSOLÓGICA Y CONCEPTUAL

Cristobal Carnero

FIDYAN Neurocenter, Granada

La capacidad cognitiva es una cualidad idiosincrática y personal de los individuos que presenta unos amplios márgenes de variabilidad; tiene un fuerte condicionamiento genético, pero también está determinada por múltiples factores como la clase social, la alimentación, el nivel de educativo, la ocupación, las actividades de ocio, el historial de enfermedades y, sobre todo, por la edad. Las capacidades cognitivas cambian a lo largo del tiempo, inicialmente desarrollándose y posteriormente decayendo lentamente la mayor parte de ellas, aunque no todo es así y hay capacidades verbales, como el conocimiento de palabras, que se mantienen o incluso mejoran con el paso del tiempo¹.

El concepto deterioro cognitivo (DC) es controvertido, confuso y probablemente conflictivo porque se puede referir a un síntoma, un síndrome o una entidad clínica concreta.

El DC es un síntoma presente en múltiples síndromes como la demencia o el síndrome confusional agudo, o en muchas enfermedades. La causa concreta determina las características clínicas (modo de inicio, síntomas acompañantes, etc.), el perfil de afectación cognitivo (afectación de memoria asociada o no a otros dominios cognitivos), la evolución y el pronóstico.

El DC se refiere también, en otras ocasiones, a una entidad clínica específica y en este sentido, se han definido múltiples constructos que en general han pretendido definir un estado intermedio y, a menudo, de transición entre el envejecimiento cognitivo normal y la demencia, en el que se incluirían sujetos, en buena parte, aunque no necesariamente, afectados por un proceso neurodegenerativo, esencialmente la Enf. de Alzheimer, en su fase inicial y con un grado de afectación tal que no cumpliría criterios de

demencia². Se han descrito múltiples entidades (Tabla 1) con sutiles diferencias entre ellas relativas a la presencia o no de quejas subjetivas, la afectación exclusiva o no de la memoria, el grado de posible afectación funcional u otros matices clínicos o de evaluación³.

El constructo que más predicamento y difusión ha alcanzado es el *Mild Cognitive Impairment* que ha tenido múltiples y, en ocasiones, no muy afortunadas traducciones al castellano (Tabla 2). Aunque en ocasiones se ha utilizado en castellano el término “Trastorno” o “Alteración”⁴ como traducción de “*Impairment*”, consideramos que, puesto que se trata de una pérdida con respecto a un nivel previo, sería más adecuado el término “Deterioro”, aunque también sería apropiado “Declive”. Ha existido también controversia acerca de la traducción de “*Mild*”; muchos, entre ellos, la Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología, han optado por el término “Leve”⁵, que desde nuestro punto de vista es menos adecuado porque tiene connotaciones pronósticas que no siempre se cumplen al tratarse en muchos casos de procesos degenerativos que indefectiblemente se deterioran progresivamente; tampoco nos parece adecuado el término “Menor”, utilizado más recientemente en la versión en español del DSM 5⁶, porque tiene connotaciones de edad u orden; el término que nos parece mejor es “Ligero” porque tiene un sentido de magnitud que se ajusta más al concepto en sí que quiere significar que el deterioro no es grande. También “*Cognitive*” se ha traducido de variadas formas y aunque la traducción lógica sería “Cognitivo” (RAE: adj. *Pertenciente o relativo al conocimiento*), no es infrecuente encontrar el término “Cognoscitivo” (RAE: adj. *Que es capaz de conocer*) e incluso, “Neurocognitivo” que nos parece redundante. En definitiva, la denominación en castellano que parece más adecuada para el constructo MCI, es “Deterioro Cognitivo Ligero” (DCL), que no coincide en ninguno de sus elementos con la de “Trastorno Cognoscitivo Leve” que es la denominación utilizada en la CIE-10⁷ y que nos parece la menos apropiada.

El concepto DCL fue utilizado por primera vez por Reisberg para describir el estadio 3 de su escala GDS (*Global Deterioration Scale*)⁸ en el que se incluirían sujetos que se sitúan en un estado intermedio de deterioro cognitivo que a menudo, pero no siempre, es una fase de transición desde el envejecimiento normal a la demencia y que se traduce en un mayor declive en el seguimiento y una mayor tasa de conversión a demencia. El constructo MCI se extiende

y universaliza a partir de los criterios propuestos por Petersen⁹ con los que trata de identificar a sujetos con alta probabilidad de evolucionar a Enf. de Alzheimer, de ahí que considerara sólo a sujetos con quejas subjetivas de pérdida de memoria y afectación exclusiva de la misma en la evaluación.

En el año 2002, un grupo de expertos de la SEN (Sociedad Española de Neurología), propusieron unos criterios¹⁰ que extendía el concepto a aquellos sujetos que pudieran tener afectados otros dominios cognitivos independientemente o no de la memoria y que pudiesen estar afectados de otros procesos distintos a la Enf. de Alzheimer, degenerativos o no. En estos criterios, no se exigían las quejas subjetivas, pero sí que se tratara de una pérdida cognitiva con respecto a un nivel previo (carácter adquirido) y que tuviese un curso gradual y una duración de al menos unos meses. Estos criterios fueron posteriormente asumidos por la "Guía oficial para la práctica clínica en demencias: conceptos, criterios y recomendaciones"¹¹ aún en vigor.

Muy en la línea de los criterios de la SEN, son los propuestos por un grupo de expertos internacionales¹² y europeos¹³ que actualizaron y revisaron los criterios de Petersen; aunque en ambos se eludieron los requisitos relativos a la duración del cuadro y el curso gradual, el grupo europeo sí sugiere valorar el cambio en el último año o repetir las evaluaciones en seis meses. Estos nuevos criterios incluyen la distinción de distintos subtipos de MCI; por un lado, el tipo **amnésico** cuando existía una afectación de la memoria y **no amnésico** cuando la memoria estaba preservada y la afectación era de otros dominios como lenguaje, funciones ejecutivas, praxias o habilidades visuoespaciales. La clasificación también distinguía y consideraba cuando la afectación cognitiva se limitaba a un dominio único (**monodominio**) o por el contrario, eran varios los dominios afectados (**multidominio**). Esta clasificación aportaba ciertas matizaciones etiológicas y pronósticas de utilidad clínica.

El Instituto Nacional de Envejecimiento (NIA) y la Academia Americana de Neurología (AA) han aceptado estos mismos criterios como criterios nucleares para el diagnóstico de Enf. de Alzheimer en estadio DCL (o DCL por Enf. Alzheimer)¹⁴ a los que habría que añadir la presencia de evidencias que apunten hacia esta etiología concreta como sería la ausencia de otras etiologías alternativas, el carácter progresivo, los datos genéticos o la positividad de biomarcadores específicos (LCR, neuroimagen, etc.).

La última versión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10)⁷ incluye el concepto Trastorno Cognoscitivo Leve (F06.7) de una forma provisional pero lo reserva a aquellas situaciones asociadas a alteraciones cerebrales o sistémicas pero no trastornos mentales ni delirio.

Finalmente, el reciente DSM 5⁶ de forma original, utiliza la misma denominación (Trastorno Neurocognitivo) para el equivalente MCI y la demencia con la única diferencia del grado de afectación funcional (Menor y Mayor respectivamente) e incluye también la posibilidad de afectación de la cognición social como alternativa a otros dominios cognitivos. En ambos casos exige el descartar la presencia de delirio u otros trastornos mentales (depresión, esquizofrenia, etc.).

En todos los criterios referidos, subyace la misma esencia, es decir, la existencia de una pérdida cognitiva mayor de la que es esperable por la edad pero que no es suficiente para comprometer la independencia funcional del sujeto. A pesar de la esencia nuclear común, los criterios se diferencian en múltiples matices (Tabla 3) referidos a causas, perfil clínico, duración, curso, que los convierten en conceptos y entidades distintas que impiden la comparabilidad de casos y limitan la generalización de los resultados de las distintas investigaciones y estudios referidos a su frecuencia, manejo y pronóstico.

Un concepto como el revisado, referido a un estado transicional o intermedio entre la normalidad cognitiva y el estado de demencia, puede ser muy útil desde el punto de vista de la investigación y la clasificación siempre y cuando se superen y solucionen la variabilidad de criterios antes referido. No obstante, desde el punto de vista clínico y asistencial, el objetivo del profesional debe ser la detección e identificación del DC independientemente de la forma de presentarse y de sus características; el definir sus características (perfil), cuantificar el grado de repercusión funcional y determinar su causa y, en consecuencia, su manejo y tratamiento, son aspectos necesarios pero posteriores en el proceso diagnóstico.

Este consenso, se refiere por los argumentos antes expuestos al DC como síndrome, refiriéndonos a la situación en la que existe una disminución de las capacidades cognitivas con respecto a un nivel previo, mayor de la que es explicable por la edad, independientemente de su edad de aparición, expresión clínica (forma de

inicio, perfil cognitivo, curso evolutivo), grado de afectación funcional, causa y pronóstico.

Este concepto DC no hace referencia, por tanto, a un nivel de ejecución determinado ni a rendimientos y capacidades específicas, sino que es un concepto relativo y referido a una persona concreta que presenta una pérdida con respecto al nivel previo personal, no explicable por los cambios asociados al envejecimiento. Una persona con DC puede tener unas capacidades cognitivas superiores a otra persona sin DC y una persona con unas capacidades cognitivas limitadas puede no tener DC.

El concepto tampoco se circunscribe al DC que aparece en determinadas edades ya que existen DC que pueden aparecer a cualquier edad.

El DC como síndrome tampoco se limita a aquellos que son consecuencia específica de procesos neurodegenerativos, en especial, por su frecuencia y relevancia, la Enf. de Alzheimer, y que se expresan como un cuadro lentamente progresivo, lo que se traduce en una afectación cognitiva creciente y en un continuum de deterioro que lleva desde la normalidad a la demencia avanzada. No siempre es así, existen DC no progresivos, en general, consecuencia de enfermedades neurológicas no degenerativas (ej: infecciones, traumatismos, ictus, etc.) y, otros en los que la noxa es transitoria o corregible (fármacos, depresión, SAOS, etc.) y que evolucionan favorablemente hacia su resolución una vez corregida la causa¹⁵.

Tampoco se trata de un concepto que se refiera exclusivamente a sujetos con escasa o nula repercusión funcional; no hay diferencia entre el DC de un paciente con demencia, un término peyorativo y estigmatizante desde el punto de vista lingüístico¹⁶ y social que debiera ser evitado¹⁷, y otro que no la tiene; la diferencia se refiere tan sólo al grado de repercusión funcional y el paso de una situación a otra no deja de ser algo completamente artificioso. El clínico debe en primer lugar identificar el DC y es tan sólo después de haberlo diagnosticado cuando se cuantifica la afectación funcional.

Por último, no interesa desde el punto de vista clínico asistencial centrarnos en DC como un estadio de transición entre el envejecimiento fisiológico y la demencia; todo lo contrario, interesa más

identificar aquellos DC que están asociados a causas corregibles y tratables, fueren de la causa que fueren (psiquiátricas, tóxicas, etc.), y que a la postre suponen casi un tercio de todos los casos¹⁸, a fin de corregirlas y revertirlas.

El elemento central de interés clínico y asistencial es este concepto extenso y abierto de DC como síndrome de expresión clínica variada, etiología múltiple y, en consecuencia, tratamiento y pronóstico amplio.

PROPUESTA DE RECOMENDACIONES DE CONSENSO DE LA SAN

A.- La Sociedad Andaluza de Neurología (SAN) recomienda la detección, diagnóstico y filiación del **DETERIORO COGNITIVO** independientemente de su forma de presentación, su grado de afectación funcional, su perfil clínico y su causa, en función de la presencia de todos y cada uno de los siguientes criterios:

1.- Sospecha de la existencia de una pérdida cognitiva con respecto al nivel previo basada en quejas subjetivas del paciente, de un informador fiable o sospecha de un profesional sanitario.

2.- Demostración objetiva de la existencia de una afectación de al menos uno de los siguientes dominios cognitivos:

- Atención y funciones ejecutivas
- Aprendizaje y memoria
- Lenguaje
- Praxias
- Habilidades visuoespaciales
- Cognición social

3.- La afectación es superior a la que cabría esperar en función de la edad y el nivel educativo, o en su defecto, se ha documentado una disminución a lo largo del tiempo.

De forma operativa, se debe considerar como significativas las puntuaciones iguales o inferiores a:

- Percentiles: Percentil 5
- Distribución normal: -1.5 d.e.
- Puntuaciones escalares: 7 puntos

O bien, el descenso entre dos evaluaciones de: 30 percentiles, 1 d.e. o 2 puntos escalares.

En los casos de Deterioro cognitivo que cumplan estos criterios, la SAN recomienda para todos y cada uno de ellos:

- Cuantificar el grado de afectación funcional, distinguiendo:
 - DC sin afectación funcional en aquellos casos en los que este deterioro no comprometa la independencia del sujeto en sus actividades habituales aun cuando puedan afectarlas ligeramente (se necesita más tiempo o estrategias compensatorias para cumplimentarlas)
 - DC con afectación funcional en aquellos casos en los que la independencia funcional esté comprometida; con indicación del grado de afectación:
 - Afectación leve: sólo están comprometidas las actividades avanzadas e instrumentales extradomésticas (trabajo, viajes, compras, banco, etc.)
 - Afectación moderada: están comprometidas todas las funciones instrumentales, incluidas las domésticas (uso teléfono, cocinar, etc) pero se es independiente para las actividades básicas
 - Afectación grave: están comprometidas las actividades básicas (vestido, aseo, baño, etc.)
- Definir su o sus causas, o en su defecto, su perfil de afectación cognitiva (amnésico, etc.)

Ejemplos:

- Deterioro cognitivo con afectación funcional moderada por Enf. de Alzheimer
- Deterioro cognitivo con afectación funcional leve multifactorial (fármacos, SAOS, secuelas ictus)
- Deterioro cognitivo amnésico-disejecutivo sin repercusión funcional de causa no concretada

B.- La Sociedad Andaluza de Neurología (SAN) recomienda que para referirse al constructo *Mild Cognitive Impairment* se utilice el término **Deterioro Cognitivo Ligero** y se especifique explícitamente los criterios a los cuales se hace referencia (Ej.: Deterioro Cognitivo Ligero (Criterios SEN 2002)

C.- La Sociedad Andaluza de Neurología (SAN), como corolario de las recomendaciones previas, sugiere a todos los profesionales sanitarios y a la sociedad en general, evitar el uso del término **Demencia**, una denominación lingüística y socialmente cargada de connotaciones peyorativas y negativas que en definitiva se refiere al **Deterioro Cognitivo con repercusión funcional**, una denominación sin carga negativa ni estigmatizante.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Hedden T, Gabrieli JD. Insights into the ageing mind: a view from cognitive neuroscience. *Nat Rev Neurosci* 2004;5:87-96.
- 2.- Petersen RC. Clinical practice. Mild cognitive impairment. *N Engl J Med* 2011;364:2227-34.
- 3.- Matthews FE, Stephan BC, Bond J, McKeith I, Brayne C, Medical Research Council Cognitive F, et al. Operationalization of mild cognitive impairment: a graphical approach. *PLoS Med* 2007;4:1615-9.
- 4.- Olazarán Rodríguez J, Bermejo Pareja F. Alteración cognitiva leve en la práctica clínica. *Med Clin* 2011;137:414-8.
- 5.- López Trigo J, Arriola Manchola E, Carnero Pardo C, Freire Pérez A, López Mongil R, Manzano Palomo S, et al. Deterioro cognitivo leve en el adulto mayor. Documento de Consenso. Madrid: International Marketing & Communication, SA, 2017.
- 6.- American Psychiatric Association, Kupfer D, Regier D, Arango López C, Ayuso-Mateos J, Vieta Pascual E, et al. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, 5ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2014.
- 7.- Organización Mundial de la Salud. Guía de bolsillo de la clasificación CIE-10. Clasificación de los trastornos mentales y del comportamiento. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2000.
- 8.- Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry* 1982;139:1136-9.
- 9.- Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999;56:303-8.
- 10.- Robles A, Del Ser T, Alom J, Pena-Casanova J, Grupo Asesor del Grupo de Neurología de la Conducta y Demencias de la Sociedad Española de N. Propuesta de criterios para el diagnóstico clínico del deterioro cognitivo ligero, la demencia y la enfermedad de Alzheimer. *Neurología* 2002;17:17-32.
- 11.- Olazarán Rodríguez J, Molinuevo Guix J. Deterioro cognitivo ligero. En: Molinuevo J, Peña-Casanova J, eds. Guía oficial para la práctica clínica en demencias: conceptos, criterios y recomendaciones 2009. Barcelona: Prous Science, S.A.U., 2009.
- 12.- Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund LO, et al. Mild cognitive impairment--beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med* 2004;256:240-6.

- 13.- Portet F, Ousset PJ, Visser PJ, Frisoni GB, Nobili F, Scheltens P, et al. Mild cognitive impairment (MCI) in medical practice: a critical review of the concept and new diagnostic procedure. Report of the MCI Working Group of the European Consortium on Alzheimer's Disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:714-8.
- 14.- Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment 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;7:270-9.
- 15.- Huey ED, Manly JJ, Tang MX, Schupf N, Brickman AM, Manoochehri M, et al. Course and etiology of dysexecutive MCI in a community sample. *Alzheimers Dement* 2013;9:632-9.
- 16.- Real Academia de la Lengua. Diccionario esencial de la lengua española. Pozuelo de Alarcón (Madrid): Espasa Calpe SA, 2006.
- 17.- Trachtenberg DI, Trojanowski JQ. Dementia: a word to be forgotten. *Arch Neurol* 2008;65:593-5.
- 18.- Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, Getchius TSD, Ganguli M, Gloss D, et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2018;90:126-35.
- 19.- DeCarli C. Mild cognitive impairment: prevalence, prognosis, aetiology, and treatment. *Lancet Neurol* 2003;2:15-21.
- 20.- Kral VA. Senescent forgetfulness: benign and malignant. *Can Med Assoc J* 1962;86:257-60.
- 21.- Crook T, Larrabee GJ. Age-associated memory impairment: diagnostic criteria and treatment strategies. *Psychopharmacol Bull* 1988;24:509-14.
- 22.- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual, 4th ed. Washington: American Psychiatric Association, 1993.
- 23.- Levy R. Aging-associated cognitive decline. Working Party of the International Psychogeriatric Association in collaboration with the World Health Organization. *Int Psychogeriatr* 1994;6:63-8.
- 24.- Graham D, Newton RA. Relationship between balance abilities and mobility aids in elderly patients at discharge from an acute care setting. *Physiother Res Int* 1999;4:293-301.
- 25.- Devanand DP, Folz M, Gorlyn M, Moeller JR, Stern Y. Questionable dementia: clinical course and predictors of outcome. *J Am Geriatr Soc* 1997;45:321-8.

TABLAS

Tabla 1.- Entidades clínicas con deterioro cognitivo¹⁹

Denominación original	Denominación en castellano
Benign senescent forgetfulness ²⁰	Olvido benigno del envejecimiento
Age-associated memory impairment ²¹	Trastorno de memoria asociado a la edad
Age related cognitive decline ²²	Trastorno cognitivo relacionado con la edad
Aging associate cognitive decline ²³	Trastorno cognitivo asociado a la edad
Cognitive Impairment no dementia ²⁴	Deterioro cognitivo sin demencia
Questionable dementia ²⁵	Demencia cuestionable
Mild cognitive impairment ^{6-10, 12-14}	Deterioro cognitivo ligero

Tabla 2.- Denominaciones en castellano del *Mild Cognitive Impairment*

Alteración cognitiva leve⁴

Deterioro cognitivo leve⁵

Deterioro cognitivo ligero¹⁰

Trastorno cognoscitivo leve⁷

Trastorno neurocognitivo menor⁶

	Petersen 1999 ⁹	SEN 2002 ¹⁰	Winblad 2004 ¹²	ICD-10 ⁷	IWG ¹³	NIA-AA 2011 ¹⁴	DSM 5 ⁶	SAN 2018
Denominación	Mild cognitive impairment	Deterioro cognitivo leve	Mild cognitive impairment	Trastorno neurocognoscivo leve	Mild cognitive impairment	Mild cognitive impairment	Trastorno Neurocognitivo menor	Deterioro cognitivo
Quejas subjetivas	Pérdida Memoria	Quejas cognitivas	Quejas Cognitivas	Quejas Cognitivas	Quejas Cognitivas	Quejas Cognitivas	Quejas Cognitivas	Quejas Cognitivas
Quejas informador	O	O	O	O	O	O	O	O
Sospecha profesional	-	-	-	-	-	O	O	O
Deterioro memoria	≤-1,5 SD	O	O	O	O	O	O	O
Deterioro cognitivo	No	≤ -(1-1,5) de	Sí (no especificado)	Sí (no especificado)	Sí (no especificado)	≤ -(1-1,5) de Declive	Sí (no especificado)	≤ -1,5 de, ≤ P ₅ ≤ P ₇ Declive
Alt. Cognición social	-	-	-	-	-	-	O	O
Capacidad funcional	Preservada	Interferencia mínima	Autónomos, menos eficientes en act. complejas	-	Autónomos, menos eficientes en act. complejas	Autónomos, menos eficientes en act. complejas	Necesitan estrategias para seguir independientes	-
Carácter Adquirido	-	X	X	X	X	X	-	X
Curso	-	Gradual	-	-	-	-	-	-
Duración	-	Varios meses	-	≥ 2 semanas	6 meses-1año	-	-	-
Descartar	Demencia	Delirio	Demencia	Demencia Delirio Tr. Mentales Toxicos	Demencia	Demencia	Delirio Tr. Mentales	-

O: Opcional; X: Exigido

CAPÍTULO 3

EPIDEMIOLOGÍA

Mar Iglesias Espinosa¹, Teresa García López¹, Francisco José Hernández Ramos²

¹ *Servicio de Neurología. Hospital Torrecárdenas. Almería*

² *Servicio de Neurología. Hospital Virgen Rocío. Sevilla*

La Organización Mundial de la Salud considera la Demencia una prioridad de Salud Pública debido a las elevadas cifras de población a las que afecta, su asociación con factores de riesgo también vinculados a otras enfermedades no transmisibles, ser una de las principales causas de discapacidad y dependencia, los costos que genera, el estigma que supone la enfermedad y los recursos que son necesarios para cubrir los servicios sanitarios en todos los casos de demencia (Proyecto de plan de acción mundial sobre la respuesta de salud pública a la demencia, Informe de la Directora General, OMS, 2017).

INCIDENCIA Y PREVALENCIA

De forma global, en 2015 la demencia afectaba a 46,8 millones de personas en el mundo con una distribución desigual según la región estudiada y una tendencia al aumento, más acusada en los países de bajos y medianos ingresos. Cada año aparecen 9,9 millones de casos nuevos de demencia, una incidencia global mayor que la se estimaba, aunque con un incremento o descenso, como es el caso de Europa, en la proporción de casos según el área geográfica a la que nos refiramos (Informe Mundial sobre el Alzheimer 2015).

En España, los estudios son escasos y en su mayoría antiguos. Una revisión publicada en 2009 estimaba la prevalencia en el 10,9% de población española mayor de 70 años (Pedro-Cuesta 2009). En otro estudio publicado en 2008, el 9,1% de los mayores de 65 años sufrían demencia, llegando al 34,7% entre los mayores de 85 años (Fernández 2008). El 5,91% de la población

mayor de 65 años consume inhibidores de la acetilcolinesterasa o memantina (De Hoyos-Alonso 2014). Al comparar la evolución a lo largo del tiempo, se ha visto que no había diferencias significativas en la prevalencia de demencia entre 1988-1989 y 1994-1996 (Lobo 2007).

No están claras las razones de esta estabilización o descenso en la prevalencia de la demencia en determinadas poblaciones. Se habla del nivel cultural, del efecto de los tratamientos para la enfermedades cardiovasculares y de los cambios en el estilo de vida, aunque también podría deberse a que los estudios incluyen población con acceso a los servicios sanitarios (Wu 2017), por lo que habría que interpretar los resultados con precaución.

Todas las fuentes coinciden en que existe asociación con el sexo femenino y con la edad. Así, a partir de los 65 años, el 11,8% de las mujeres presentan demencia frente al 5,6% de los varones (Fernández 2008) y por cada año que aumenta la edad existe 1,13 veces mayor riesgo de padecer esta enfermedad (Gavrilá 2009).

Centrándonos en el objeto de esta guía, el deterioro cognitivo ligero, según una revisión de 2017 que incluye estudios de todo el mundo, afecta al 16% de la población de forma general. Entre ellos, el 48% permanecerá estable, un 17% regresará a un nivel cognitivo normal y un 34% progresará a demencia (Hu 2017), aunque estas incidencias pueden variar en función del país (Pandya 2016). La tasa anual de conversión a demencia se estima entre un 5 y 10% de los pacientes con deterioro cognitivo ligero (Mitchell 2009).

Se estima que el 9,6% de la población española mayor de 50 años tiene deterioro cognitivo ligero, siendo la prevalencia mayor en mujeres (11,5% frente al 7,5%) y a edades más avanzadas (Lara 2016).

Las incidencias descritas en la bibliografía son variables (Roberts 2013). En una cohorte poblacional italiana la incidencia se sitúa en 76,8 por 1000 p-a, sin encontrar diferencias por sexo ni edad (Ravaglia 2008). En otra cohorte poblacional de Estados Unidos se estimó en 63,6 por cada 1000 p-a, siendo mayor en varones que en mujeres y en el tipo amnésico frente al no amnésico. Más concretamente, la incidencia del deterioro cognitivo amnésico monodominio es de 25,5 p-a, 11,7 p-a en el caso del amnésico multidominio, 10,2 en el no amnésico monodominio y 4,4 p-a en el no amnésico multidominio (Roberts 2012).

Además, el tipo influye en el riesgo de regresión o progresión. Así, la regresión es más frecuente en el deterioro amnésico frente al no amnésico y en el monodominio frente al multidominio (Aerts 2017), aunque el riesgo de demencia permanece aumentado (Roberts 2014). El 25,7% de los deterioros multidominio amnésicos y 36,1% de los multidominio no amnésicos se convierten en monodominio en algún momento del seguimiento. La progresión a demencia es más frecuente en el deterioro multidominio frente al monodominio y también en el subtipo amnésico frente al no amnésico (Aerts 2017).

FACTORES DE RIESGO Y PREVENCIÓN

Como se ha dicho anteriormente, existe acuerdo en considerar el sexo femenino y la edad como marcadores de riesgo para la demencia. Son factores de riesgo reconocidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS 2017) la diabetes (Cheng 2012, Gottesman 2017), la hipertensión arterial (Gottesman 2017), la obesidad (Gustafson 2012, Whitmer 2008), la inactividad física y cognitiva, la dieta, el consumo de tabaco (Gottesman 2017), el consumo nocivo de alcohol, el bajo nivel educativo (Gottesman 2017) y el aislamiento social. Aunque la influencia de cada uno de estos factores puede ser distinta en función del tipo de demencia al que nos refiramos, así por ejemplo la hipertensión tendría mayor repercusión en la demencia vascular (Kimm 2010, Ninomiya 2011).

El genotipo APOE- ϵ 4 (Gottesman 2017), APP, PSEN1 y PSEN2 se relacionan con la Enfermedad de Alzheimer y los genes MAPT, GRN, y C9ORF72, entre otros, con la demencia frontotemporal (Loy 2013). En cuanto al APOE- ϵ 4, se ha sugerido que pudiera darse una asociación sexo-dependiente, teniendo las mujeres un mayor riesgo de Enfermedad de Alzheimer, pero una revisión publicada recientemente solo considera una diferencia en el riesgo de deterioro cognitivo ligero en las mujeres más jóvenes (55 a 70 años) portadoras del alelo ϵ 4 frente a los hombres de las mismas características y sin que esto suponga una diferencia por sexos en el riesgo de progresión a demencia (Neu 2017).

Hace años que se conoce la comorbilidad entre deterioro cognitivo y trastornos del sueño (Bayard 2015) sin que se haya podido determinar una relación temporal, sin embargo, en dos estudios prospectivos con años de seguimiento se ha observado como dor-

mir menos de 6h (Bokenberger 2016) y una escasa proporción de sueño REM y una prolongación de su latencia suponen un riesgo para padecer demencia (Pase 2017).

Otros factores más discutidos son la hipercolesterolemia (Appleton 2017), la enfermedad periodontal crónica (Tonsekar 2017) y el uso de inhibidores de la bomba de protones (Lochhead 2017, Maes 2017, Goldstein 2017) con un efecto perjudicial, y determinados factores dietéticos y nutricionales como son la dieta mediterránea (Pettersson 2016) y la suplementación de vitamina E (Farina 2017) con efecto protector.

Las medidas de prevención se dirigen, fundamentalmente, a evitar los factores de riesgos modificables.

De forma similar a como ocurre en la demencia, el aumento de la edad supone un riesgo para el desarrollo de deterioro cognitivo ligero (Solfrizzi 2004). Sin embargo, la influencia del sexo no está tan claramente demostrada pues los estudios son inconsistentes (Roberts 2012, Petersen 2010, Ravaglia 2008), en una revisión reciente sólo se demostró una mayor prevalencia de deterioro cognitivo ligero no amnésico en mujeres, sin existir diferencias por sexos en prevalencia ni incidencia de forma global ni por subgrupos (Au 2017).

La diabetes (Ng 2016, Cheng 2012), el síndrome metabólico, la distribución de grasa central y la presencia de 3 o más factores de riesgo cardiovascular también son factores de riesgo para deterioro cognitivo ligero (Ng 2016), así mismo existe asociación con pluripatología concomitante, (entendida como 4 o más procesos crónicos) (Vassilaki 2015). Otras asociaciones que se han encontrado son escasa actividad física y obesidad (Wang 2017, Lara 2016) pero, por el contrario, el ejercicio físico no parece disminuir el riesgo (Geda 2010). El vivir en una zona rural también supone mayor riesgo de sufrir deterioro cognitivo ligero (Gavrila 2009).

Entre las comorbilidades destacan depresión, problemas de sueño (Lara 2016) y más concretamente los trastornos respiratorios del sueño (Zhu 2017), la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (Singh 2014) y el haber sufrido un ictus (Lara 2016). Se ha investigado la influencia de las microhemorragias cerebrales en el deterioro cognitivo sin obtener resultados concluyentes (Rabelo 2017, Li 2017).

Se discute si niveles bajos de ácido úrico (Xue 2017, Liu 2017, Khan 2016) y lípidos (He 2016) en plasma podrían tener alguna relevancia en el deterioro cognitivo ligero.

El nivel educativo es un factor protector del deterioro cognitivo ligero (Solfrizzi 2004), los sujetos analfabetos presentan mayor riesgo de deterioro cognitivo amnésico (Gavrila 2009) y el realizar actividades de ocio cognitivas al llegar a la edad anciana se relaciona con un menor riesgo de desarrollar deterioro cognitivo ligero de tipo amnésico (Verghese 2006). Se ha descrito como determinadas personalidades previas podrían jugar un papel en el riesgo de deterioro cognitivo actuando como factores de riesgo o protección según el caso (Terraciano 2017, Low 2013).

Se ha visto que el 2,3 y el 6,6% de las personas con quejas subjetivas de memoria, a priori sanas, desarrollarán demencia y deterioro cognitivo ligero respectivamente en un año (Mitchell 2014). Una vez diagnosticado el deterioro cognitivo ligero, son predictores para su regresión a una función cognitiva normal un menor número de alelos 4 de la APOE, un mejor funcionamiento global y una mejor función cognitiva medida según distintas escalas, el subtipo amnésico monodominio y parámetros de neuroimagen como un mayor volumen hipocampal (Pandya 2016).

Son factores de riesgo de progresión de deterioro cognitivo ligero a demencia la diabetes mellitus (Ng 2016, Ciudin 2017) el síndrome metabólico, la presencia de 3 o más factores de riesgo cardiovascular (Ng 2016) y síntomas neuropsiquiátricos (Cooper 2015). Concretamente para la Enfermedad de Alzheimer suponen un riesgo de progresión el ser mujer, la edad avanzada, el consumo de tabaco y alcohol, la hiperlipemia, la diabetes y la enfermedad cerebrovascular (Xue 2017).

Además, el test de olfacción tiene capacidad para identificar el deterioro cognitivo amnésico y se asocia con un mayor riesgo de progresión a demencia (Roberts 2015). Por otra parte, se ha demostrado que programa de 2 meses de ejercicio grupal en pacientes con deterioro cognitivo amnésico tiene beneficios psicosociales en estos pacientes (Tortosa-Martínez 2017).

BIBLIOGRAFÍA

Aerts L, Heffernan M, Kochan NA, Crawford JD, Draper B, Trollor JN, et al. Effects of MCI subtype and reversion on progression to dementia in a community sample. *Neurology*. 2017;88(23):2225–32.

Au B, Dale-McGrath S, Tierney MC. Sex differences in the prevalence and incidence of mild cognitive impairment: A meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2017;35:176–99.

Appleton JP, Scutt P, Sprigg N, Bath PM. Hypercholesterolaemia and vascular dementia. 2017;0:1561–78.

Bayard S, Mietkiewicz MC. Trouble léger de la cognition: Et s'il s'agissait d'un trouble du sommeil? *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2015;13(3):317–27.

Bokenberger K, Ström P, Dahl Aslan AK, Johansson AL V, Gatz M, Pedersen NL, et al. Association Between Sleep Characteristics and Incident Dementia Accounting for Baseline Cognitive Status: A Prospective Population-Based Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2016.

Cheng G, Huang C, Deng H, Wang H. Diabetes as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: A meta-analysis of longitudinal studies. *Intern Med J*. 2012;42(5):484–91.

Ciudin A, Espinosa A, Simó-Servat O, Ruiz A, Alegret M, Hernández C, et al. Type 2 diabetes is an independent risk factor for dementia conversion in patients with mild cognitive impairment. *J Diabetes Complications*. 2017;31(8):1272–4.

Cooper C, Sommerlad A, Lyketsos CG, Livingston G. Modifiable predictors of dementia in mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2015;172(4):323–34.

De Hoyos-Alonso MC, Bonis J, Tapias-Merino E, Castell MV, Otero A. Estimación de la prevalencia de demencia a partir del análisis de bases de datos sobre uso de fármacos. La situación en la Comunidad de Madrid (España). *Neurología*. 2014;31(1):1–8.

De Pedro-Cuesta J, Virués-Ortega J, Vega S, Seijo-Martínez M, Saz P, Rodríguez F, et al. Prevalence of dementia and major dementia subtypes in Spanish populations: a reanalysis of dementia prevalence surveys, 1990-2008. *BMC Neurol*. 2009;9:55.

Farina N, Llewellyn D, Isaac MGEKN, Tabet N. Vitamin E for Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2017(4).

Fernández M, Castro-Flores J, Perez-de las Heras S, Mandaluniz-Lekumberri A, Gordejuela M, Zarranz J. Prevalence of dementia in the elderly aged above 65 in a district in the Basque Country. *Rev Neurol*. 2008;46(2):89–96.

Gavrila D, Antúnez C, Tormo MJ, Carles R, García Santos JM, Parrilla G,

- et al. Prevalence of dementia and cognitive impairment in Southeastern Spain: The Ariadna study. *Acta Neurol Scand.* 2009;120(5):300–7.
- Geda Y, Roberts R, Knopman D, Christianson T, Pankratz S, Ivnik R, Boeve B, Tangalos E, Petersen R, Rocca W. Physical Exercise, Aging, and Mild Cognitive Impairment. *Arch Neurol.* 2017;67(1):80–6.
- Gottesman RF, Albert MS, Alonso A, Coker LH, Coresh J, Davis SM, et al. Associations Between Midlife Vascular Risk Factors and 25-Year Incident Dementia in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Cohort. 2017;21287.
- Gustafson DR, Bäckman K, Joas E, Waern M, Östling S, Guo X, et al. 37 years of body mass index and dementia: Observations from the prospective population study of women in Gothenburg, Sweden. *J Alzheimer's Dis.* 2012;28(1):163–71.
- He Q, Li Q, Zhao J, Wu T, Ji L, Huang G, et al. Relationship between plasma lipids and mild cognitive impairment in the elderly Chinese: a case-control study. *Lipids Health Dis.* 2016;15(1):146.
- Hu C, Yu D, Sun X, Zhang M, Wang L, Qin H. The prevalence and progression of mild cognitive impairment among clinic and community populations: a systematic review and meta-analysis. *Int Psychogeriatrics.* 2017;29(10):1595-1608.
- Khan AA, Quinn TJ, Hewitt J, Fan Y, Dawson J. Serum uric acid level and association with cognitive impairment and dementia: systematic review and meta-analysis. *Age (Dordr).* 2016;38(1):16.
- Kimm H, Lee PH, Shin YJ, Park KS, Jo J, Lee Y, et al. Mid-life and late-life vascular risk factors and dementia in Korean men and women. 2011;52:117–22.
- Liu M, Wang J, Zeng J, He Y. Relationship between serum uric acid level and mild cognitive impairment in Chinese community elderly. *BMC Neurol.* 2017.
- Li X, Yuan J, Yang L, Qin W, Yang S, Li Y, et al. The significant effects of cerebral microbleeds on cognitive dysfunction : An updated meta- analysis. 2017;1–13.
- Lara E, Koyanagi A, Olaya B, Lobo A, Miret M, Tyrovolas S, Ayuso-Mateos JL, Haro JM. Mild cognitive impairment in a Spanish representative sample: prevalence and associated factors. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2016;31(8):858-67.
- Lobo A, Saz P, Marcos G, Dia JL, De-La-Camara C, Ventura T, et al. Prevalence of dementia in a southern European population in two different time periods: The ZARADEMP Project. *Acta Psychiatr Scand.* 2007;116(4):299–307.
- Lochhead P, Hagan K, Joshi AD, Khalili H, Nguyen LH, Grodstein F, et al. Association Between Proton Pump Inhibitor Use and Cognitive Function in Women. *Gastroenterology.* 2017.

Low L-F, Harrison F, Lackersteen SM. Does Personality Affect Risk for Dementia? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2013;21(8):713–28.

Loy CT, Schofield PR, Turner AM, Kwok JBJ. Genetics of dementia. *Lancet*. 2014;383(9919):828–40.

Marina L. Maes DRF and SAL. Adverse effects of proton-pump inhibitor use in older adults: a review of the evidence. *Mult Scler J*. 2017;23(2s):153–156.

Mitchell AJ, Beaumont H, Ferguson D, Yadegarfar M, Stubbs B. Risk of dementia and mild cognitive impairment in older people with subjective memory complaints: Meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2014;130(6):439–51.

Mitchell AJ, Shiri-Feshki M. Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia - Meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatr Scand*. 2009;119(4):252–65.

Neu SC, Pa J, Kukull W, Beekly D, Kuzma A, Gangadharan P, et al. Apolipoprotein E Genotype and Sex Risk Factors for Alzheimer Disease. *JAMA Neurol*. 2017;90033:1–12.

Ng TP, Feng L, Nyunt MSZ, Feng L, Gao Q, Lim ML, et al. Metabolic Syndrome and the Risk of Mild Cognitive Impairment and Progression to Dementia. *JAMA Neurol*. 2016;73(4):456.

Ninomiya T, Ohara T, Hirakawa Y, Yoshida D, Doi Y, Hata J, Kanba S, Iwaki T, Kiyohara Y. Midlife and Late-Life Blood Pressure and Dementia in Japanese Elderly. The Hisayama Study. *Hypertension*. 2011;58:22–8.

Organización Mundial de la Salud. Demencia. Nota descriptiva. Septiembre de 2017. Accesible en <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/es/>. Consultada el 14 de octubre de 2017.

Organización Mundial de la Salud. Proyecto de plan de acción mundial sobre la respuesta de salud pública a la demencia. Accesible en http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA70/A70_28-sp.pdf. Consultada el 14 de octubre de 2017.

Pandya SY, Clem MA, Silva LM, Woon FL. Does mild cognitive impairment always lead to dementia? A review. *J Neurol Sci*. 2016;369:57–62.

Pase MP, Himali JJ, Grima NA, Beiser AS, Satizabal CL, Aparicio HJ, et al. Sleep architecture and the risk of incident dementia in the community. *Neurology*. 2017.

Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, Geda YE, Cha RH, Pankratz VS, et al. Prevalence of mild cognitive impairment is higher in men. *Neurology*. 2010;75(10):889–97.

Petersson SD, Philippou E. Mediterranean Diet , Cognitive Function , and Dementia: A Systematic Review of the Evidence. *Adv Nutr*. 2016;(7):889–904.

Prince M, Wimo A, Guerchet M, Ali GC, Wu YT, Prina M. Informe Mundial sobre el Alzheimer 2015 El Impacto Global de la Demencia. Alzheimer's Disease International. 2015.

Rabelo AG, Teixeira CV, Magalhães TN, Carletti-Cassani AFM, Amato Filho AC, Joaquim HP, et al. Is cerebral microbleed prevalence relevant as a biomarker in amnesic mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease? *Neuroradiol J*. 2017;197140091772046.

Ravaglia G, Forti P, Montesi F, Lucicesare A, Pisacane N, Rietti E, et al. Mild cognitive impairment: Epidemiology and dementia risk in an elderly Italian population. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(1):51–8.

Roberts RO, Christianson TJH, Kremers WK, Mielke MM, Machulda MM, Vassilaki M, et al. Association Between Olfactory Dysfunction and Amnesic Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease Dementia. *JAMA Neurol*. 2016;73(1):93.

Roberts RO, Geda YE, Knopman DS, Cha RH, Pankratz VS, Boeve BF, et al. The incidence of MCI differs by subtype and is higher in men: The Mayo Clinic study of aging. *Neurology*. 2012;78(5):342–51.

Roberts RO, Knopman DS, Mielke MM, Cha RH, Pankratz VS, Christianson TJ, et al. Higher risk of progression to dementia in mild cognitive impairment cases who revert to normal. *Neurology*. 2014;82(4):317–25.

Roberts R, Knopman D. Classification and epidemiology of MCI. *Clin Geriatr Med*. 2013;29:753-772.

Singh B, Mielke MM, Parsaik AK, Cha RH, Roberts RO, Scanlon PD, et al. A Prospective Study of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and the Risk for Mild Cognitive Impairment. *JAMA Neurol*. 2014;71(5):581.

Solfrizzi V, Panza F, Colacicco AM, D'Introno A, Capurso C, Torres F, et al. Vascular risk factors, incidence of MCI, and rates of progression to dementia. *Neurology*. 2004;63(10):1882–91.

Terracciano A, Stephan Y, Luchetti M, Albanese E, Sutin AR. Personality traits and risk of cognitive impairment and dementia. *J Psychiatr Res*. 2017;89:22–7.

Tonsekar PP, Jiang SS, Yue G. Periodontal disease, tooth loss and dementia: Is there a link? A systematic review. *Gerodontology*. 2017;34(2):151–63.

Tortosa-Martínez J, Beltrán-Carrillo VJ, Caus N, Iglesias-Martínez, Lozano-Cabezas I, Jiménez-Hernández S, Cortell-Tormo JM. Psychosocial benefits of exercise for older adults with amnesic Mild Cognitive Impairment : Innovative practice. *Dementia*. 2017,1:1471301217725895.

Vassilaki M, Aakre JA, Cha RH, Kremers WK, St. Sauver JL, Mielke MM, et al. Multimorbidity and risk of mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(9):1783–90.

Verghese J, LeValley A, Derby C, Kulansky G, Katz M, Hall C, et al. Leisure activities and the risk of amnesic mild cognitive impairment in the elderly. *Neurology*. 2006;66:821–7.

Whitmer RA, Gustafson DR, Barrett-Connor E, Haan MN, Gunderson EP, Yaffe K. Central obesity and increased risk of dementia more than three decades later. *Neurology*. 2008;71(14):1057–64.

Wu Y-T, Beiser AS, Breteler MMB, Fratiglioni L, Helmer C, Hendrie HC, Ikram MA, Langa KM, Lobo A, Matthews FE, Ohara T, Pérès K, Qiu C, Seshadri S, Sjölund BM, Skoog I, Vrayne C. The changing prevalence and incidence of dementia over time — current evidence. *Nat Rev Neurol*. 2017;13(6):327–39.

Xue L, Liu Y, Xue H, Xue J, Sun K, Wu L, et al. Low uric acid is a risk factor in mild cognitive impairment. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017;13:2363–7.

Xue H, Sun Q, Liu L, Zhou L, Liang R, He R, et al. Risk factors of transition from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease and death: A cohort study. *Compr Psychiatry*. 2017;78:91–7.

Zhu X, Zhao Y. Sleep-disordered breathing and the risk of cognitive decline: a meta-analysis of 19,940 participants. *Sleep Breath*. 2017;(59).

Tabla 1. Incidencia y prevalencia de Deterioro Cognitivo Leve

<p>Prevalencia global: 16% (Hu 2017)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Permanecerá estable: 48% • Regresará a un nivel cognitivo normal: 17% • Progresará a demencia: 34% 	Hu 2017
<p>Prevalencia en España: 9,6% de la población española mayor de 50 años</p>	Lara 2016
<p>Incidencia: Entre 63,6 y 76,8 por cada 1000 p-a según la población</p>	Ravaglia 2008 Roberts 2012

Tabla 2. Marcadores y factores de riesgo y protección de Deterioro Cognitivo Leve

De riesgo	
• Edad	Solfrizzi 2004
• Diabetes	Ng 2016 Cheng 2012
• Síndrome metabólico • Distribución de grasa central • 3 o más factores de riesgo cardiovascular cualesquiera	Ng 2016
• 4 o más procesos crónicos	Vassilaki 2015
• Escasa actividad física	Wang 2017
• Obesidad	Lara 2016
• Vivir en una zona rural	Gavrila 2009
De protección	
• Nivel educativo	Solfrizzi 2004
• Realizar actividades de ocio cognitivas al llegar a la edad anciana (Factor de protección para el subtipo amnésico)	Verghese 2006
Discutidos	
• Sexo	Roberts 2012 Petersen 2010 Ravaglia 2008
• Niveles bajos de ácido úrico	Xue 2017 Liu 2017 Khan 2016
• Niveles bajos de lípidos	He 2016

Tabla 3. Marcadores y factores de riesgo de progresión a demencia y de regresión a nivel cognitivo normal

De progresión a demencia		De regresión a función cognitiva normal	
• Diabetes mellitus	Ng 2016 Ciudin 2017	• Menor número de alelos ε4 de la APOE	Pandy a 2016
• Síndrome metabólico	Ng 2016	• Mejor funcionamiento global	
• Presencia de 3 o más factores de riesgo cardiovascular		• Mejor función cognitiva con escalas	
• Síntomas neuropsiquiátricos	Cooper 2015	• Mayor volumen hipocampal	
• Test de olfacción	Roberts 2015	• Subtipo amnésico monodominio	
• Subtipo amnésico			
• Subtipo multidominio			

CAPÍTULO 4

ETIOPATOGENIA DE LAS DEMENCIAS DEGENERATIVAS

Tomás Ojea Ortega

Servicio de Neurología. Hospital Regional de Málaga

La etiopatogenia de las demencias degenerativas sigue siendo desconocida aunque los avances en el conocimiento de la genética, los procesos moleculares imbricados, la vulnerabilidad de determinadas redes neuronales por el depósito de proteínas anormales etc. ha cambiado los conceptos de las mismas en las últimas décadas.

GENETICA

En las demencias degenerativas algunas familias tienen un patrón de herencia debido a mutaciones de un solo gen, estos casos son raros, suelen seguir un patrón autosómico dominante y se suelen manifestar en edades tempranas.

Muchas más familias tienen una compleja herencia debido a variantes de genes múltiples. Se piensa que los genes juegan algún papel en casi todos los casos de demencia.

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Las mutaciones conocidas en un solo gen representan menos del 1% de los casos de EA y tienden a desarrollarse temprano en la década de los 30, 40 o 50 siguiendo un patrón autosómico dominante. Estos son el gen de la proteína precursora amiloide (APP) en el cromosoma 21 y dos genes de la presenilina (PSEN 1 en el cromosoma 14 -1 y PSEN-2 en el cromosoma 1)

Por el contrario la gran mayoría de las personas con enfermedad de Alzheimer siguen un patrón de herencia más complejo, los en-

fermos pueden saltarse una generación, afectar a los dos lados de la familia, o no se transmite en absoluto. Más de 20 variantes genéticas (o regiones dentro ADN) afectan en diferentes grados las posibilidades de una persona para desarrollar la enfermedad de Alzheimer. Los efectos de estos los genes son sutiles. Diferentes variantes actúan ligeramente aumentando o disminuyendo el riesgo de que una persona desarrolle La enfermedad de Alzheimer, pero no la causa directamente.

Estos “genes de riesgo” interaccionan entre sí y con otros factores, como la edad y el estilo de vida, para el riesgo general de contraer la enfermedad. Generalmente afecta a las personas mayores, con síntomas comenzando después de los 65 años. El gen con mayor efecto conocido sobre el riesgo de desarrollar enfermedad de Alzheimer de inicio tardío es la apolipoproteína E (APOE). Este gen se encuentra en cromosoma 19 y la proteína APOE desempeña un papel en manipulación de grasas en el cuerpo, incluyendo el colesterol. El gen APOE tiene tres variantes, que son nombrado con la letra griega épsilon (e): APOE e2, APOE e3 y APOE e4. Cada uno de nosotros tiene dos copias del gen APOE. APOE e4 se asocia con un mayor riesgo de Enfermedad de Alzheimer. Alrededor del 25% de la población general hereda una copia de APOE e4. Esto aumenta su riesgo de desarrollar Enfermedad de Alzheimer más de dos veces. Las personas con APOE e4 también tienden a desarrollar Alzheimer a una edad más temprana. Alrededor del 2% de la población tienen gen APOE e4-4 uno de cada uno padre. Esto aumenta su riesgo de desarrollar Enfermedad de Alzheimer cerca de tres a cinco veces. Sin embargo, todavía no están seguros de desarrollar la enfermedad de Alzheimer. La variante APOE e2 del gen está asociada con un menor riesgo de padecer Alzheimer.

Los avances han permitido a los investigadores conocer más genes relacionadas con la enfermedad de Alzheimer. Esto ha revelado varios otros genes que tienen variantes vinculadas al aumento o disminución del riesgo Alzheimer. Estos incluyen genes conocidos como CLU, CR1, PICALM, BIN1, ABCA7, MS4A, CD33, EPHA1 y CD2AP. Los investigadores sospechan que hay muchos más genes de riesgo por descubrir.

DEMENCIA FRONTOTEMPORAL (DFT)

Existen tres principales síndromes clínicos asociados, la demencia frontotemporal variante conductual (DFTvc), la demencia semán-

tica (DS) y la afasia progresiva no fluida (APNF); tres histologías principales, que implican proteínas tau, TDP-43 y FUS; y mutaciones en tres genes principales, MAPT, GRN y C9orf72, junto con otras mutaciones genéticas menos comunes (*CHCHD10*, *SQSTM1*, *TARDBP*, *UBQLN2*). Los tres síndromes clínicos pueden existir por separado o en combinación con la esclerosis lateral amiotrófica (ELA). TDP-43 y FUS son proteínas transportadoras nucleares implicadas en la regulación del metabolismo del ARN, mientras que la proteína tau, producto de MAPT, es responsable del ensamblaje / desensamblaje de los microtubulos, que son vitales para el transporte intracelular. Las mutaciones en los genes TDP-43 y FUS están relacionadas con ELA clínica en lugar de DFT (con o sin ELA), lo que sugiere que la ELA clínica puede ser un trastorno del metabolismo del ARN.

Por el contrario, los productos proteicos de GRN y C9orf72, junto con los de los otros genes menores, parecen formar parte de la maquinaria de degradación de proteínas celulares. Es posible, por lo tanto, que el DFT sea un reflejo de la disfunción dentro de los sistemas lisosomal / proteasomal que da como resultado la incapacidad de eliminar los agregados potencialmente neurotóxicos (TDP-43 y tau), que en última instancia superan la capacidad de funcionar. La propagación de agregados a lo largo de distintas vías puede explicar los diferentes fenotipos clínicos y los patrones de progresión de la enfermedad.

La demencia frontotemporal (DFT) familiar, aparece especialmente la forma conductual de la DFT. Alrededor del 10-15% de las personas con DFT tienen fuerte historia familiar con 3 o más parientes con DFT en dos generaciones. Hasta un 30% de todas las personas con DFT se sabe que es causada por una mutación en un único gen.

La mayoría de la demencia frontotemporal familiar es causada por mutaciones en tres de los 8 genes conocidos. Estos son C9ORF72, y los genes para la proteínas tau (MAPT) y progranulina (GRN). Otros genes también se han asociado a DFT y ELA (VCP, CHMP2B, TDP- 43, FUS / TLS)

Al igual que con el Alzheimer familiar casi todos los que heredan la mutación desarrollará DFT, con la excepción de C9ORF72. que por razones que no están claras, algunos no la desarrollan.

En los últimos años, se están dando a conocer genes de riesgo por ejemplo, las variantes en un gen llamado TMEM106B afectan las posibilidades de desarrollar DFT.

DEMENCIA CON CUERPOS DE LEWY (DLB)

La genética de la demencia con cuerpos de Lewy (DCL) no se entiende bien. Varios estudios han descrito familias con transmisión de enfermedades autosómicas dominantes o recesivas; sin embargo, en la mayoría de los casos no se han identificado genes causantes.

Dos estudios moleculares condujeron a la identificación de mutaciones erróneas en el gen α -sinucleína (SNCA), que posteriormente se demostró que se asociaba con la enfermedad. En particular, la mutación E46K fue identificada en una familia española afectada por LBD con parkinsonismo autosómico dominante, 45 mientras que la mutación A53T se describió en un paciente de origen griego que presentaban síntomas clínicos atribuibles a LBD.⁴⁶ Otro gen, donde 2 diferentes mutaciones (P123H y V70M) en 2 familias diferentes con LBD han sido identificadas, es el gen de la β -sinucleína (SNCB).⁴⁷ Para complicar la relación entre los genes y el fenotipo, señalamos una familia grande con una mutación del gen PSEN2 en el que AD y DCL cortical son transmitidos simultáneamente.

PROCESOS MOLECULARES

Las bases moleculares de las demencias degenerativas han dado un vuelco en el conocimiento de estas en los últimos tiempos, Cada proteína anormal, como veremos, tiene una vulnerabilidad selectiva por determinadas redes neuronales, así pues, el B-amiloide con las redes límbicas de la memoria, TAU, TDP-43, Fus etc. con las redes del comportamiento, del lenguaje y motoneuronas, alfa sinucleína con las redes motoras de los ganglios basales y corteza etc.

Determinar las bases moleculares de la vulnerabilidad selectiva sigue siendo uno de los mayores objetivos pendiente de la investigación moderna de las enfermedades degenerativas.

Clasificación molecular de los trastornos degenerativos.

Este abordaje, al contrario que la clasificación en síndromes clínicos o la distribución anatómica de la patología, es posible debido a los avances en la genética molecular y en la aplicación de las técnicas de bioquímica e inmunocitoquímica de los trastornos neurodegenerativos.

AMILOIDE B

La enfermedad de Alzheimer es con mucho el trastorno degenerativo más común. Procede de las mutaciones de la proteína precursora del amiloide APP. Y genes relacionados con el metabolismo de la APP, implican al amiloide en la patogenia de la enfermedad de Alzheimer. La EA también se asocia con degeneración neurofibrilar caracterizada por la agregación de proteína TAU, asociada con los microtubulos dentro de las neuronas vulnerables.

TAU

Además de la EA aparece en una amplia gama de trastornos. A raíz del descubrimiento de las mutaciones del gen Tau no se considera una reacción inespecífica ante determinadas agresiones. Hoy en día se consideran tapatías a un grupo de trastornos genéticamente determinados y esporádicos como da FTDP-17T, la enfermedad de Pick, la parálisis supranuclear progresiva, la degeneración corticobasal, Parkinson demencia de Guam, la enfermedad de gránulos argirofilos y otras.

TDP 43 Y FUS

DS es exclusivamente una proteinopatía TDP-43, y APNF puede serlo, y ambos muestran estrechas relaciones clínicas, histológicas y genéticas. La DFTvc es más un desafío con la superposición de características histológicas y genéticas, la participación de cualquiera de las tres proteínas agregadas y los cambios en cualquiera de los tres genes principales. Sin embargo, cuando la ELA está presente, todos los casos muestran un fenotipo histológico claro con proteínas agregadas TDP-43, y las formas familiares están asociadas con expansiones en C9orf72.

La proteína específica que se acumula más frecuentemente en las formas más comunes de demencia frontotemporal y ELA es la, TDP-43, proteínas de unión RNA/DNA proteína.

La proteína FUS/TLS, esta mutada en formas raras de ELA familiar que son negativas para TDP 43ofreciendo evidencia de que las

proteínas de unión RNA/DNA son fundamentales para este tipo de trastornos.

La mayoría de las DFT con inclusiones de filamentos neuronales intermedios NIFID, también tienen trastornos de la FUS por lo que se agrupan en la misma categoría

SINUCLEINA ALFA

El descubrimiento de mutaciones en el gen para la sinucleína alfa SNCA, en la enfermedad de Parkinson familiar y el posterior reconocimiento de que la sinucleína alfa es el componente estructural principal de los cuerpos de Lewy elevaron a esta proteína al nivel de una clase de enfermedades como la Enfermedad de Parkinson, demencia con cuerpos de Lewy, atrofia de múltiples sistemas y la falla autonómica pura.

REPETICIÓN DE TRINUCLEOTIDOS

No todas las repeticiones de trinucleotidos se asocian a repetición de CAG como en la enfermedad de Huntington, ni todas las repeticiones están en la región codificadora del gen de la Huntington, sin embargo estos trastornos tienen una firma genética compartida que justifica su agrupamiento.

PRIONES

Algunas enfermedades degenerativas comparten la formación de conformeros anormales de proteínas celulares normales, que tienen tendencia a agregarse y transmitirse célula a célula. Hay poca diferencia entre las formas celulares normal y patógena, excepto la conformación PrP, pero es suficiente para producir neurodegeneración fulminante y fatal.

Hay formas esporádicas y hereditarias, aun la forma esporádica puede tener una predisposición genética, específicamente polimorfismos en el gen de la proteína priónica PRNP.

MECANISMOS COMPARTIDOS EN LOS TRASTORNOS NEURODEGENERATIVOS

El estrés oxidativo, la muerte celular programada y las alteraciones en la agregación y degradación de proteínas comparten procesos fundamentales en los trastornos degenerativos.

Las vías moleculares implicadas en la activación de la apoptosis pertenecen a dos categorías, la extrínseca, disparada por ligandos extracelulares y receptores celulares de superficie, y las intrínsecas

a través de la permeabilidad mitocondrial lo que la asocia al estrés oxidativo y la muerte celular. La mitocondria es una de las principales fuentes de especies reactivas del oxígeno generadas como subproductos de la fosforilación oxidativa.

Una de las consecuencias del estrés oxidativo celular es la modificación postraduccionaI de las proteínas que adoptan propiedades anormales y promueven la agregación y la formación de inclusiones.

Además de las proteinasas celulares existen dos vías principales para la degradación proteica que son los lisosomas y los proteosomas. El papel del sistema proteosómico de la ubiquitina y las vías lisosómicas de la autofagia están involucrados en muchos trastornos neurodegenerativos y la interacción de ambos procesos cada vez se comprende mejor.

BIBLIOGRAFÍA

Hinz FI, Geschwind DH. [Molecular Genetics of Neurodegenerative Dementias](#). Cold Spring Harb Perspect Biol. 2017 Apr 3;9(4). pii: a023705. doi: 10.1101/cshperspect.a023705. Review.

Linsenmeier L, Altmepfen HC, Wetzel S, Mohammadi B, Saftig P, Glatzel M. [Diverse functions of the prion protein - Does proteolytic processing hold the key?](#) Biochim Biophys Acta Mol Cell Res. 2017 Nov;1864(11 Pt B):2128-2137. doi: 10.1016/j.bbamcr.2017.06.022. Epub 2017 Jul 8. Review.

Nizynski B, Dzwolak W, Nieznanski K. [Amyloidogenesis of Tau protein](#). Protein Sci. 2017 Nov;26(11):2126-2150. doi: 10.1002/pro.3275. Epub 2017 Sep 13. Review.

CAPÍTULO 5

ETIOLOGÍA DEL DETERIORO COGNITIVO VASCULAR

Natalia García-Casares^{1,2}

¹*Departamento de Medicina Facultad de Medicina.
Universidad de Málaga*

²*Centro de Investigaciones Médico-Sanitarias (CIMES).
Universidad de Málaga*

El deterioro cognitivo vascular (DCV) acontece en el contexto de una etiología cerebrovascular. El espectro clínico abarca desde sus formas más leves, de deterioro cognitivo ligero de origen vascular (DCL-V) hasta las formas más severas de demencia vascular (DV) (Grau-Olivares et al, 2009). Aunque los estudios epidemiológicos de DCV son escasos, se estima que está presente en el 5% de las personas mayores de 65 años (Rockwood K, 2000). En cuanto a la demencia vascular (DV), está establecido que es la segunda causa más frecuente de demencia después de la Enfermedad de Alzheimer (EA) y que constituye el 15%-20% de todas las demencias. Los estudios epidemiológicos de DV en nuestro medio son escasos y metodológicamente heterogéneos destacando el estudio NEDICES y PRACTICON, que demostraron una frecuencia similar, del 11,2% y 12,7% respectivamente con respecto al total de demencias (Bermejo-Pareja et al, 2008; Gascón-Bayarry et al, 2007).

La clasificación etiopatogénica del DCV puede atender a diversos mecanismos fisiopatológicos entre los que se incluyen (Chui H, 2005 , Grau-Olivares, 2009):

- **Deterioro cognitivo multiinfarto de gran vaso:** Generalmente por aterosclerosis de vasos intra o extracraneales y que son producidos por tromboembolismo local o por hipoperfusión distal, o con embolias cerebrales, generalmente de fuente cardiaca.

- **Deterioro Cognitivo subcortical de pequeño vaso:** Secundario a múltiples infartos cerebrales lacunares en la sustancia blanca central y estructuras subcorticales (estado lagunar), o cambios isquémicos difusos y extensos en la sustancia blanca profunda.

- **Deterioro Cognitivo por infarto estratégico (cortical o subcortical):** Producido por infartos de vaso grande o vaso pequeño localizados en áreas de gran funcionalidad cognitiva (giro angular, corteza frontocingular, temporo-mesial, nucleo caudado, talamo, capsula interna, globo pálido).

- **Deterioro Cognitivo vascular por angiopatía amiloide:** Las angiopatías cerebrales amiloides (ACA) se asocian con hemorragias lobares, microinfartos o infartos lacunares múltiples o leucoencefalopatía provocando DCV, DV o mixto (degenerativo-vascular).

- **Deterioro Cognitivo vascular hereditario:** La arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL) asociada a mutaciones del gen Notch 3 o su forma recesiva (CARASIL), afecta a vasos pequeños cerebrales y se asocia a DCV o DV que comienza en personas de edad media o juvenil.

- **Deterioro Cognitivo vascular hemodinámicos por hipoperfusión:** Secundario a una hipoperfusión cerebral generalizada aguda o crónica que provoca una necrosis cortical pseudolaminar, esclerosis hipocampal y secundariamente un DCV o DV (Chui Helena C, Nielsen-Brown Nancy, 2007, Chui H, 2005) o debido a episodios de hipoperfusión prolongados en el seno de una arteriosclerosis, provocando isquemia o infarto frontero entre dos territorios.

- **Deterioro Cognitivo vascular secundario a hemorragia cerebral:** Las hemorragias cerebrales primarias son una causa rara de DCV o DV, exceptuando las hemorragias cerebrales múltiples o los microsangrados subcorticales que, generalmente, se asocian a angiopatía cerebral amiloide.

Entre los factores de riesgo (FR) para el desarrollo del DCV se han propuesto en general los mismo que para las enfermedades cerebro y cardiovasculares y para la enfermedad de Alzheimer (EA). Se destacan FR modificables (la edad y la genética) y no modificables (la HTA, la diabetes, la dislipidemia, el tabaquismo, el alcohol, la obesidad, el sedentarismo y la depresión) entre otros.

Factores de Riesgo no modificables

El factor de riesgo no modificable más estudiado y que aumenta el riesgo de padecer demencia, tanto DV como EA, es la edad (Herbert et al, 2010). La genética también constituye un importante factor no modificable. Así, estudios epidemiológicos demuestran la relación entre la APO-E, en concreto la presencia del genotipo ApoE4 y el deterioro cognitivo tanto para padecer DV como EA. Además, la ApoE juega un rol importante en el transporte del colesterol asociándose a un mayor riesgo de aterosclerosis y a la DV (Farrer et al, 1997).

Factores de riesgo modificables

Los factores de riesgo modificables más conocidos que se han identificado como factores de riesgo independientes de riesgo vascular tanto para el desarrollo de DV y a la vez EA incluyen la diabetes, la hipertensión, los niveles de colesterol, la obesidad y el tabaquismo entre otros.

Diabetes

En los últimos años son muchos los estudios que relacionan la diabetes tipo 2 y el deterioro cognitivo constituyendo un factor de riesgo independiente para la EA y la DV (Biessels et al, 2014; García-Casares et al, 2014; Reijmer et al 2011). Aunque el mecanismo fisiopatológico exacto no está claro, la diabetes y las alteraciones intrínsecas a ella (resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hiperglucemia) pueden exacerbar no sólo alteraciones vasculares, sino también el depósito de beta –amiloide extracelular (AB) así como la hiperfosforilación de la proteína tau, conduciendo ambos a la neurodegeneración. Sobre esta hipótesis, se ha propuesto recientemente que la EA se puede considerar como la “diabetes del cerebro o la diabetes tipo 3” (De Felice et al, 2014; Biessels et al, 2014). Así, diversos ensayos clínicos con agentes antidiabéticos (insulina, metformina, tiazolidindionas, análogos de GLP-1, e inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4) se han propuesto bajo diversos ensayos clínicos prometedores en el tratamiento de la EA (Biessels et al, 2014).

Hipertensión

Existe una clara asociación entre la tensión arterial elevada y la presencia de DV (Sharp et al, 2011). Sin embargo la relación entre la hipertensión y la EA es más controvertida ya que algunos estudios muestran asociación y otros no (Power et al, 2011). La mayoría demuestra un mayor riesgo de deterioro cognitivo en los individuos que presentan cifras de tensión alta en las edades medias de la vida. Sin embargo, esta relación no es lineal demostrando un descenso de las cifras de TA en los años previos al desarrollo de la EA. Es por ello que numerosos ensayos clínicos (SYST-EUR, PROGRESS, HOPE) han propuesto a los antihipertensivos como posibles fármacos anti-demencia aunque se necesitan más estudios para corroborarlo (Rouch et al 2015).

Obesidad

Estudios epidemiológicos han demostrado como el padecer obesidad en etapas medias de la vida, aumenta el riesgo de padecer EA en edades tardías de la vida independientemente de la presencia de otros FRV (Gustafson et al, 2013). Al igual que la hipertensión, parece que la relación no es lineal siendo el sobrepeso en edades tardías de la vida, un factor protector para la demencia y el bajo peso un factor de riesgo (Besser et al., 2014). El mecanismo fisiopatológico aún es desconocido.

Hipercolesterolemia

Los niveles de colesterol elevados se han propuesto como un factor de riesgo para el desarrollo de DV (Anstey et al, 2008). Sin embargo algunos estudios no han demostrado esta asociación. La evidencia actual del efecto preventivo de las estatinas es controvertido (Richardson et al, 2013).

Depresión

Numerosos estudios transversales y longitudinales han demostrado que el presentar una depresión o antecedentes de depresión, favorece el riesgo de demencia. Sin embargo aún se desconoce si realmente es un factor de riesgo individual o se trata de

un marcador precoz de demencia asociado a los cambios clínico-patológicos de la propia demencia (Barnes et al, 2012).

Tabaquismo y alcohol

Fumar es un FRV con una fuerte asociación para el riesgo de demencia, aumentando hasta el doble el riesgo de padecer una demencia futura en pacientes fumadores de mediana edad (Rusanen et al, 2011). Un consumo moderado de alcohol no se ha mostrado una evidencia suficiente para considerarlo un factor de riesgo para presentar demencia ya que algunos estudios lo han señalado como un factor protector (Baumgart et al, 2015). Sin embargo el consumo nocivo si ha demostrado aumentar el riesgo de demencia (Gottesman et al. 2017).

Otros

Por el contrario, algunos estudios han demostrado un papel protector para la demencia de factores como la actividad física, la dieta mediterránea, la estimulación cognitiva y los años de educación formal favoreciendo una mejor reserva cognitiva (Baumgart et al, 2015; Gottesman et al., 2017).

En ocasiones, la DV coexiste con la Enfermedad de Alzheimer (EA) constituyendo el grupo de las denominadas clásicamente como demencias mixtas y que se considera una entidad intermedia. Esta la causante del deterioro cognitivo progresivo como resultado de la presencia de alteraciones clínico-patológicas propias tanto de la DV como de la EA documentadas por criterios clínicos como de neuroimagen (Langa et al, 2004, Attems 2014).

Los criterios diagnósticos de NINCDS-AIREN para DV (Roman et al, 1993) no incluyen la categoría de la demencia mixta y en su lugar recomiendan el término de "EA con presencia de patología vascular". Los criterios de Dubois (Dubois et al, 2007) exclusivos para la EA excluye a los pacientes con enfermedad cerebrovascular y considera la demencia tipo EA mixta. Los criterios clásicos de NINDS-ARDRA (McKhann et al, 1984) y los actuales NIA-AA (McKhann et al, 2011) también defienden la "EA con patología vascular" pero presentar este hecho no excluye la EA propiamente dicha. El CIE 10 y el DSM-V tampoco incluyen la demencia mixta como tal.

Conclusiones

- El DCV acontece en situaciones fisiopatológicas de enfermedad cerebrovascular (patología de gran vaso, de pequeño vaso, infarto estratégico, hereditario, angiopatía amiloide, hipoperfusión e infarto hemorrágico).
- Los FR implicados en el desarrollo de DCV incluyen la edad, la presencia del genotipo ApoE4, la HTA, la diabetes, la dislipemia, la obesidad, el tabaco, el alcohol y la depresión entre otros.
- El término “EA con patología vascular” se propone como más aceptado en lugar de “demencia mixta”.

BIBLIOGRAFÍA

American Psychiatric Association (2000). Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders, 4th Edition Text Revision. Washington DC: American Psychiatric Association; 1994:138-142.

Anstey KJ, Lipnicki DM, Low LF. Cholesterol as a risk factor for dementia and cognitive decline: A systematic review of prospective studies with meta-analysis. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008;16:343-54.

Attems J, Jellinger KA. The overlap between vascular disease and Alzheimer's disease--lessons from pathology. *BMC Med*. 2014;12:206.

Baumgart M, Snyder HM, Carrillo MC, Fazio S, Kim H, Johns H. Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: A population-based perspective. *Alzheimers Dement*. 2015;11:718-26.

Barnes DE, Yaffe K, Byers AL, McCormick M, Schaefer C, Whitmer RA. Midlife vs late-life depressive symptoms and risk of dementia: Differential effects for Alzheimer disease and vascular dementia. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:493-8.

Besser LM, Gill DP, Monsell SE, Brenowitz W, Meranus DH, Kukull W, Gustafson DR. Body mass index, weight change, and clinical progression in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2014;28:36-43.

Bermejo-Pareja F, Benito-León J, Vega S, Medrano MJ, Román GC; Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Incidence and subtypes of dementia in three elderly populations of central Spain. *J Neurol Sci* 2008; 264:63-72.

Biessels GJ, Strachan MW, Visseren FL, Kappelle LJ, Whitmer RA. Dementia and cognitive decline in type 2 diabetes and prediabetic stages: towards targeted interventions. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2:246-55.

Chui H. Neuropathology Lessons in Vascular Dementia. 2005. *Alzheimer Dis Assoc Disord* ; 19 : 45-52.

De Felice FG, Ferreira ST. Inflammation, defective insulin signaling, and mitochondrial dysfunction as common molecular denominators connecting type 2 diabetes to Alzheimer disease. *Diabetes* 2014; 63:2262-72.

Dubois B, Feldman HH, Jacova C, DeKosky ST, BarbergerGateau P, Cummings J, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 2007; 6: 734-46.

Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, Hyman B, Kukull WA, Mayeux R, et al. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein

E genotype and Alzheimer disease: A metaanalysis. *JAMA* 1997;278:1349–56.

Fisher M. Perycite signalling in the Neurovascular Unit. 2009 *Stroke* ; 40 (Suppl 1): S13-S15.

Deterioro cognitivo de tipo vascular. Grau-Olivares M, Arboix A, eds. Ergon, Barcelona 2009

Gascón-Bayarri J, Reñé R, Del Barrio JL et al. Prevalence of dementia subtypes in El Prat de Llobregat, Catalonia, Spain: the PRATICON study. *Neuroepidemiology* 2007; 28(4):224-234.

García-Casares N, Jorge RE, García-Arnés JA, Acion L, Berthier ML, Gonzalez-Alegre P, Nabrozidis A, Gutiérrez A, Ariza MJ, Rioja J, González-Santos P. Cognitive dysfunctions in middle-aged type 2 diabetic patients and neuroimaging correlations: a cross-sectional study. *J Alzheimers Dis.* 2014;42:1337-46.

Gottesman RF, Albert MS, Alonso A, Coker LH, Coresh J, Davis SM, et al. Associations Between Midlife Vascular Risk Factors and 25-Year Incident Dementia in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Cohort. 2017;21287.

Gustafson DR, Luchsinger JA. High adiposity: Risk factor for dementia and Alzheimer's disease? *Alzheimers Res Ther* 2013;5:57.

Hebert LE, Bienias JL, Aggarwal NT, Wilson RS, Bennett DA, Shah RC, et al. Change in risk of Alzheimer disease over time. *Neurology* 2010;75:786–91.

Langa KM, Foster NL, Larson EB. Mixed dementia: emerging concepts and therapeutic implications. *JAMA.* 2004;15:292:2901-8.

McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. "Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease". *Neurology* 1984;34: 939–44.

McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute of Aging and the Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimers Dement* 2011; 7: 263-9.

Power MC, Weuve J, Gagne JJ, McQueen MB, Viswanathan A, Blacker D. The association between blood pressure and incident Alzheimer disease: A systematic review and meta-analysis. *Epidemiology* 2011;22:646–59.

Reijmer YD, van den Berg E, de Bresser J, Kessels RP, Kappelle LJ, Algra A, Biessels GJ; Utrecht Diabetic Encephalopathy Study Group. Accelerated

cognitive decline in patients with type 2 diabetes: MRI correlates and risk factors. *Diabetes Metab Res Rev.* 2011;27:195-202.

Richardson K, Schoen M, French B, Umscheid CA, Mitchell MD, Arnold SE, et al. Statins and cognitive function: a systematic review. *Ann Intern Med* 2013;159:688–97.

Rockwood K, Wentzel C, Hachinski V, Hogan DB, MacKnight C, McDowell I. Prevalence and outcomes of vascular cognitive impairment. *Vascular Cognitive Impairment Investigators of the Canadian Study of Health and Aging. Neurology.* 2000; 54(2):447-451.

Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 1993; 43: 250-60.

Rouch L, Cestac P, Hanon O, Cool C, Helmer C, Bouhanick B, et al. Antihypertensive drugs, prevention of cognitive decline and dementia: a systematic review of observational studies, randomized controlled trials and meta-analyses, with discussion of potential mechanisms. *CNS Drugs* 2015;29:113–30.

Rusanen M, Kivipelto M, Quesenberry CP Jr, Zhou J, Whitmer RA. Heavy smoking in midlife and long-term risk of Alzheimer disease and vascular dementia. *Arch Intern Med* 2011;171:333–9.

Sharp SI, Aarsland D, Day S, Sonnesyn H, Ballard C, Alzheimer's Society Vascular Dementia Systematic Review Group. Hypertension is a potential risk factor for vascular dementia: Systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry* 2011;26:661–9.

CAPÍTULO 6

DETERIORO COGNITIVO DE ETIOLOGÍA SECUNDARIA

Eva Cuartero ^{1,2}

¹ UGC Neurología H. Valme-AGSSS

² Facultad de Medicina. Universidad de Sevilla

El deterioro cognitivo de etiología secundaria es aquel cuyo origen se encuentra en trastornos neurológicos no degenerativos y/o secundarios a procesos sistémicos. Sus causas pueden ser múltiples (tabla 1), constituyendo el deterioro cognitivo parte del contexto clínico y de forma menos frecuente, cursando como deterioro cognitivo aislado.

En revisiones de la literatura, el porcentaje de demencias parcialmente reversibles se sitúa en torno el 9,5% y de las reversibles por completo en sólo el 1,5% de todas las demencias (Weytingh et al, 1995). No obstante, la posibilidad de ser potencialmente tratables con un diagnóstico precoz, obliga a descartar las más prevalentes y reversibles en toda batería inicial de screening de un deterioro cognitivo. Por otra parte, la presencia de un proceso capaz de causar un deterioro cognitivo secundario no implica que sea su principal factor etiopatogénico dada la prevalencia de los procesos neurodegenerativos en personas de edad avanzada. Atendiendo a lo anterior, los criterios NINCDS-ADRA de la Enfermedad de Alzheimer (EA) reconocen el término diagnóstico de EA posible cuando coexiste otro proceso cerebral o sistémico que puede ser origen por sí mismo de una demencia pero que no se considera como su causa principal (caso típico del déficit de B12 en pacientes con EA).

Recientemente, el DSM-V ha incluido distintos subtipos etiológicos dentro de su clasificación de trastornos neurocognitivos, siendo considerados dentro de una etiología secundaria los debidos a traumatismo craneoencefálico (TCE); infección VIH; inducido por sustancias; enfermedad priónica y finalmente, dentro de un amplio epígrafe, abarca otras condiciones médicas o no clasificado en otro lugar.

Detallar cada una de las posibles causas de deterioro cognitivo secundario excedería la extensión de este capítulo. Nos detendremos en algunas entidades que por su actualidad o frecuencia merecen una pequeña ampliación.

COMPLEJO DEMENCIA-SIDA. HAND.

El neurotropismo del virus VIH desde las fases iniciales de la infección, su acantonamiento en el SNC y su avidéz por los macrófagos del SNC condiciona que el SNC sea uno de los órganos dianas en la infección VIH. Ya en el primer año de la infección puede detectarse disminución del grosor cortical (Ragin et al, 2012) , siendo las estructuras nigroestriatales y los ganglios basales tempranamente afectados en el curso de la demencia, con pérdida neuronal de hasta un 40% en regiones frontales y temporales.

Bajo el acrónimo HAND (HIV associated neurocognitive disorder), propuesto en 2007 como “criterios de Frascati” por el HIV Neurobehavioral Research Center de la Universidad de California (Antinori et al, 2007), se incluyen los tres niveles progresivos de afectación cognitiva relacionadas directamente con la infección VIH: como trastorno cognitivo menor se recoge ANI (Asymptomatic neurocognitive impairment) y MND (Mild neurocognitive disorder) basándose ambos en la existencia de alteración neuropsicológica diferenciados en función de la afectación de la vida diaria; y HAD (HIV-associated dementia) caracterizada por una demencia subcortical con enlentecimiento psicomotor, apatía, inatención y dificultad en el aprendizaje, y en las fases más avanzadas con signos de afectación cortical con defectos visuconstructivos, mnésicos, praxias, agnosias y pérdida de la fluencia verbal (GeSIDA y SPNS, 2013).

La era de la terapia antiretroviral (TAR) combinada ha permitido una marcada disminución de la incidencia de HAD (d'Arminio et al, 2004), descendiendo en la cohorte europea de 6,49 a 0,66 afectados por 1000 pacientes/año, aunque mantiene los niveles de afectación cognitiva más leve (ANI y MND).

Para el diagnóstico de ANI y MND se requiere estudio neuropsicológico formal y estandarizado (lenguaje; atención/memoria de trabajo; Función ejecutiva/abstracción; Aprendizaje/recuerdo; velocidad de procesamiento de la información) (Antinoni A, et al, 2007). GeSIDA recomienda el instrumento BNCS validado en población VIH.

Se desconoce por ahora la evolución de las alteraciones cognitivas leves. Entre los factores de riesgo descritos en el desarrollo de HAND se incluyen aquellos que dependen del huésped: edad avanzada en la primoinfección, duración de la infección, retraso del inicio TAR, coinfección (Hepatitis C), drogas de abuso, riesgo vascular, predisposición genética, entre otros; y aquellos otros que dependen del VIH: subtipo, *neuroadaptación*, *compartimentalización* y resistencias, bajo Nadir CD4 (Heaton et al, 2010), efecto del TAR. El síndrome de escape viral puede ser causa de deterioro cognitivo progresivo. Ocurre en aquellos pacientes que tras lograrse una supresión virológica por la TAR, aparecen niveles detectables de RNA VIH en su LCR, evidenciando replicación viral en el SNC (Peluso et al, 2012), en ocasiones por compartimentalización de genotipos VIH resistentes. El diagnóstico diferencial del HAND obliga a descartar todas aquellas causas que pueden provocar deterioro cognitivo en la población general y conocer el grado de contribución de determinadas comorbilidades asociadas a la infección VIH. Se recomienda realizar una punción lumbar (PL) para descartar otras infecciones oportunistas, y apoyar el diagnóstico HAND con un líquido cefalorraquídeo (LCR) con leve hiperproteíorraquia, discreta pleocitosis mononuclear (<50 cel) y carga viral detectable, siendo indetectable ó 1 logaritmo menor en plasma detectan niveles En estos pacientes se detecta nivel La RMN en pacientes con HAD muestra atrofia cerebral (Schouten et al, 2011) marcada en caudado y sustancia blanca, con lesiones parcheadas hiperintensas en sustancia blanca que pueden correlacionarse neuropatológicamente con altos niveles regionales de VIH. Ante el diagnóstico de HAND en pacientes en TAR y supresión virológica en plasma, si se detecta carga viral en LCR se debe intentar cambiar la pauta de TAR a otra de mayor penetrabilidad en el SNC (AZT, NVP, IDV/r) (GeSIDA y SPNS, 2013).

DETERIORO COGNITIVO EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE (EM)

Hasta el 65% de los pacientes con EM presentan algún grado de deterioro cognitivo a lo largo de su evolución, principalmente en atención, aprendizaje, memoria a corto plazo, velocidad de procesamiento de la información y función ejecutiva (Deloire et al, 2005; Chiaravalloti et al, 2008), con una prevalencia baja de síndromes corticales tales como afasia, apraxia y agnosia. Se ha estimado que hasta el 35% de los pacientes con síndrome clínico aislado presentará disfunción cognitiva en los primeros cinco

años de evolución independientemente de su progresión a EM y sin necesidad de progresar en su escala de discapacidad (EDSS) (Reuter et al, 2011).

No obstante, el deterioro cognitivo grave ocurre en menos de un 5% de los pacientes con EM, en pacientes muy afectados (Staff et al, 2009) con formas progresivas (estudio MINIMUS; Ruano et al, 2016; Ruet et al, 2013), y/o en cursos prolongados sobre la quinta o sexta década de la vida.

La RMN del paciente con deterioro cognitivo suele mostrar mayor carga lesional en sustancia blanca y en T2, persistencia de black holes en T1, menor volumen cortical y atrofia en sustancia blanca, cuerpo calloso y tálamo (Filippi et al, 2010), con menor transferencia de magnetización global y regional (Amato et al, 2008). En la práctica clínica diaria, se recomienda la batería cognitiva BICAMS (Vanotti et al, 2016) al no precisar formación específica y requerir no más de 15 minutos. Ante toda queja cognitiva en un paciente con EM debemos descartar la posibilidad de que sean debidas a depresión, especialmente cuando estén afectadas funciones ejecutivas. Hasta la fecha ningún ensayo clínico ha presentado como variable principal el deterioro cognitivo por lo que no existe evidencia científica para recomendar un determinado tratamiento modificador de la enfermedad frente a otro (Fernández et al, 2017).

HIDROCEFALIA CRÓNICA DEL ADULTO (HCA)

Aunque se trata de un síndrome infrecuente, con una frecuencia en series de demencia que suele estimarse entre 2 a 20 casos por millón de habitantes/año (Krauss et al, 2004), la posibilidad de poder revertirlo total o parcialmente contribuyó a la difusión del concepto de *demencias tratables o reversibles*. Denominado previamente hidrocefalia a presión normal, se desestimó este término al evidenciarse que la presión intraventricular presenta ondas elevadas. Cuando el origen es idiopático suele afectar a pacientes por encima de los 60 años sin diferencias de género y su etiopatogenia sigue siendo incierta, con factores de riesgo vascular y peor respuesta al tratamiento evacuador. Como casos secundarios, se ha relacionado con hemorragias subaracnoideas o intraventriculares, traumas craneales graves, meningitis víricas subclínicas o crónicas (infecciosas, inflamatorias, carcinomatosas) y descompensaciones de hidrocefalias congénitas en la senectud por aumento de la presión venosa

yugular (Kreff et al, 2004) . La mayoría de estos casos secundarios están originados por una insuficiente reabsorción de LCR pudiendo afectar a cualquier edad.

La HCA se caracteriza por la triada típica de apraxia-ataxia frontal de la marcha, incontinencia de esfínteres y deterioro cognitivo, que suele evolucionar en ese orden como resultado de la disfunción de la sustancia blanca periventricular con conexiones frontales ocasionada por la ventriculomegalia (Lenfeldt et al, 2008) y por la isquemia subcortical. Cognitivamente se aprecia apatía, enlentecimiento psicomotor, inatención, fallos disejecutivos y mnésicos con dificultad para el aprendizaje y mejoría con el reconocimiento (Iddon et al, 1999). La presencia de signos corticales es atípico en la HCA, al menos en sus fases iniciales. La anomia se ha asociado con una peor respuesta tras la cirugía (Graff-Radford et al, 1989). La afectación inicial respecto al control esfinteriano suele ser la urgencia miccional con polaquiuria con hiperactividad del detrusor en los estudios urodinámicos. Su neuroimagen muestra dilatación pasiva del sistema ventricular supra e infraventricular , de predominio en zonas rodeadas por sustancia blanca como astas frontales (Índice de Evans $\geq 0,33$), astas temporales, occipitales, tercer ventrículo y trígono, sobre las que ejerce presión local, con surcos pequeños comparados con la dilatación ventricular y leucoencefalopatía periventricular. Un patrón indicador de HCA es la dilatación de surcos silvianos y basales con colapso de los surcos corticales superiores. La RMN puede mostrar el paso transependimario del LCR como una señal hiperintensa periventricular y su paso rápido por el acueducto de Silvio como una señal de vacío. El test de Miller Fisher consiste en realizar una punción lumbar evacuadora de LCR tras comprobar su normopresión, obteniendo de 30 a 50 ml de LCR y valorar si se sigue de mejoría en la marcha/estación (test de Tinetti) en las horas y/o días siguientes. Presenta un excelente valor predictivo positivo (90-100%) pero con limitado valor predictivo negativo (30-50%), por lo que muchos pacientes pueden mejorar con la cirugía sin haber presentado respuestas tras la evacuación licuoral inicial. Se han descrito complicaciones como hematoma subdural en 2 de 38 pacientes de una serie (Walchenbach R et al, 2002). Si se confirma una respuesta satisfactoria se procederá a colocar derivación ventriculoperitoneal de LCR. Han sido descritos como factores predictores de buen pronóstico la ausencia de demencia, etiologías conocidas secundarias frente a idiopáticas, tiempo de evolución inferior a 6 meses, pacientes más jóvenes y clínica inicial predominante de afectación de la marcha (Hebb et al, 2001).

DETERIORO COGNITIVO Y FÁRMACOS

Algunos medicamentos de uso habitual en personas de edad avanzada pueden agravar su deterioro cognitivo o suponer un factor de riesgo para su presentación. Se ha relacionado con dosis elevadas y tratamientos prolongados. Los fármacos relacionados son primordialmente aquellos con efectos anticolinérgicos, entre los que se encuentran antidepresivos tricíclicos, como la doxepina, antihistamínicos de primera generación, como la clorfeniramina, y antimuscarínicos para el control de la vejiga, tales como oxibutinina; benzodiazepinas y opiáceos, planteándose si los efectos pueden ser irreversibles con un uso mantenido. En esta dirección, un reciente estudio (Risacher et al, 2016) analiza mediante PET y RMN la asociación entre el uso de fármacos con efectos anticolinérgicos y el aumento de la atrofia cerebral, deterioro cognitivo y riesgo de demencia en pacientes ancianos. Los datos clínicos, cognitivos y de neuroimagen quedaron recogidos en dos estudios longitudinales, uno orientado al Alzheimer (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative; ADNI) y otro orientado al estudio de la memoria en ancianos (Indiana Memory and Aging Study; IMAS). Se evidenció que en aquellos pacientes que tomaban al menos un fármaco con actividad anticolinérgica media o alta, según la Anticholinergic Cognitive Burden Scale, se observó disminución del volumen cortical total y de la densidad cortical del lóbulo temporal frente a los que no tomaban dicha medicación. Asimismo, dichos pacientes presentaron una puntuación media más baja en memoria (Wechsler Memory Scale–Revised Logical Memory Immediate Recall) y en función ejecutiva (Trail Making Test Part B y Executive function composite score) frente a los pacientes sin tratamiento anticolinérgico.

Por otra parte, las benzodiazepinas (receptores GABA_A) presentan una acción inhibitoria sobre múltiples funciones cerebrales y pueden inducir efectos paradójicos como conductas desinhibidas o agresivas. Reducen la atención, facilitan los episodios confusionales e incrementan la incidencia de caídas y fracturas óseas desde los primeros días de tratamiento. Cognitivamente se evidencia afectación de la velocidad de procesamiento mental y de la agilidad motora, ocasionan un efecto amnésico anterógrado y agravan el deterioro amnésico preexistente. Respectivos trabajos no han confirmado, con resultados divergentes, una relación causal directa entre uso de BDZ y riesgo de deterioro cognitivo irreversible (Gray et al, 2016).

BIBLIOGRAFÍA

Amato MP, Portaccio E, Stromillo ML, Goretti B, Zipoli V, Siracusa G, et al. Cognitive assessment and quantitative magnetic resonance metrics can help to identify benign multiple sclerosis. *Neurology* 2008; 71: 632-8.

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5), American Psychiatric Association; Arlington, VA 2013.

Antinori A, Arendt G, Becker JT, et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology* 2007; 69:1789.

d'Arminio Monforte A, Cinque P, Mocroft A, et al. Changing incidence of central nervous system diseases in the EuroSIDA cohort. *Ann Neurol* 2004; 55:320.

Chiaravallotti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurology*, 7(12),1139-1150.

Deloire MS, Salort E, Bonnet M, Arimone Y, Boudineau M, Amieva H, Barroso B, Ouallet JC, Pachai C, Galliaud E, Petry KG, Dousset V, Fabrigoule C, Brochet B. Cognitive impairment as marker of diffuse brain abnormalities in early relapsing remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(4):519.

Fernández O, Oterino A, Oreja-Guevara C, Prieto M, Mendibe-Bilbao MM, García-Merino JA, et al. Revisión de la novedades del XXXII Congreso ECTRIMS 2016, presentadas en la IX Reunión Post-ECTRIMS (I). *Rev Neurol* 2017; 65 (1): 31-40.

Filippi M, Rocca MA, Benedict RH, DeLuca J, Geurts JJ, Rombouts SA, Ron M, Comi G. The contribution of MRI in assessing cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology*. 2010;75(23):2121.

Graff-Radford ND, Godersky JC, Jones MP. Variables predicting surgical outcome in symptomatic hydrocephalus in the elderly. *Neurology* 1989; 39:1601.

Gray SL, Dublin S, Yu O, Walker R, Anderson M, Hubbard RA, Crane PK, Larson EB. Benzodiazepine use and risk of incident dementia or cognitive decline: prospective population based study. *BMJ*. 2016;352:i90. Epub 2016 Feb 2.

Grupo de expertos del Grupo de Estudio de Sida (GeSIDA) y de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS). Documento de consenso sobre el manejo clínico de los trastornos neurocognitivos asociados a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014; 32 (1): 37-47

Heaton RK, Clifford DB, Franklin DR Jr, et al. HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy: CHARTER Study. *Neurology* 2010; 75: 2087.

Hebb AO, Cusimano MD. Idiopathic normal pressure hydrocephalus: a systematic review of diagnosis and outcome. *Neurosurgery* 2001; 49:1166.

Iddon JL, Pickard JD, Cross JJ, et al. Specific patterns of cognitive impairment in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus and Alzheimer's disease: a pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67:723.

Krauss JK, Halve B. Normal pressure hydrocephalus: survey on contemporary diagnostic algorithms and therapeutic decision-making in clinical practice. *Acta Neurochir (Wien)* 2004; 146:379.

Kreffth TA, Graff-Radford NR, Lucas JA, Mortimer JA. Normal pressure hydrocephalus and large head size. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2004; 18:35.

Lenfeldt N, Larsson A, Nyberg L, et al. Idiopathic normal pressure hydrocephalus: increased supplementary motor activity accounts for improvement after CFS drainage. *Brain* 2008; 131:2904.

McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Bradley TH, 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. *Alzheimer and Dementia* 2011; 7 (3): 263-269

Peluso MJ, Ferretti F, Peterson J, Lee E, Fuchs D, Boschini A, Gisslén M, Angoff N, Price RW, Cinque P, Spudich S. Cerebrospinal fluid HIV escape associated with progressive neurologic dysfunction in patients on antiretroviral therapy with well controlled plasma viral load. *AIDS*. 2012; 26 (14):1765.

Ragin AB, Du H, Ochs R, et al. Structural brain alterations can be detected early in HIV infection. *Neurology* 2012; 79:2328.

Reuter F, Zaaaroui W, Crespy L, Faivre A, Rico A, Malikova I, et al. Frequency of cognitive impairment dramatically increases during the first 5 years of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82: 1157-9.

Risacher SL, McDonald BC, Tallman EF, West JD, Farlow MR, Unverzagt FW, Gao S, Boustani M, Crane PK, Petersen RC, Jack CR Jr, Jagust WJ, Aisen PS, Weiner MW, Saykin AJ, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Association Between Anticholinergic Medication Use and Cognition, Brain Metabolism, and Brain Atrophy in Cognitively Normal Older Adults. *JAMA Neurol*. 2016 Jun;73(6):721-32.

Ruet A, Deloire M, Charré-Morin J, Hamel D, Brochet B. Cognitive impairment differs between primary progressive and relapsing-remitting MS. *Neurology*. 2013 Apr; 80(16):1501-8. Epub 2013 Mar 20.

Schouten J, Cinque P, Gisslen M, et al. HIV-1 infection and cognitive impairment in the cART era: a review. *AIDS* 2011; 25:561.

Staff NP, Lucchinetti CF, Keegan BM. Multiple sclerosis with predominant, severe cognitive impairment. *Arch Neurol* 2009; 66: 1139.

Vanotti S, Smerbeck A, Benedict RHB, et al. A new assessment tool for patients with multiple sclerosis from Spanish speaking countries: validation of the Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS) in Argentina. *Clin Neuropsychol* 2016; 30: 1023-1031.

Walchenbach R , Geiger E, Thomeer RT, Vanneste JA. The value of temporary external lumbar CSF drainage in predicting the outcome of shunting on normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72:503.

Weytingh, M.D., Bossuyt, P.M.M. & van Crevel, H. Reversible dementia: more than 10% or less than 1%?. *J Neurol* (1995) 242: 466

Tabla 1.

Trastornos metabólicos adquiridos tóxicos y carenciales

Fármacos: litio; metotrexato; hidantoínas
 Anoxia: hipóxica; hipercápnica-hipóxica
 Déficit de B12, B1, ácido fólico, B3
 Tóxicos: metales pesados (plomo, mercurio)
 Alcoholismo y otras drogas ilícitas
 Hipoglucemia crónica
 Hipo e hipertiroidismo
 Panhipopituitarismo
 Hipoparatiroidismo primario o secundario
 Uremia y demencia dialítica
 Degeneración hepatocerebral adquirida

Asociada a neoplasia

Gliomas o linfomas del cuerpo calloso
 Meningiomas frontales
 Gliomatosis cerebri
 Linfoma endovascular
 Metástasis o meningitis carcinomatosa
 Síndromes paraneoplásicos («encefalitis límbica»)

Traumatismo

Hematoma subdural crónico
 Secuela de contusiones cerebrales múltiples
 Demencia pugilística

Infecciones y encefalopatías inflamatorias

Meningoencefalitis crónicas por:
 a. Bacterias [*Borrelia*, *Bruceella*, *Listeria*, *Mycoplasma*, sífilis o micobacterias]
 b. Hongos (criptococo)
 c. Virus de acción lenta (panencefalitis esclerosante subaguda, leucoencefalopatía multifocal progresiva, VIH); encefalitis VHS.
 d. Encefalopatías priónicas
 e. Enfermedad de Whipple
 f. Encefalitis autoinmunes
 g. Síndrome de Sjögren y otros estados disímunes

Enfermedades desmielinizantes

Esclerosis múltiple y sus variedades
 Leucodistrofias

Enfermedades de depósito y metabólicas congénitas

Enfermedad de Lafora
 Enfermedad de los cuerpos poliglucosados (*poliglucosan-body*)
 Enfermedad con cuerpos de inclusión intranucleares
 Lipoidosis
 Mucopolisacaridosis
 Aminoacidurias

Hidrocefalia («a presión normal»)

Por enfermedades psiquiátricas

Otras

CAPÍTULO 7

EXPLORACIÓN NEUROLÓGICA

Ignacio Carrera Sánchez, Jose María Aguilera Navarro

UGC- NEUROLOGIA. Hospital "Nuestra Sra. de Valme" . Sevilla

La exploración neurológica puede permitir una aproximación diagnóstica a la etiología del deterioro cognitivo (ver tabla de etiologías). Una adecuada sistematización del abordaje al paciente es fundamental para hallar claves de la etiología del proceso.

No se puede afirmar que existe "una" (única) exploración neurológica en el diagnóstico del paciente con deterioro cognitivo.

En este capítulo nos vamos a limitar a la exploración física, la valoración neuropsicológica se desarrolla específicamente en otro capítulo de esta revisión.

HISTORIA CLINICA

En primer lugar, se debe señalar que la anamnesis al paciente con deterioro cognitivo puede resultar insuficiente para la valoración del paciente por el clínico. Es fundamental una corroboración por parte del familiar o del acompañante, de tal modo que se ha demostrado que cuando son los familiares los que refiere las quejas de memoria del paciente es más probable que se trata de un deterioro cognitivo que cuando lo hace el propio que, con frecuencia, se trata de alteraciones del ánimo.

La historia debe recoger el comienzo, la duración, y la progresión de los síntomas en los deterioro cognitivo. El perfil temporal, el modo de inicio lento o brusco de los síntomas te señala la causa. Así, en las enfermedades neurodegenerativas suelen tener una instauración lenta de los síntomas, a lo largo de meses o años. En otros pacientes con deterioro cognitivo de etiología vascular o traumática, el curso es más rápido, puede ser de días, como en

los casos de hematoma subdural. En otros casos, puede ser de perfil ictal como en infartos de localización estratégica, por ejemplo, "agudos" por lesiones talámicas. En la anamnesis, no se debe olvidar preguntar específicamente por la situación previa del paciente a nivel funcional (qué actividades de la vida diaria realizaba habitualmente en los últimos meses) dado que, con frecuencia, parece "un inicio brusco" como ocurre en ancianos ingresados en un hospital y la familia, si se le pregunta, puede referir fallos cognitivos desde meses antes. La progresión de los síntomas en semanas puede indicar una enfermedad infecciosa (como en meningitis crónicas o en enfermedades priónicas como el Creutzfeldt-Jakob).

Hasta en un 20% de los pacientes, el inicio del deterioro cognitivo se manifiesta cambios de personalidad o alteraciones conductuales. La depresión puede dificultar el diagnóstico del deterioro cognitivo. Un trastorno depresivo mayor puede imitar una demencia. En la evaluación del paciente con depresión muestra una atención alterada, fallos de memoria, apatía, y tendencia al aislamiento social. Otros datos acompañantes puede ayudar a sospechar un trastorno depresivo, como antecedentes de depresión, alteraciones del sueño y/o ataques de pánico. Un hallazgo frecuente en los test cognitivos es la variabilidad en la realización de los test, con frecuentes respuestas tipo "no lo sé" y otras con respuestas correctas.

En cualquier caso, un paciente con alteraciones de conducta o cambios de personalidad puede señalar un proceso del lóbulo frontal, ya sea de la causa que se (tumoral, vascular, o neurodegenerativa). Cualquier cambio de personalidad debe ser valorado con respecto a la personalidad previa del paciente. La existencia de enfermedades psiquiátricas, tipo trastorno bipolar o de tipo esquizoide, es relevante.

Siguiendo con la entrevista del paciente, debemos preguntar por la existencia de enfermedades sistémicas en el paciente que puede estar relacionada con la existencia de un deterioro cognitivo. El paciente con manifestaciones clínicas de una aterosclerosis severa, como una arteriopatía periférica o una cardiopatía isquémica y, por supuesto, ictus previos nos debe hacer plantearnos un deterioro cognitivo asociado a una enfermedad vascular cerebral. Además, de la arteriosclerosis, otras enfermedad sistémicas con afectación vascular son las enfermedades inflamatorias autoinmunes como lupus, granulomatosis, etc. Dentro de las enfermedades autoinmunes, está la esclerosis múltiple que puede causar deterioro cognitivo.

En la anamnesis es importante recoger si existen antecedentes de algunos tipos de cirugía como, por ejemplo, tiroidea, suprarrenal o gástrica que pueden dar alteraciones metabólicas que provoquen deterioro cognitivo. Preguntar sobre la actividad laboral realizada por el paciente, por ejemplo, si ha habido exposición a tóxicos industriales o agrícolas, como pesticidas, aerosoles industriales, etc. También, es relevante antecedentes de hábitos tóxicos como alcoholismo o drogas, promiscuidad sexual, o la toma de determinados fármacos como antipsicóticos, benzodiazepinas, anticonvulsivos, antagonistas dopaminérgicos, betabloqueantes, o bloqueantes de receptores H₂, etc.

La historia familiar de enfermedad de Huntington o de enfermedad de Alzheimer o fronto-temporales, lógicamente tiene mucha relevancia. Incluso, cuando no tiene una herencia genéticamente demostrada, como en la enfermedad de Alzheimer, ya que la existencia de casos en la familia multiplica el riesgo de padecerla. Determinadas enfermedades vasculares que pueden provocar deterioro cognitivo tienen un patrón de herencia que se puede demostrar como en la microangiopatía cerebral no aterosclerótica autosómica dominante (CADASIL) o autosómica recesiva (CARASIL).

EXPLORACIÓN NEUROLÓGICA

En este capítulo, no incluimos la valoración neuropsicológica que tiene un capítulo aparte (en esta exploración incluyo la valoración de las afasias). Tampoco, es intención de este monográfico explicar las técnicas de exploración por sistemas funcionales neurológicos (pares craneales, fuerza y tono muscular, valoración sensitiva, reflejos osteo-tendinosos, cerebelo, y marcha). A pesar del escaso tiempo del que se dispone en la práctica clínica habitual no se debe olvidar una valoración por sistemas funcionales en los pacientes que consultan por deterioro cognitivo ya que es la clave para decidir los estudios complementarios a realizar al paciente.

En la exploración neurológica, lo habitual es que encontremos la afectación de distintos sistemas funcionales en pacientes con deterioro cognitivo de la misma etiología. Por ejemplo, en los pacientes con deterioro cognitivo asociado a enfermedad vascular no existe un síndrome único, a veces los pacientes pueden presentar déficits neurológicos focales, en otras un trastorno de la marcha progresivo con esfínteres que puede imitar a una hidrocefalia crónica del

adulto. De forma similar puede ocurrir en otros casos de causa tumoral o infecciosa.

La valoración física, como se ha dicho, debe ser sistemática y completa. Habitualmente, comienza con la valoración de los pares craneales, se debe explorar las pupilas, una anisocoria puede indicar una lesión ocupante de espacio, la respuesta pupilar a la luz está alterada en la sífilis. El fondo de ojo puede confirmar la presencia de una elevación de la presión intracraneal, ya sea por hidrocefalia o por cualquier lesión ocupante de espacio (de tipo tumoral o colecciones hemáticas subdurales o infecciosas). La exploración de los óculo-motores puede estar alterada en distintas entidades, ya sea deterioro cognitivo secundario a tumoraciones (VI par uni o bilateral) o en pacientes con enfermedades neurodegenerativas como la parálisis supranuclear progresiva o en las de origen priónico (apraxia de la mirada). Un paciente con parálisis facial bilateral puede verse en paciente con sarcoidosis. Procesos infiltrativos de base de cráneo puede combinar distintas combinaciones de afectación de pares craneales bajos, ya sean infecciosos o neoplásicos.

En cuanto a la valoración de la fuerza o de la sensibilidad puede ser clave para la orientación de la causa del deterioro cognitivo. En paciente con hematomas subdurales. Demencia asociada a enfermedad vascular, o tumoraciones puede encontrarse déficits motores y sensitivos hemilaterales. Las alteraciones sensitivas corticales o de integración, como negligencias o extinción sensitiva, o discriminación entre dos puntos, grafestesia, aparecen en pacientes con degeneración cortico-basal, post-ictus o tumorales o infecciosas como la leucoencefalopatía multifocal progresiva entre otras. En los casos con déficit de vitamina B12 se puede encontrar una alteración de sensibilidad profunda por afectación cordonal posterior (con o sin datos de neuropatía).

La valoración del tono muscular en pacientes con deterioro cognitivo te señala la presencia de un trastorno piramidal (en tumores, enfermedades vasculares, tumorales o desmielinizantes/inflamatorias). En los casos que presenten signos extrapiramidales, aparecen en entidades parkinson-plus, hidrocéfalo, demencia pugilística, tóxicas (por medicamentos) o infecciosas o algunas metabólicas (hepática). Un aumento del tono de tipo piramidal de claro predominio en miembros inferiores es un hallazgo frecuente en los pacientes de deterioro cognitivo vascular por enfermedad microangiopática.

Junto al tono, los reflejos osteo-tendinosos son importantes para sospechar la etiología del deterioro cognitivo. Una hipertonia piramidal con hiperreflexia, aumento del área reflexógena o clonus nos informan de la afectación de la vía piramidal. La presencia de signo de Babinski o de Hoffman lo puede completar. La coexistencia de una neuropatía en el paciente con deterioro cognitivo puede provocar una hipo o arreflexia, que puede aparecer en los paciente con enfermedad tiroidea, diabetes mellitus, déficits vitamina del grupo B, en la uremia, hepatópatas, y intoxicaciones por metales pesados, o alteraciones del metabolismo del calcio que pueden ayudar a conocer la causa del deterioro cognitivo.

La exploración del cerebelo en pacientes con deterioro cognitivo puede estar alterada en entidades neurodegenerativas como olivoponto-cerebelosa o pueden aparecer en pacientes con enfermedad vascular cerebral. No es específica por si misma ya que aparece en deterioro cognitivo de causa infecciosa como paciente con VIH, en Creutzfeldt-Jakob, desmielinizantes, o en meningitis crónicas. También, en pacientes con deterioro cognitivo del alcohólico o por medicamentos. Siempre hay que descartar lesiones ocupantes de espacio.

La marcha está claramente afecta en el hidrocéfalo de cualquier origen (normotensivo del adulto o obstructivo de la causa que sea). La marcha en flexión, con paso corto, y festinación aparece en los pacientes con parkinsonismo del origen que sea. Lógicamente, el tipo de alteración de la marcha puede ir variando según la localización lesional (marcha piramidal, cerebelosa, parkinsoniana, etc.). Así pues, la marcha hemiespástica o paraespásticas se detecta en los pacientes con deterioro cognitivo y lesión en la vía piramidal. En el deterioro cognitivo asociado a enfermedad vascular cerebral, el trastorno de la marcha, frecuentemente, presenta caídas frecuentes por la inestabilidad, al igual que en la parálisis supranuclear progresiva por los trastorno de los movimientos oculares. La ataxia, junto con alteraciones movilidad ocular y la presencia de mioclonias son claves en el reconocimiento del deterioro cognitivo de origen priónico.

La coexistencia de deterioro cognitivo con movimientos anormales (temblor, distonia, coreo-atetosis) no son específicos de un determinada entidad. La enfermedad de Huntington, los movimientos coreicos, aparecen junto con trastorno de personalidad y deterioro cognitivo. También, la presencia de mioclonias aparece en las enfermedades mitocondriales, de depósito (adrenoleucodistrofia, etc.) o en la encefalopatía post-anóxica o Hashimoto. En la enfermedad de Whipple puede encontrarse mioclonias focales palati-

nas, además, de artritis, malabsorción intestinal y deterioro cognitivo. El temblor de un miembro o cefálico puede ser la primera manifestación de una enfermedad de Wilson (que puede existir sin alteración hepática o de presencia de un anillo Keyser-Fleischer). Posteriormente, se desarrollará el síndrome clásico de disartria-disfagia, rigidez extrapiramidal y deterioro cognitivo.

Por último, la exploración neurológica en el deterioro cognitivo no debe dejar de buscar signos sistémicos, como signos de artritis (en paciente con colagenosis, TBC, en la enfermedad de Whipple, etc.), de lesiones cutáneas o de fotosensibilidad, alteraciones de la coagulación, etc. En ancianos, la palpación de las arterias temporales puede ser clave en el diagnóstico de un deterioro cognitivo de rápida evolución. La auscultación puede detectar arritmias embolígenas o soplos laterocervicales en paciente con deterioro cognitivo asociado a enfermedad vascular cerebral. La inspección del paciente puede señalar una enfermedad tiroidea por la alteración en las cejas, en la aspereza de la piel o cambios en el habla. En la enfermedad de Cushing, la obesidad troncular, la alteración en la distribución de la grasa (cuello de búfalo) y alteración que son características. Al contrario, la enfermedad de Addison provoca debilidad generalizada por hipotensión, palidez cutánea con hiperpigmentación de areolas mamarias. Los estigmas cutáneos del abuso de bebidas alcohólicas son manifiestos en los paciente con deterioro cognitivo enólico. En el abuso de drogas, la hiperpigmentación de la piel y las cicatrices de las inyecciones sobre venas puede ser un dato de utilidad en la valoración del paciente. En los casos de intoxicación por plomo o arsénico alteran las uñas y la encías dentarias.

En resumen, la exploración neurológica realizada por un neurólogo competente, además de la neuropsicológica, aportan datos sobre la etiología del deterioro cognitivo. El paso siguiente, para el diagnóstico, está en un estudio racional basado en los datos recogidos en la historia clínica. En los próximos capítulos, veremos estos pasos a seguir tras esta primera aproximación al paciente.

RECOMENDACIONES

A.- Todo paciente con deterioro cognitivo debe tener una historia clínica completa y sistematizada realizada por un neurólogo con experiencia clínica.

B.- El profesional debe contar con el tiempo necesario para poder realizarla según las recomendaciones en este sentido hechas por la SEN en la atención al paciente con deterioro cognitivo.

BIBLIOGRAFÍA

Cognitive Loss. Adams AC, MD. En: Mayo Clinics Essential Neurology. Mayo Clinics Scientific Press (ISBN 139781420079739). Rochester, MN, 2008. 46-53.

Alzheimers disease and other dementias. Neurologic disorders, 5ª p (sec 2). Principles of Internal Medicine, Harrison´s. Ed: Kaspers DL, Braunwald E, Hauser SL, Fauci A, Longo DL, Jameson LJ. McGrawhill, New York, 2015. 2393-2405.

Morera Guitard J, Escudero J, Aguilar M, Aguilera JM, et al. Conferencia de consenso sobre tiempos en Neurología. Recomendaciones sobre tiempos de visita para la asistencia neurológica ambulatoria en España. Neurología 2001;18:399-407.

En la tabla 1 se recogen distintos tipo de demencia.

TABLA 1

DEGENERATIVAS.-

Enfermedad de Alzheimer
 Demencia fronto-temporal
 Demencia de cuerpos de Lewy
 Parálisis supranuclear progresiva
 Degeneración cortico-basal
 Degeneracion olivo-ponto-cerebelos
 Enfermedad de Huntington
 Enfermedad de Parkinson avanzada
 Degeneración cortical focal

VASCULARES.-

Demencia multiinfarto
 Demencia tipo Binswanger
 Demencia por infarto estratégico
 Angiopatía amiloide
 Demencia post-hipoxica
 Vasculitis (primaria o secundaria)
 Enfermedades mitocondriales
 CADASIL (y otras enfermedades monogénicas)

POSTRAUMÁTICA.-

Síndrome postcontusional
 Demencia pugilística
 Hematoma subdural crónico

INFECCIOSAS/INFLAMATORIAS

Demencia VIH
 Encefalopatía pots-encefalitis por HVS
 Meningitis crónicas (TBC, criptococcus, cisticercosis, etc.)
 Sífilis
 Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob
 Leucoencefalopatía multifocal progresiva
 Panencefalitis suaguda esclerosante
 Sarcoidosis
 Enfermedad de Whipple

NEOPLÁSICAS.-

Tumor primario o metastásico
 Linfomas
 Encefalitis límbica paraneoplásica

METABÓLICAS.-

Enfermedad de Wilson
 Enfermedad tiroidea
 Síndrome de Wernicke-Korsakoff
 Demencia dialítica
 Demencia post-hipoglucémica
 Demencia en patologías crónicas urémica, hepatopatía, hipercapnica, hipercalcémica, Addison, Cushing, etc.
 Deficiencia de vitamina B12

TOXICAS.-

Demencia alcohólica
 Iatrogena (antidepresivos, anticonvulsivos, antidopaminérgicos, etc.)
 Abuso de drogas
 Intoxicación por metales pesados (plomo, mercurio, arsénico)

AUTOINMUNES

Desmielinizantes (esclerosis múltiple, etc.)
 Lupus eritematoso sistémico
 Poliarteritis nodosa
 Arteritis de la temporal
 Granulomatosis de Wegener
 Sarcoidosis
 Angiitis aislada del SNC

OTRAS

Enfermedad mental crónica
 Hidrocefalia a presión normal
 Hidrocefalias
 Adrenoleucodistrofias

CAPÍTULO 8

EVALUACIÓN COGNITIVA Y FUNCIONAL

Cristóbal Carnero Pardo¹

Samuel López Alcalde²

¹ *FIDYAN Neurocenter, Granada*

² *Unidad de Neurología Cognitivo-Conductual. Servicio de Neurología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada*

El diagnóstico de deterioro cognitivo (DC) se basa en la demostración formal de la existencia de una pérdida cognitiva mayor de la que es esperable por la edad, o bien, la constatación de una pérdida cognitiva con respecto a un nivel conocido previo. Se trata, frecuentemente, de una tarea difícil que exige la realización de evaluaciones detalladas que precisan un tiempo y dedicación específica y que sólo pueden ser llevadas a cabo por neuropsicólogos bien formados y experimentados. En ocasiones, en cambio, el menoscabo cognitivo es tan obvio y palmario que su documentación no precisa de evaluaciones sofisticadas y puede realizarse en la misma consulta.

Las demandas de atención por quejas cognitivas son cada día más frecuentes y la perspectiva es que sigan aumentando en un futuro próximo. Estas quejas, en muchos casos, no se corresponden con un verdadero DC, sino que están en relación con otros procesos, en especial, trastornos del ánimo o cambios significativos en las circunstancias vitales (jubilación, etc). El papel del profesional sanitario en general y del neurólogo en particular, debería ser la identificación de aquellos sujetos en los que ésta u otra queja o cualquier otro dato clínico percibido, se deban a un verdadero DC y la selección de aquellos otros con sospecha fundada que exijan un estudio más exhaustivo, con objeto de que sean sólo estos pacientes los estudiados en profundidad.

A pesar de la frecuencia y la relevancia de este problema de sa-

lud, cuatro revisiones sistemáticas recientes¹⁻⁴ no encuentran argumentos ni evidencias que justifiquen en el momento actual un despistaje poblacional indiscriminado de deterioro cognitivo en sujetos asintomáticos⁵. Esta recomendación no está reñida, en cambio, con recomendar una actitud de alerta que facilite el diagnóstico precoz y la identificación de casos apenas aparezcan los primeros síntomas y signos⁶ puesto que el diagnóstico precoz comporta más beneficios que inconvenientes para el paciente, la familia y la sociedad⁷.

El profesional, por tanto, debe mantener una postura ambivalente, por un lado, estar atento y predispuesto para realizar una detección y diagnóstico lo más precoz posible, y por otro ser capaz de actuar de filtro y cribado para asegurar un uso racional de los recursos disponibles; debe pues, optimizar la sensibilidad y la especificidad y no fomentar una en detrimento de la otra. Esto es solo posible si se mantiene una adecuada actitud de alerta, se realiza una historia clínica dirigida en la que un elemento esencial debe ser la información aportada por un informador y, por último, si se lleva a cabo una buena evaluación cognitiva abreviada.

Actitud de alerta

El profesional debe mantener una actitud proactiva y valorar en sus justos términos aquellas quejas subjetivas o del informador que sugieran la existencia de un DC, en especial, en aquellos casos que por sus circunstancias personales (edad, etc.) o médicas (antecedentes patológicos, fármacos, etc.) tengan especial riesgo de presentarlo.

La queja de pérdida de memoria es la principal y más frecuente señal de alarma, pero hay que ser sensible también a otras quejas que pueden tener el mismo significado, como las dificultades en la orientación, los problemas en el lenguaje, los cambios del carácter, los errores en tareas complejas (elaboración de comidas, etc) o las dificultades con el manejo del dinero, por citar las más frecuentes⁸. Estas quejas se deben valorar especialmente si en lugar de ser subjetivas, proceden o son corroboradas por un informador. La consulta es también un excelente palco desde el cual observar signos indirectos que sugieran la presencia de DC, como pueden ser el olvido de las citas, el incumplimiento de los tratamientos, la repetición de consultas, el desaliño y descuido en

el vestir, la falta de compostura de nueva aparición o el cambio en el carácter, que en muchas ocasiones son los primeros síntomas, sea porque predominan los síntomas conductuales sobre los cognitivos o por anosoagnosia o negligencia de éstos últimos. Esta actitud de alerta es conveniente transmitirla también a toda la sociedad con objeto de que se valoren adecuadamente los primeros síntomas que en no pocas ocasiones son atribuidos por los familiares, y lo que es peor, por algunos profesionales sanitarios, al proceso de envejecimiento y asumidos como inevitables, retrasando las consultas y por tanto la adecuada evaluación.

Entrevista al informador

El informador es un elemento esencial en la evaluación del DC ya que en muchas ocasiones es el origen de las sospechas o en su defecto, quien las puede corroborar o refrendar. Es además un testigo privilegiado de los cambios cognitivos, conductuales y funcionales que pueden haberse presentado a lo largo del tiempo. El informador puede también proporcionar una perspectiva libre de influencias educativas y culturales.

La entrevista al informador puede facilitarse o completarse con el uso de cuestionarios específicos⁹. El instrumento más conocido es el *Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly* (IQCODE) o Test del Informador, un instrumento que, incluso en su versión abreviada (17 items), resulta complejo y lento de aplicar, requiriendo además de la participación de un entrevistador¹⁰. En España se ha validado, en un estudio realizado en Andalucía, el *Ascertain Dementia-8* (AD8), un cuestionario muy breve que contiene 8 preguntas con respuestas Sí/No que puede ser autoadministrado sin precisar un nivel alto de lectura, lo que facilita su aplicación suponiendo en este caso¹¹ un importante ahorro de recursos y tiempo; este instrumento ha demostrado una excelente capacidad discriminativa para DC en especial cuando se utiliza conjuntamente con el Fototest¹².

Evaluación cognitiva abreviada

La evaluación cognitiva debiera formar parte de la exploración neurológica y general de todo paciente y el grado de detalle de ésta ajustarse al motivo de consulta; en algunos casos puede limitarse a una valoración informal durante la entrevista (obser-

ción, forma de expresarse, etc) y en otros, puede constituir el núcleo central de la exploración.

Al igual que el oftalmoscopio, el martillo o el diapasón facilitan la exploración física, los test cognitivos breves (TCBs) son instrumentos que facilitan la evaluación cognitiva que podemos llevar a cabo en nuestras consultas y que forzosamente habrá de ser simple y abreviada, reservando las evaluaciones formales y detalladas para los neuropsicólogos. Los TCBs deben poseer unas características que hagan de ellos unos instrumentos útiles y válidos, pero también es necesario aplicarlos de forma correcta y saber interpretar sus resultados.

Son muchas las características y cualidades que debiera poseer el TCB ideal (Tabla 1)¹¹, tal que no existe uno perfecto y adaptable a cualquier circunstancia. Independientemente de las cualidades psicométricas mínimas (validez, fiabilidad, etc.) que la práctica mayoría de instrumentos en uso cumplen, los TCBs utilizados en la evaluación de un posible DC, debieran poseer como mínimo las siguientes cualidades:

- 1.- Haber sido adaptado y validado en nuestro entorno, preferiblemente Andalucía, y en su defecto, en España;
- 2.- Haber sido específicamente validado para DC y no sólo para demencia;
- 3.- Tener una estructura multidominio, toda vez que se ha definido el DC como una afectación de uno o más dominios cognitivos y no sólo de la memoria;
- 4.- Contar con valores normativos ajustados por edad con respecto a los cuales comparar los resultados;
- 5.- Ser breve, aunque este es un concepto relativo y que depende del entorno y las circunstancias en las que se aplique. En algunas consultas de Neurología General podrían ser aplicados instrumentos de más de 15 minutos (MoCA, ACE, RUDAS), pero en cambio, en Atención Primaria, difícilmente se podría disponer de más de 5 minutos para esta evaluación. En general, conforme más tiempo requiera un instrumento, más detallado es y más se aproxima a lo que sería una evaluación cognitiva formal, lo que no necesariamente implica que sea mejor ni más recomendable.

Otras dos características deseables serían el que pudieran ser aplicados a personas analfabetos o sujetos con bajo nivel edu-

cativo y el que su uso fuese libre y sin coste. En la Tabla 2 se incluyen todos los TCBs validados en nuestro país con indicación expresa de si cumplen o no las características arriba señaladas, pudiendo comprobar que no son muchos los que cumplen todas las características referidas; en concreto, serían, de menor a mayor duración, el Test de Fluidez Verbal Semántica (TFV), el Test del Reloj (TdR)¹³, el Fototest¹⁴, el Eurotest¹⁵, el Mini-Mental¹⁶ y su adaptación española Mini-Examen Cognoscitivo (MEC)¹⁷, el *Montreal Cognitive Assesment* (MoCa)¹⁸ y el *Addenbrooke's Cognitive Examination* (ACE)¹⁹.

El TFVs, cuya versión más utilizada es animales en un minuto, es el instrumento más breve y simple; aunque se trata de una tarea única, es una tarea compleja en la que intervienen múltiples procesos cognitivos (memoria, atención, etc) por lo que es especialmente sensible al DC. Recientemente un estudio realizado en Andalucía ha mostrado que una versión abreviada (30 segundos) es tan efectiva como la versión clásica²⁰; hay disponibles datos normativos para esta versión abreviada²¹ y para la clásica²². El TFVs, es quizás el TCB con menor rendimiento diagnóstico, no obstante, puede ser un complemento ideal para utilizar asociado con otros instrumentos que no contengan tareas de fluidez (Test del Reloj, T@M, Mini-Mental, etc) o incluso utilizarlo como tarea de distracción en algunos test (Eurotest).

El TdR y más recientemente, el Mini-Cog que incluye el TdR y una prueba de recuerdo, han sido validados para la detección de DC en nuestro país; parte del estudio del Mini-Cog se realizó en Granada^{23, 24}. El inconveniente de estos instrumentos es que exigen un mínimo de destreza grafomotora por lo que no son bien aceptados ni adecuados para sujetos analfabetos y con bajo nivel educativo. Los únicos datos normativos disponibles del TdR, procedentes del estudio Leganés²⁵, se refieren a una forma de puntuación distinta a la utilizada en el estudio que evalúa su utilidad diagnóstica para DC; no hay datos normativos del Mini-Cog referidos a nuestro entorno.

El Fototest¹⁴ y el Eurotest¹⁵ han sido desarrollado en nuestra Comunidad Autónoma y diseñados específicamente para poder ser aplicados a sujetos analfabetos y con bajo nivel educativo. Cuentan ambos con múltiples estudios y sendos metaanálisis que avalan una adecuada utilidad diagnóstica para DC^{26, 27}; cuentan también con una buena fiabilidad test-retest e interobservador²⁸,

²⁹. Estas cualidades justifican el que ambos instrumentos hayan sido adaptados y validados en múltiples países. El Fototest cuenta además con versiones paralelas equivalentes³⁰ y datos normativos de la puntuación global y de los distintos dominios desagregados procedente de una amplia muestra de más de mil sujetos de nuestro entorno sociodemográfico³¹.

El Mini-Mental, a pesar de la extensión de su uso, tan sólo cuenta en nuestro país con un estudio dirigido a la detección de DC en Atención Primaria, también realizado en parte en nuestra Comunidad Autónoma³². Los resultados son llamativos por la discreta utilidad diagnóstica mostrada, el bajo punto de corte que optimiza el diagnóstico (22/23) y por la constatación de que el ajuste de puntuaciones no mejora esta clasificación. Cuenta además con múltiples inconvenientes entre ellos el coste que tiene asociado su uso³³.

Entre los instrumentos más largos, el MoCA¹⁸ ha alcanzado una amplia difusión y por el momento es el instrumento que parece estar sustituyendo internacionalmente al Mini-Mental, ya en amplio y acelerado desuso³⁴; lamentablemente, el único estudio del MoCA en nuestro país, realizado en Gerona³⁵, no obtiene buenos resultados para DC; sí dispone, en cambio, de un excelente estudio normativo³⁶.

Existen múltiples versiones del ACE19, en parte por mejoras progresivas introducidas, pero, sobre todo, por cambios obligados por problemas de copyright por similitudes con algunos ítems del Mini-Mental. La última versión, el ACE-III, se ha mostrado también útil en la detección de DC y demencia en un estudio realizado en Madrid³⁷ y dispone también de datos normativos ajustados a la edad en esa población³⁸; el inconveniente del ACE-III es que su aplicación exige más de 15 minutos. Existe una versión abreviada (Mini-ACE) de unos cinco minutos de duración, con la que se ha realizado un pequeño estudio en nuestro país, pero sólo para demencia³⁹.

Existen pocos estudios comparando la utilidad diagnóstica de estos instrumentos entre sí; en España, en concreto en nuestra Comunidad Autónoma, se ha llevado a cabo un estudio en el que se ha evaluado y comparado de forma prospectiva y cegada la utilidad diagnóstica y el coste-efectividad de los TCBs con una duración menor a diez minutos de uso en nuestro país (Mini-Men-

tal16, MIS⁴⁰, Eurotest¹⁵, T@M⁴¹, Fototest¹⁴), en la detección del DC en sujetos procedentes de Atención Primaria^{42, 43}. Los resultados (Tabla 3) muestran que el Mini-Mental es de forma muy significativa la alternativa menos coste-efectiva, independientemente de los otros muchos inconvenientes que tiene su uso y a los que antes se hizo referencia³³. El resto de los instrumentos muestran una efectividad y coste similar con las siguientes matizaciones: el MIS, que es un instrumento que evalúa sólo la memoria, no pudo aplicarse a más del 16% de la muestra que era analfabeta y en la práctica real hubiera exigido, por tanto, el uso de otro TCB en estos individuos; el Fototest siendo igual de efectivo que el Eurotest y el T@M, se aplica en menos de la mitad de tiempo (2.8 minutos) que éstos (6.8-7.1 minutos).

Existe otro estudio comparativo en el que se han incluido los TCBs de mayor duración (Mini-Mental, MoCA, ACE-III y RUDAs) todos ellos mostraron un aceptable rendimiento diagnóstico para Enf. de Alzheimer ligera (algunos sujetos tenían DC y otros demencia leve), en especial en sujetos con mayor educación, siendo el mejor el del ACE-III aunque sin alcanzar diferencias significativas⁴⁴.

El Fototest, el TCB con más estudios disponibles en nuestro entorno en el día de hoy, es el instrumento más recomendable, en especial en Atención Primaria, no sólo por su mejor coste-efectividad²⁷, sino también por su simplicidad y brevedad (<3 minutos) que lo convierten en la alternativa más coste-eficiente. No obstante, el profesional debiera conocer y manejar varios TCBs al objeto de utilizar aquel que más se adapte a las circunstancias concretas de cada paciente, pero también para poder utilizarlos de forma asociada o escalonada a efectos de mejorar la detección. La asociación de TCBs más conocida es la que conforma el Test de los 7 minutos⁴⁵, instrumento utilizado en el estudio Leganés, un estudio poblacional pero en el que sólo se estudió la utilidad para demencia⁴⁶; su uso está también limitado por el *copyright*. El uso asociado de TCBs debe buscar la complementariedad entre instrumentos a efectos de ampliar el abanico de dominios cognitivos evaluados; así, serían asociaciones útiles las de Fototest y Mini-Cog, o, Eurotest, TFV y MIS. La combinación de TCBs y cuestionarios al informador como el AD8 también mejora el rendimiento diagnóstico de ambos¹².

Frecuentemente la evaluación cognitiva abreviada ofrece resultados no concluyentes ya sea por las características personales del

sujeto (ej. alto nivel educativo) o por las limitaciones diagnósticas de los instrumentos breves utilizados; en estos casos, lo deseable sería disponer de una evaluación neuropsicológica formal llevada a cabo por un neuropsicólogo bien formado y experimentado. En caso de que no se dispusiera de este profesional, sería preciso hacer un seguimiento que permita evaluar la evolución de los resultados en los instrumentos utilizados y que permitiera detectar un deterioro con respecto al nivel previo. La evaluación neuropsicológica formal no sólo es imprescindible para el diagnóstico sindrómico del deterioro cognitivo, sino que también, en muchos casos lo es para definir el perfil de afectación cognitiva, esencial para diseñar la estimulación cognitiva, y también, para el seguimiento y la evaluación del tratamiento realizado.

Evaluación funcional

Una vez detectado y confirmado el DC, es imprescindible evaluar el posible impacto que sobre la capacidad funcional éste pueda tener. Las capacidades funcionales se clasifican a efectos prácticos en básicas, instrumentales y avanzadas⁴⁷; las primeras son las necesarias para el autocuidado (baño, aseo, vestido, alimentación, etc.) en tanto que las otras son las requeridas para desenvolverse en el domicilio, para la vida independiente en sociedad y para llevar a cabo los deseos, inquietudes y aficiones personales; son estas últimas capacidades las que primero se afectan en las primeras fases del deterioro cognitivo. Las actividades básicas de autocuidado se afectan en estadios más avanzados y es esta afectación la que determina fundamentalmente el grado de dependencia del sujeto.

La evaluación funcional puede realizarse durante la anamnesis, durante la exploración por observación directa, o, lo que es más frecuente, a través de escalas y cuestionarios cumplimentados con la ayuda de un informador cualificado y fiable. Suelen existir escalas independientes para cada tipo de actividades (Tabla 4) y otras en las que se valora todo el conjunto de actividades con el inconveniente de que la escala pierde homogeneidad a la vez que su aplicación es más compleja y larga.

La escala más utilizada para las actividades básicas es el Índice de Barthel⁴⁸ que es una medida cuantitativa que evalúa diez actividades básicas; tiene el inconveniente de que está muy orienta-

da a la valoración de las secuelas post-ictus, dando una gran relevancia a los aspectos motores (subir/bajar escaleras, etc.) menos relevantes en la mayoría de sujetos con DC. Otros instrumentos son el Índice de Katz⁴⁹ que clasifica a los sujetos en seis tipologías distintas lo que dificulta el seguimiento con este instrumento; y la Escala de incapacidad funcional de la Cruz Roja⁵⁰, una escala ordinal que distingue seis grados de afectación de severidad creciente (0: independencia, 5: incapacidad funcional total) debiendo el evaluador clasificar al paciente en el grado que más se aproxime a su situación actual según su impresión y criterio.

Las escalas de actividades instrumentales incluyen en general muchos ítems referidos a tareas domésticas por lo que suelen estar muy sesgadas desde el punto de vista de género, ya que muchas de estas tareas han sido hasta ahora desempeñadas preferentemente por las mujeres. Un ejemplo de ello es la Escala de Lawton y Brody⁵¹, en la que cuatro de las ocho actividades que evalúa se refieren a faenas domésticas; es mucho más práctica para su uso en consulta, por su brevedad y utilidad, su versión abreviada⁵² utilizada en el estudio PAQUID en la que se incluye sólo la evaluación de las cuatro tareas con menos sesgo de género (uso del teléfono, uso de medios de transportes, manejo de asuntos económicos y responsabilidad con respecto a su medicación). El Cuestionario de Actividad Funcional de Pfeffer (FAQ)⁵³, aun cuando contiene varios ítems de este tipo, es más práctico porque el peso relativo de éstos es menor y porque la forma de puntuar permite una mejor medida de la capacidad funcional.

Las escalas de actividades avanzadas de la vida diaria, por su complejidad y duración deben reservarse para consultas especializadas; entre ellas resulta especialmente interesante la versión española de la Escala Bayer de Actividades de la Vida Diaria⁵⁴, una escala de 25 ítems de aplicación laboriosa. Recientemente se han desarrollado algunas escalas dirigidas específicamente a la evaluación de sujetos con DCL, que teóricamente no tienen menoscabo funcional alguno; ninguna de ellas, ni tan siquiera la más conocida, *Activities of Daily Living Mild Cognitive Impairment* (ADL-MCI)⁵⁵, han sido adaptadas ni validadas en nuestro país.

RECOMENDACIONES DE CONSENSO DE LA SOCIEDAD ANDALUZA DE NEUROLOGÍA (SAN)

A.- La SAN no recomienda en el momento actual la realización de un despistaje de DC en sujetos asintomáticos, pero sí mantener una actitud de alerta proactiva y diligente ante la aparición de quejas subjetivas o de algún informador o la detección del más mínimo signo de sospecha.

B.- La SAN recomienda, de ser posible, la realización de una entrevista estructurada al informador, en concreto por su facilidad, brevedad y carácter autoaplicado, el AD8.

C.- La SAN recomienda que todos los sujetos con sospecha de DC cuenten con una evaluación cognitiva abreviada que incluya al menos un TCB multidominio, adecuadamente validado y que disponga de valores normativos ajustados por edad y nivel educativo.

D.- La SAN recomienda el uso del Fototest como TCB de referencia que puede ser utilizado de forma aislada o asociado y combinado con otros TCBs o cuestionarios al informador.

E.- En los sujetos en los que se detecte o identifique un DC, la SAN recomienda hacer una evaluación funcional que contemple al menos las actividades básicas e instrumentales, de forma informal o recurriendo a alguna de las escalas disponibles.

F.- La SAN recomienda la realización de evaluaciones neuropsicológicas formales llevadas a cabo por neuropsicólogos bien formados y experimentados en los casos en los que la evaluación abreviada no permita un diagnóstico fiable.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Lin JS, O'Connor E, Rossom RC, Perdue LA, Eckstrom E. Screening for cognitive impairment in older adults: A systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2013;159:601-12.
- 2.- United Kingdom National Screening Committee. The UK NSC recommendation on screening for dementia. London: Public Health England, 2015.
- 3.- Gerontology Society of America Workgroup on Cognitive Impairment Detection and Earlier Diagnosis. Report and Recommendations. Washington DC, USA The Gerontology Society of America, 2015.
- 4.- Canadian Task Force on Preventive Health C, Pottie K, Rahal R, Jaramillo A, Birtwhistle R, Thombs BD, et al. Recommendations on screening for cognitive impairment in older adults. *CMAJ* 2016;188:37-46.
- 5.- Chambers LW, Sivananthan S, Brayne C. Is Dementia Screening of Apparently Healthy Individuals Justified? *Adv Prev Med* 2017;2017:9708413.
- 6.- Morley JE, Morris JC, Berg-Weger M, Borson S, Carpenter BD, Del Campo N, et al. Brain health: the importance of recognizing cognitive impairment: an IAGG consensus conference. *J Am Med Dir Assoc* 2015;16:731-9.
- 7.- Dubois B, Padovani A, Scheltens P, Rossi A, Dell'Agnello G. Timely Diagnosis for Alzheimer's Disease: A Literature Review on Benefits and Challenges. *J Alzheimers Dis* 2016;49:617-31.
- 8.- Galvin JE, Sadowsky CH, Nincds A. Practical guidelines for the recognition and diagnosis of dementia. *J Am Board Fam Med* 2012;25:367-82.
- 9.- Conde Sala J, López Pousa S. Los cuestionarios al informador. En: Carnero Pardo C, ed. *Test cognitivos breves*. Leganés (Madrid): Naturprint SL, 2015.
- 10.- Morales JM, Gonzalez-Montalvo JI, Bermejo F, Del-Ser T. The screening of mild dementia with a shortened Spanish version of the "Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly". *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1995;9:105-11.
- 11.- Carnero Pardo C. Los test cognitivos breves [online]. Available at: <https://www.hipocampo.org/originales/original0011.asp>. Accessed 28 de Febrero.
- 12.- Carnero Pardo C, de la Vega Cotarelo R, Lopez Alcalde S, Martos Aparicio C, Vilchez Carrillo R, Mora Gavilan E, et al. Evaluación de la utilidad diagnóstica de la versión española del cuestionario al informador <<AD8>>. *Neurología* 2013;28:88-94.
- 13.- Shulman KI. Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test? *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15:548-61.
- 14.- Carnero Pardo C, Sáez-Zea C, Montiel Navarro L, Del Saz P, Feria Vilar I, Pérez Navarro MJ, et al. Utilidad diagnóstica del Test de las Fotos (Foto-test) en deterioro cognitivo y demencia. *Neurología* 2007;22:860-9.
- 15.- Carnero-Pardo C, Montoro-Rios MT. Evaluación preliminar de un nuevo test de cribado de demencia (Eurotest). *Rev Neurol* 2004;38:201-9.
- 16.- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-98.

- 17.- Lobo A, Ezquerro J, Gomez Burgada F, Sala JM, Seva Diaz A. El miniexamen, cognoscitivo (un "test" sencillo, practico, para detectar alteraciones intelectuales en pacientes medicos). *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines* 1979;7:189-202.
- 18.- Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:695-9.
- 19.- Mathuranath PS, Nestor PJ, Berríos GE, Rakowicz W, Hodges JR. A brief cognitive test battery to differentiate Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Neurology* 2000;55:1613-20.
- 20.- Herrera García J, Guillén Martínez V, López Alcalde S, Vilchez Carrillo R, Carnero Pardo C. Validez discriminativa de una prueba de fluidez verbal semántica abreviada. En: *Neurología*, ed. LXIX Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología. Valencia 2017.
- 21.- Rego García M, Valderrama Martín C, Andreo Jiménez F, Herrera García J, López Alcalde S, Carnero Pardo C. Valores normativos de pruebas de fluidez verbal abreviada en pacientes neurológicos sin deterioro cognitivo. XL Reunión Anual de la Sociedad Andaluza de Neurología. Ronda (Málaga) 2017.
- 22.- Pena-Casanova J, Quinones-Ubeda S, Gramunt-Fombuena N, Quintana-Aparicio M, Aguilar M, Badenes D, et al. Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for verbal fluency tests. *Arch Clin Neuropsychol* 2009;24:395-411.
- 23.- Cacho J, Benito-Leon J, Garcia-Garcia R, Fernandez-Calvo B, Vicente-Villardón JL, Mitchell AJ. Does the combination of the MMSE and clock drawing test (mini-clock) improve the detection of mild Alzheimer's disease and mild cognitive impairment? *J Alzheimers Dis* 2010;22:889-96.
- 24.- Carnero-Pardo C, Cruz-Orduna I, Espejo-Martinez B, Martos-Aparicio C, Lopez-Alcalde S, Olazarán J. Utility of the Mini-Cog for detection of cognitive impairment in primary care: data from two spanish studies. *Int J Alzheimers Dis* 2013;2013:285462.
- 25.- del Ser Quijano T, Sanchez Sanchez F, Garcia de Yébenes MJ, Otero Puime A, Zunzunegui MV, Muñoz DG. Versión española del Test de los 7 Minutos. Datos normativos de una muestra poblacional de ancianos de más de 70 años. *Neurología* 2004;19:344-58.
- 26.- Carnero Pardo C, Espejo Martínez B, Montoro Ríos MT. Revisión sistemática y metaanálisis de la utilidad diagnóstica del Eurotest en la identificación de demencia. *Alzheimer Real Invest Demenc* 2009;42:14-22.
- 27.- Carnero-Pardo C, Lopez-Alcalde S, Allegri RF, Russo MJ. A systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of the Phototest for cognitive impairment and dementia. *Dementia e Neuropsychology* 2014;8:141-7.
- 28.- Carnero-Pardo C, Saez-Zea C, Montiel-Navarro L, Feria-Vilar I, Gurpegui M. Normative and reliability study of fototest. *Neurología* 2011;26:20-5.
- 29.- Carnero-Pardo C, Gurpegui M, Sanchez-Cantalejo E, Camello AG, Santervas PG, Ríos MT. Evaluación de la fiabilidad del EUROTEST. *Neurología* 2007;22:153-8.

- 30.- Madrid Navarro C, Carrera Muñoz I, Triguero Cueva L, López Alcalde S, Espinosa García M, Carnero Pardo C. Evaluación de la equivalencia de tres versiones paralelas del Fototest. *Alzheimer Real Invest Demenc* 2015;59:5-13.
- 31.- Carnero Pardo C, Carrera Muñoz I, Triguero Cueva L, López Alcalde S, Vélchez Carrillo R. Valores normativos del Fototest en pacientes neurológicos sin deterioro cognitivo. *Neurología* 2018;(remitido).
- 32.- Carnero Pardo C, Cruz Orduna I, Espejo Martínez B, Cardenas Viedma S, Torrero Garcia P, Olazaran Rodriguez J. Efectividad del Mini-Mental en la detección del deterioro cognitivo en Atención Primaria. *Aten Primaria* 2013.
- 33.- Carnero-Pardo C. ¿Es hora de jubilar al Mini-Mental? *Neurología* 2013;29:473-81.
- 34.- Weintraub S, Besser L, Dodge HH, Teylan M, Ferris S, Goldstein FC, et al. Version 3 of the Alzheimer Disease Centers' Neuropsychological Test Battery in the Uniform Data Set (UDS). *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2018;32:10-7.
- 35.- Lozano Gallego M, Hernández Ferrándiz M, Turró Garriga O, Pericot Nierga I, López-Pousa S, Vilalta Franch J. Validación del Montreal Cognitive Assessment (MoCA): test de cribado para el deterioro cognitivo leve. Datos preliminares. *Alzheimer Real Invest Demenc* 2009;43:4-11.
- 36.- Ojeda N, Del Pino R, Ibarretxe-Bilbao N, Schretlen DJ, Pena J. [Montreal Cognitive Assessment Test: normalization and standardization for Spanish population]. *Rev Neurol* 2016;63:488-96.
- 37.- Matias-Guiu JA, Cortes-Martinez A, Valles-Salgado M, Rognoni T, Fernandez-Matarrubia M, Moreno-Ramos T, et al. Addenbrooke's cognitive examination III: diagnostic utility for mild cognitive impairment and dementia and correlation with standardized neuropsychological tests. *Int Psychogeriatr* 2017;29:105-13.
- 38.- Matias-Guiu JA, Fernandez-Bobadilla R, Fernandez-Oliveira A, Valles-Salgado M, Rognoni T, Cortes-Martinez A, et al. Normative Data for the Spanish Version of the Addenbrooke's Cognitive Examination III. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2016;41:243-50.
- 39.- Matias-Guiu JA, Fernandez-Bobadilla R. Validation of the Spanish-language version of Mini-Addenbrooke's Cognitive Examination as a dementia screening tool. *Neurología* 2016;31:646-8.
- 40.- Buschke H, Kuslansky G, Katz M, Stewart WF, Sliwinski MJ, Eckholdt HM, et al. Screening for dementia with the memory impairment screen. *Neurology* 1999;52:231-8.
- 41.- Rami L, Molinuevo JL, Sanchez-Valle R, Bosch B, Villar A. Screening for amnesic mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease with M@T (Memory Alteration Test) in the primary care population. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007;22:294-304.
- 42.- Carnero-Pardo C, Espejo-Martinez B, Lopez-Alcalde S, Espinosa-Garcia M, Saez-Zea C, Hernandez-Torres E, et al. Diagnostic accuracy, effectiveness and cost for cognitive impairment and dementia screening of three short cognitive tests applicable to illiterates. *PLoS One* 2011;6:e27069.

- 43.- Carnero-Pardo C, Espejo-Martinez B, Lopez-Alcalde S, Espinosa-Garcia M, Saez-Zea C, Vilchez-Carrillo R, et al. Effectiveness and costs of Phototest in dementia and cognitive impairment screening. *BMC Neurol* 2011;11:92.
- 44.- Matias-Guiu JA, Valles-Salgado M, Rognoni T, Hamre-Gil F, Moreno-Ramos T, Matias-Guiu J. Comparative Diagnostic Accuracy of the ACE-III, MIS, MMSE, MoCA, and RUDAS for Screening of Alzheimer Disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2017;43:237-46.
- 45.- Solomon PR, Hirschhoff A, Kelly B, Relin M, Brush M, DeVeaux RD, et al. A 7 minute neurocognitive screening battery highly sensitive to Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1998;55:349-55.
- 46.- del Ser T, Sanchez-Sanchez F, Garcia de Yebenes MJ, Otero A, Munoz DG. Validation of the seven-minute screen neurocognitive battery for the diagnosis of dementia in a Spanish population-based sample. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006;22:454-64.
- 47.- Baztán Cortés J, González Montalvo J, del Ser Quijano T. Escalas de actividades de la vida diaria. En: del Ser Quijano T, Peña-Casanova J, eds. *Evaluación neuropsicológica y funcional de las demencias*. Barcelona: JR Prous Editores, 1994.
- 48.- Mahoney FI, Barthel DW. Functional Evaluation: The Barthel Index. *Md State Med J* 1965;14:61-5.
- 49.- Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of Illness in the Aged. The Index of Adl: A Standardized Measure of Biological and Psychosocial Function. *JAMA* 1963;185:914-9.
- 50.- González Montalvo J, Alarcón Alarcón T. Calidad de los instrumentos de valoración funcional en geriatría: del invento de la rueda a la era electrónica. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2008;43:265-7.
- 51.- Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 1969;9:179-86.
- 52.- Barberger-Gateau P, Chaslerie A, Dartigues JF, Commenges D, Gagnon M, Salamon R. Health measures correlates in a French elderly community population: the PAQUID study. *J Gerontol* 1992;47:S88-95.
- 53.- Pfeffer RI, Kurosaki TT, Harrah CH, Jr., Chance JM, Filos S. Measurement of functional activities in older adults in the community. *J Gerontol* 1982;37:323-9.
- 54.- Sanchez-Benavides G, Manero RM, Quinones-Ubeda S, de Sola S, Quintana M, Pena-Casanova J. Spanish version of the Bayer Activities of Daily Living scale in mild cognitive impairment and mild Alzheimer disease: discriminant and concurrent validity. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009;27:572-8.
- 55.- Perneckzy R, Pohl C, Sorg C, Hartmann J, Komossa K, Alexopoulos P, et al. Complex activities of daily living in mild cognitive impairment: conceptual and diagnostic issues. *Age Ageing* 2006;35:240-5.

TABLAS

Tabla 1.- Características del test cognitivo breve ideal


<ul style="list-style-type: none"> • Aplicabilidad <ul style="list-style-type: none"> • Breve • Simple y fácil (aplicar/corregir) • Inocuo • Aplicables a todos (analfabetos) • Sin tareas de papel y lápiz • Aceptable (Ecológico) • Adaptable transculturalmente • Flexible • Económico • Uso libre 	<ul style="list-style-type: none"> • Psicométricas <ul style="list-style-type: none"> – Validez ($\bar{a}ROC \geq 0.90$; S y E ≥ 0.80) – Fiabilidad (CCI ≥ 0.8) – Discriminabilidad ($k \geq 0.7$) – Sensibilidad al cambio – Distribución normal (no efecto techo/suelo) – Libre de sesgos <u>socieducativos</u> • Otras <ul style="list-style-type: none"> – Validado frente a DC y no sólo DEM – Validado en el ámbito donde se aplica (España) – Adecuado proceso validación – Disponer de valores normativos – <u>Multidominio/Perfiles diagnósticos</u> – Versiones múltiples equivalentes
	Carrero Pardo C, Neurología 2014 Olazarán J, et al. Neurología 2015

Tabla 2.- Características de los test cognitivos breves disponibles en España

Duración	Test	Instrumentación	Uso Libre	Aplicable a Analfabetos	Multidominio	Datos Normativos	Validado en Deterioro Cognitivo
<5 minutos	TFV	-	Sí	Sí	+/-	Sí	Sí
	SPMSQ	R	Sí	Sí	Sí	No	No
	Reloj	PyL	Sí	+/-	Sí	Sí (T7M)	Sí
	Mini-Cog	PyL	Sí	+/-	Sí	No	Sí
	MIS	L	No	No	No	No	Sí
	Fototest	L	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
	Eurotest	R, Mon	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
5-10 minutos	T@M	R	Sí	Sí	No	No	Sí
	MMSE-MEC	R, L, PyL	No	No	Sí	Sí	Sí
10-15 minutos	T7M	R, Ls, PyL	No	+/-	Sí	Sí	No
	PCL	Ls, R	Sí	Sí	Sí	Sí	No
	Test Cuetos	R	Sí	Sí	Sí	No	Sí
>15 minutos	RUDAS	R, L, PyL	Sí	+/-	Sí	No	Sí
	MoCA	R, PyL	Sí	+/-	Sí	Sí	Sí
	ACE	R, Ls, PyL	Sí	No	Sí	Sí	Sí

Instr: Instrumentación, requerimientos para la aplicación del test; **R:** hoja de registro, **L:** lámina; **Ls:** varias láminas; **PyL:** precisa papel y lápiz; **Mon:** monedas; +/-: aunque no exigen saber leer y escribir, contiene ítems que implica dibujar
TFV: Test de fluidez verbal semántica. **SPMSQ:** Short Portable Mental Status Questionnaire. **MIS:** Memory Impairment Screen.
T@M: Test de alteración de memoria. **MMSE:** Mini-Mental State Examination. **MEC:** Mini-Examen cognoscitivo. **T7M:** Test de los siete minutos. **PCL:** Pruebas Cognitiva de Leganés. **MoCA:** Montreal Cognitive Assessment. **ACE:** Addenbrooke's Cognitive Examination.

Tabla 3.- Estudio comparativo coste-eficacia de test cognitivos breves de menos de 10 minutos para deterioro cognitivo^{42,43}

	Punto de corte	Aciertos diagnósticos	Índice k	Coste medio (€)	Tiempo (minutos)
MIS [@]	4/5	79%	0.59	287	< 3
Fototest	27/29	79%	0.59	296	2.8
Eurotest	22/23	83%	0.67	294	7.1
T@M	36/37; 37/38*	73%	0.55	330	6.8
Mini-Mental	26/27	69%	0.24	399	-

@No se pudo aplicar al 16% de los sujetos que eran analfabetos

* 36/37 para sujetos sin estudios primarios; 37/38 para sujetos con estudios primarios o superiores

Tabla 4.- Actividades de la Vida Diaria y Escalas para su evaluación

Actividades Básicas Comer Control esfínteres Uso del WC Aseo personal Vestirse Bañarse Movilidad en el domicilio	Índice de Katz Índice de Barthel Escala de la Cruz Roja
Actividades Instrumentales Uso de aparatos domésticos (tfno, etc) Planificar y hacer la comida Faenas domésticas Hacer compras y manejar dinero Movilidad fuera del domicilio Control de la medicación	Escala de Lawton y Brody FAQ de Pfeffer
Actividades Avanzadas Trabajo Deportes Aficiones y actividades lúdicas Viajes Actividades sociales	Escala Bayer de Actividades de la Vida Diaria <i>Activities of Daily Living Mild Cognitive Impairment (ADL-MCI)</i>

CAPÍTULO 9

PRUEBAS PARA CLÍNICAS ANALÍTICAS EN EL DETERIORO COGNITIVO

Eduardo Agüera Morales

Servicio de Neurología. Hospital Reina Sofía. Córdoba

El deterioro cognitivo puede estar causada por cuadros fisiopatogénicamente diferentes. Cualquier etiología que produzca un daño estructural o un mal funcionamiento de los sistemas y circuitos relacionados con la cognición es susceptible de producir una demencia.

En general, es importante distinguir dos grupos de causas: los procesos neurodegenerativos primarios y otros que son una manifestación secundaria de distintas enfermedades.

Conceptualmente podemos considerar que las demencias degenerativas responden a causas genéticas y ambientales, variando el peso de cada grupo según el caso, pero antes de ello, a todo paciente estudiado por deterioro cognitivo se recomienda la realización de las pruebas que enumeramos a continuación

Analítica sanguínea

Con el objetivo de descartar otros tipos de demencia o determinar otras patologías que contribuyan al deterioro cognitivo del paciente, e incluso para apoyar de forma positiva el diagnóstico clínico de la algunas demencias degenerativas (biomarcadores). La analítica es muy importantes para identificar la coexistencia de otras enfermedades (nivel de evidencia I).

En todos los enfermos se debe realizar un análisis de sangre que incluya fórmula, recuento, velocidad de sedimentación, hematocrito y hemoglobina, glucemia, pruebas de función renal y hepá-

tica, electrolitos incluyendo el calcio, velocidad de sedimentación, vitamina B12, ácido fólico y TSH (grado de recomendación A), mientras que otros análisis se deben individualizar (buena práctica médica), ya que casos concretos puede estar indicado realizar otros análisis (serología para sífilis, serología para una infección por *Borrelia* u otros procesos infecciosos en casos de alta sospecha, bien por conductas de riesgo o por otros motivos, análisis de orina, y determinación de las concentraciones de medicamentos y drogas en sangre y orina).

Alteraciones bioquímicas que se pueden observar asociadas a la demencia de curso lento

Déficit de cobalamina

El déficit de cobalamina (vitamina B12) es común en ancianos. Los sujetos con demencia y déficit de cobalamina presentan un rendimiento ligeramente peor que los que tienen cifras normales de esta vitamina. Sin embargo, el número de pacientes en que la demencia está causada por el déficit de cobalamina es muy bajo. Las causas más frecuentes del déficit de esta vitamina son la alteración de su absorción y/o metabolismo por fármacos, la cirugía intestinal y la disminución del factor intrínseco. La carencia nutricional es rara, aunque puede observarse en vegetarianos estrictos. El cuadro clínico se compone de anemia megaloblástica, demencia, neuropatía periférica y trastornos de la médula espinal, como la degeneración combinada subaguda

Déficit de tiamina

Se observa en los alcohólicos, pacientes con síndromes de malabsorción y diálisis.

Disfunción tiroidea

El hipotiroidismo es común en ancianos. El número de casos de demencia atribuible a hipotiroidismo es bajo, aunque puede contribuir a un peor rendimiento cognitivo en sujetos con demencia. La demencia asociada al hipertiroidismo es altamente reversible, en comparación con el hipotiroidismo.

Insuficiencia renal

Encefalopatía urémica

Otras alteraciones metabólicas

El hipoparatiroidismo

Serologías de sífilis

Los casos de sífilis terciaria son actualmente raros en nuestro país y suelen limitarse a sujetos con factores de riesgo o procedentes de regiones con alta prevalencia. La utilidad en casos dónde no se sospecha este diagnóstico es reducida.

Trastornos del potasio

La hipopotasemia se da frecuentemente en enfermos en tratamiento con diuréticos; menos frecuente es la demencia asociada a hiperpotasemia que podemos encontrar en pacientes que utilizan suplementos.

Trastornos del sodio

La hipernatremia de forma básica ocurre en pacientes deshidratados (incapaces por sí mismos de satisfacer sus necesidades hídricas o en pacientes con ausencia de sed) o en diabetes insípida. La hiponatremia con valores crónicos de 120-130 mmol/l se acompaña de disfunción cognitiva importante; se observa en ancianos con enfermedad sistémica asociada y precario estado nutricional.

Trastornos del calcio

Tanto la hipo como la hipercalcemia se asocian a enfermedad de las glándulas paratiroides, renales y ciertas neoplasias malignas.

Disfunción hepática

Hepatitis crónica y cirrosis debida a aumentos del amonio sérico y desequilibrios hidro- electrolíticos. La encefalopatía hepática se incluyen entre las causas raras de demencia. La enfermedad de Wilson , aunque es una causa muy rara, una enfermedad con herencia autonómica recesiva (AR), presenta una alteración en el metabolismo del cobre y presenta alteraciones hepáticas que van desde hepatitis aguda (clínicamente similares a las de etiología viral) a casos de hepatitis crónica y cirrosis, menos frecuentes son las hepatitis fulminantes

Patología tiroidea

El hipotiroidismo es la que más frecuentemente se asocia a deterioro cognitivo.

Diabetes mellitus

Estos enfermos pueden presentar demencia con distintos grados de reversibilidad. La hiperglucemia crónica acarrea trastornos cognitivos y conductuales.

Neumopatías crónicas

Hay que recordar que las agudas pueden cursar con delirium. Las alteraciones se explican por la hipoxemia crónica.

Insuficiencia cardíaca

Por disminución del aporte sanguíneo encefálico, con la consiguiente hipoxia crónica.

Neurosífilis

La demencia sifilítica produce un deterioro cognitivo y/o cuadro psicótico; suele comenzar con alteraciones conductuales. El diagnóstico se realiza mediante pruebas serológicas en suero y líquido cefalorraquídeo (LCR).

Alteraciones bioquímicas que se pueden observar asociadas a la demencia de curso agudo o subagudo

Resulta esencial realizar un diagnóstico diferencial apropiado. Una batería razonable podría ser la siguiente: hemograma, VSG, coagulación, bioquímica, amonio, lactato, piruvato, vitamina B 12 , ácido fólico, tóxicos, metales pesados, hormonas tiroideas, anticuerpos antitiroideos, anticuerpos antineuronales, marcadores tumorales, ANA, ENA, ANCA, factor reumatoide, proteína C reactiva, complemento, ECA y estudios microbiológicos (VIH, Treponema pallidum, Borrelia burgdorferi, Brucella).

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Kalaria RN, Maestre GE, Arizaga R, Friedland RP, Galasko D, Hall K, et al. Alzheimer's disease and vascular dementia in developing countries: prevalence, management and risk factors. *Lancet Neurol.* 2008;7:812-826.
2. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N, et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2001;56:1143-1153
3. García-Ramos G, Senties-Madrid H. Enfoque diagnóstico del paciente con síndrome de deterioro cognitivo. En: Dávila Maldonado L, García S. Eds. *Temas de medicina interna.* México DF: McGraw- Hill Interamericana; 2002. p. 41-62.
4. Custodio N, Escobar J, Montesinos R, Altamirano J. Demencia con cuerpos de Lewy y demencia de la enfermedad de Parkinson: Revisión actualizada del diagnóstico y tratamiento. *Rev Per Neurol.* 2007;10:18-29.
5. Tan ZS, Vasan RS. Thyroid function and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2009;16:503-507.
6. Osimani A, Berger A, Friedman J, Porat-Katz BS, Abarbanel J. Neuropsychology of vitamin B patients and control subjects. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2005; 18:33-38

CAPÍTULO 10

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS: NEUROIMAGEN ESTRUCTURAL

Jesús Romero Imbroda

Servicio de Neurología. Hospital Regional de Málaga

La evaluación de un paciente con deterioro cognitivo requiere la realización de prueba de neuroimagen para consolidar la hipótesis inicial de sospecha y descartar causas secundarias con repercusión estructural como son la presencia de tumores, hidrocefalia, patología vascular cerebral y hematoma subdural.

La TC y la Resonancia magnética (RM) cerebral mediante secuencias habituales y sin precisar contraste resultan herramientas imprescindibles en el diagnóstico del deterioro cognitivo. Deben realizarse en el paciente, alguna de ellas, al menos una vez tal como recomiendan las guías de las Academias Europea y Americana de Neurología (1,2). La RM aporta numerosas ventajas respecto a la TC para evaluación mediante imagen del deterioro cognitivo: no usa radiaciones ionizantes, tiene una mayor capacidad de resolución para detectar anomalías en lóbulos temporales y otorga mayor precisión para evaluar alteraciones de origen vascular y detectar anomalías de sustancia blanca. **Es recomendable usar preferentemente RM en formas precoces e iniciales de deterioro cognitivo.** (3)

El envejecimiento produce cambios estructurales cerebrales involutivos en el sujeto normal. Se estima una velocidad de atrofia para un sujeto de 70 años menor del 0,7% del volumen cerebral global / año frente al 1,4-2,2% en pacientes con Enfermedad de Alzheimer (EA) (4). Los cambios histopatológicos de las enfermedades neurodegenerativas se asocian a un descenso de la densidad de población de neuronas y por tanto a un aumento de la atrofia del parénquima junto con un aumento secundario del tamaño de giros, sistema ventricular y contracción de surcos .

Se han identificado patrones de atrofia cerebral asociados a enfermedades neurodegenerativas: en la EA se observa atrofia con predominio en lóbulos temporales (hipocampo y corteza entorrinal) más evidente usando cortes coronales en secuencia T1 o Flair. Cuando se encuentran estas alteraciones junto con afectación de la región del cíngulo anterior y precúneo en el paciente con deterioro cognitivo leve amnésico se considera que hay riesgo de conversión a EA (5, 6). Aunque estos cambios son más evidentes observarlos mediante RM, La TC multicorte permite aproximarse a la atrofia hipocampal y cambios en sustancia blanca con sensibilidad y especificidad entre el 80-90% en relación a los cambios que se objetivan en RM (7).

Las demencias fronto-temporales se caracterizan en neuroimagen estructural por un patrón de mayor afectación de corteza frontal y temporal anterolateral. La degeneración córtico-basal por atrofia asimétrica de lóbulos parietales, la parálisis supranuclear progresiva por atrofia en mesencéfalo (8), la atrofia multi-sistémica por disminución de volumen en protuberancia y cerebelo. En la atrofía cortical posterior, donde se observa atrofia focal occipital uni o bilateral, se ha propuesto la dilatación del asta occipital como marcador radiológico de esta condición (9).

La presencia de lesiones de sustancia blanca periventriculares e infartos lacunares es crítica para relacionar el componente vascular como causa implicada en el deterioro cognitivo (10).

En la actualidad no está definida la necesidad y periodicidad de control mediante una neuroimagen de un paciente con enfermedad neurodegenerativa sospechada aunque, cuando se realiza se observa, mediante escala visual o técnicas de volumetría, una progresión de la atrofia cerebral relacionado con el aumento de deterioro cognitivo (11). Es recomendable considerar realizar una neuroimagen adicional cuando aparece una declive brusco o rápidamente progresivo de la enfermedad neurodegenerativa sospechada no explicado por otras alteraciones sistémicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Filippi M1, Agosta F, Barkhof F, et al. EFNS task force: the use of neuroimaging in the diagnosis of dementia. *Eur J Neurol.* 2012 Dec;19(12):e131-40, 1487-501
2. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2001 May 8;56(9):1143-53.
3. (NICE) faCE. CG42 Dementia: NICE guideline. March 2011.
4. Chetelat G, Baron JC. Early diagnosis of Alzheimer's disease: Contribution of structural neuroimaging. *Neuroimage* 2003;18:525-541.
5. Killiany RJ, Gómez-Isla T, Moss M, et al. Use of structural magnetic resonance imaging to predict who will get Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2000; 47: 430-9.
6. Chetelat G, Baron JC. Early diagnosis of Alzheimer's disease: contribution of structural neuroimaging. *Neuroimage* 2003; 18: 525-41.
7. Wattjes MP, Henneman WJ, Van Der Flier WM, et al. Diagnostic imaging of patients in a memory clinic: comparison of MR imaging and 64-detector row CT. *Radiology* 2009; 253: 174-183.
8. Boxer AL, Geschwind MD, Belfor N, et al. Patterns of brain atrophy that differentiate corticobasal degeneration syndrome from progressive supranuclear palsy. *Arch Neurol.* Vol. 63. Jan 2006. 81-86.
9. T. Ojea Ortega, M. M. Gonzalez Álvarez de Sotomayor, J. Romero Imbroda, O. Fernández Fernández. Validación de Neuroimagen en las Atrofias Corticales Posteriores. *Neurología* 2007;22(9):559-665
10. Mortimer AM, Likeman M, Lewis TT. Neuroimaging in dementia: a practical guide. *Pract Neurol.* 2013 Apr;13(2):92-103.
11. Barnes J, Bartlett JW, van de Pol LA, et al. A metaanalysis of hippocampal atrophy rates in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2009; 30: 1711-1723.

CAPÍTULO 11

BIOMARCADORES EN DETERIORO COGNITIVO

Rafael Pérez Noguera

*Neurologo de CNA/ Viamed Sta Ángela de la Cruz
Subinvestigador de Ensayos clínicos HUVM*

La identificación temprana de pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA) se ha convertido en una prioridad dentro de las neurociencias. La Asociación Internacional de Alzheimer (ADI) considera un derecho irrenunciable que los pacientes tengan un diagnóstico temprano de la enfermedad ya que de esta forma se le da la posibilidad de acceso a ensayos clínicos o tratamientos específicos que logren atenuar la evolución del proceso, además de poder planificar la repercusión que en su vida va a tener la enfermedad.

Partiendo de la base del concepto de enfermedad y del <<continuum>> que se establece entre la normalidad y la demencia, se encuentran unos estadios intermedios donde es posible identificar un sustrato patológico que oriente, ya en fase preclínica, con un grado razonable de seguridad, el progreso hacia un Deterioro Cognitivo (DC) y de este, a un trastorno degenerativo tipo Alzheimer. Con este fin, se han definido recientemente los criterios del National Institute on Aging and the Alzheimer's Association (NIA-AA) para el diagnóstico de EA preclínica y prodrómica (o deterioro cognitivo leve [DCL] debido a EA).

Los biomarcadores más validados para la detección temprana en el uso clínico, incluyen marcadores de depósito evaluado por tomografía por emisión de positrones y radiofármacos específicos que se unen a la proteína Beta-Amiloide o la cuantificación de la proteína AB42 en Líquido Cefalorraquídeo (LCR); Una aproximación a la lesión neuronal determinada por atrofia del lóbulo temporal medio (evaluada en resonancia magnética), un patrón

característico del metabolismo cerebral de la glucosa (evaluado en tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa [FDG-PET]) y concentraciones elevadas de T-tau y P-tau en el líquido Cefalorraquídeo (4,11).

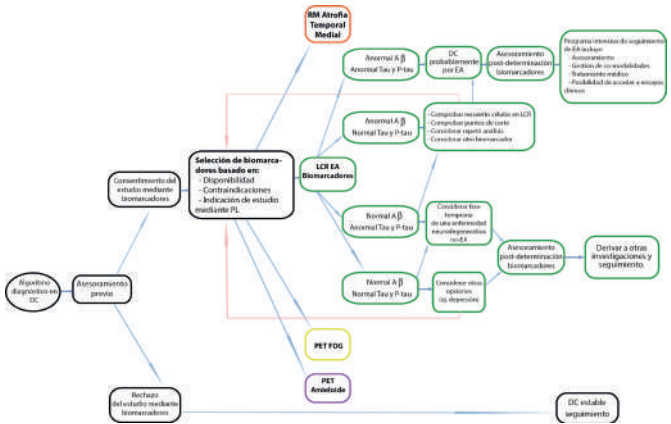
Los tres biomarcadores de LCR, más contrastados para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer, son A β 42, T-tau y P-tau, así como la relación entre T-Tau, P-tau y A β 42. No obstante en la bibliografía científica se están valorando otros marcadores de la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, no se han realizado metaanálisis exhaustivos de su rendimiento diagnóstico(5,6).

Recientemente se ha publicado un consenso desarrollado por el grupo BIOMARKAPD (Biomarkers for AD and Parkinson's disease), un proyecto respaldado por el Programa Conjunto de la Unión Europea - Investigación de Enfermedades Neurodegenerativas (JPND)- que involucra a médicos e investigadores de 19 países, y tiene por objetivo lograr el desarrollo de estándares en la determinaciones de LCR así como el descubrimiento de nuevos biomarcadores para EA y PD (11).

Tras un exhaustivo análisis de las revisiones y los metaanálisis publicados hasta la fecha, se concluye que no hubo pruebas del valor diagnóstico de los biomarcadores de LCR, ya que no hubo estudios con biomarcadores en LCR disponibles con seguimiento y confirmación neuropatológica del diagnóstico (11).

La utilidad del estudio del LCR se recomienda para ayudar a identificar afecciones raras, neuroinflamatorias o enfermedades infecciosas que pueden tratarse, para identificar el riesgo de progresión de los síntomas y confirmar la EA como causa de los mismos.

En pacientes con DCL y desconocimiento de biomarcadores en LCR, el riesgo de progresión a la demencia a 3 años es de aproximadamente 35%, con biomarcadores negativos es 14% y con biomarcadores positivos de AD es del 54% (7,8,11,). En el caso de biomarcadores de líquido positivos para EA, se ofrecerá un plan de seguimiento personal y alternativas terapéuticas adecuadas. En el caso de biomarcadores negativos de la EA, puede no ser necesario un plan de seguimiento intensivo (si no hay síntomas adicionales que puedan indicar un trastorno neurodegenerativo distinto de la EA) y dicha información puede ser importante para la planificación personal y el bienestar. (11)



Estas recomendaciones están basadas en estudios de gran calidad que respaldan el uso de biomarcadores de LCR junto con medidas clínicas para predecir el deterioro cognitivo y la conversión a la EA durante un período de seguimiento de 3 años. Sin embargo, cuando se muestran estudios comparativos de biomarcadores de LCR con varios biomarcadores de imagen, la evidencia fue significativamente menor, en gran parte debido al número limitado de estudios y a resultados contradictorios en algunos de ellos. Por lo tanto, no se podría recomendar un biomarcador sobre otro para predecir el declive cognitivo y la conversión a EA. (11)

Entre los biomarcadores de LCR menos estudiados, se encuentran: la proteína ligera del neurofilamento (NFL), que mostró una correlación importante con la EA. La NFL, junto a la cadena media o pesada homóloga, forma haces de neurofilamentos que determinan el calibre axonal y la velocidad de conducción. Estos datos indican que la destrucción axonal es prominente en la enfermedad de Alzheimer. Además de esta, la NSE, VLP-1, HFABP e YKL-40 tuvieron una correlación moderada cuando se compararon sus concentraciones en cohortes con enfermedad de Alzheimer y controles. NSE es una enzima enriquecida en neuronas de la vía glucolítica, 15 VLP-1 es una proteína que modula los canales de calcio y se encuentra en el citoplasma neuronal. 16 HFABP es una proteína de transporte de ácidos grasos intracelular expresada en músculo esquelético, corazón y neuronas y YKL-40 es un marcador de microglia y astrocitos activados. Ninguno de estos marcadores refleja la patología central de la enfermedad de Alzheimer; sin embargo, variados estudios sugieren que podrían ser

útiles en ensayos clínicos de medicamentos para la prevención o el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer como medidas independientes de la neurodegeneración y activación glial. (6,9,10)

Los estudios mediante neuroimagen funcional son otro grupo de recursos diagnósticos que se han postulado de gran importancia en el abordaje del DC y su progresión hacia la demencia.

Desde los años 80, el SPECT de perfusión fue la referencia para los estudios mediante neuroimagen funcional, pero la emergencia del PET -FDG y de depósito de Amiloide, lo ha relegado a una prueba alternativa cuando el PET no se encuentra disponible. No obstante el SPECT se contempla como criterio diagnóstico de Demencia Frontotemporal junto al PET, y para la determinación de la densidad de transportadores presinápticos en la Demencia por cuerpos de Lewy.

Para la detección de la proteína Beta-Amiloide, los trazadores aprobados por parte del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social son Amyvid® (18F-Florbetapir, febrero del 2014), Neuraceq® (18F Florbetaben, julio del 2014) y Vizamyl® (18F-Flutemetamol, junio del 2015); el primer radiofármaco que se aprobó fue N-metil-[11C]2-(4-metilaminofenil)-6-hidroxibenzotiazol, denominado, Pittsburgh-Compound-B (11 C-PIB), es sobre el que más experiencia se tiene. Existen otros radiofármacos, derivados del Benzofurano, de los que algunos, aún se encuentran en desarrollo. La fijación específica de estos radiofármacos en las placas de Amiloide cerebral se encuentra ampliamente validada mediante estudios neuropatológicos y seguimiento con confirmación postmortem.

En las recomendaciones establecidas por la SEN y la SEMNIM, a partir de una revisión sistemática de la literatura científica, sobre la rentabilidad diagnóstica de los biomarcadores de neuroimagen, se observa que la precisión diagnóstica para EA del PET-FDG respecto a controles sanos es elevada (Área bajo la curva ROC: 0,96) y respecto a otras demencias (Área bajo la curva ROC: 0,91). (16)

En relación a aquellos paciente que presentan DC sin diagnóstico de demencia, la precisión diagnóstica del PET-FDG predice con elevado nivel de certeza aquellos pacientes que progresarán a EA (sensibilidad 78,7%; especificidad 74%; cociente de verosimi-

litud positivo 18,1 y negativo 0,32; área bajo la curva ROC 0,88), así como PET-Amiloide (sensibilidad 93,5%; especificidad 52,6%; cociente de verosimilitud + 2,01 y -0,17; área bajo la curva ROC 0,85). No obstante pacientes con PET-Amiloide positivo no desarrollaron demencia en un período de 6 años.(16)

La experiencia clínica con los estudios de PET-Amiloide es menor que los de hipometabolismo mediante PET-FDG, pero es homogénea y consistente y en cualquier caso su positividad se correlaciona con la EA y no con el síndrome, ya que su depósito precede a las alteraciones de hipometabolismo cerebral objetivado mediante PET-FDG. Por ello, los estudios de PET-Amiloide y PET-FDG se deben considerar complementarios y no redundantes(16).

En base a la revisión sistemática realizada por la SEN y la SEM-NIM, se han consensado una serie de recomendaciones generales para el uso de estos biomarcadores:

- Pacientes con deterioro cognitivo bien caracterizado, en los que no se encuentren causas secundarias que lo justifiquen (después de la realización de las oportunas pruebas de laboratorio y neuroimagen estructural) y en los que la etiología del DC sea ambigua .
- Siempre y cuando el estudio mediante PET facilite la clarificación del DC y ello permita el mejor manejo del paciente.

Las recomendaciones específicas aportadas para valorar a pacientes con deterioro cognitivo persistente o progresivo contemplan el uso de PET-Amiloide y PET-FDG:

- Los estudios con PET-Amiloide son más sensibles, que aquellos que miden el hipometabolismo cerebral, para el diagnóstico de EA en estadios sintomáticos iniciales. Sin embargo el PET-FDG es superior al PET-Amiloide para predecir la progresión de la EA.
- Mas del 50% de los pacientes mayores de 80 años presentan un PET-Amiloide positivo, por lo que la negatividad de la prueba excluye la EA como causa del DC y su positividad debe complementarse con el PET-FDG.

Pacientes con deterioro cognitivo de presentación atípica, ya que resultado del PET-Amiloide y FDG permite aumentar la probabilidad de que el DC se deba a una EA.

- El PET-FDG facilita el Diagnóstico diferencial de una amplia gama de enfermedades neurodegenerativas.
- En presencia de patología cerebrovascular, psiquiátrica o niveles anormales de glucemia, estaría indicado la valoración inicial mediante PET-Amiloide, ya que el estudio con FDG puede dar falsos positivos.

Deterioro cognitivo o demencia de inicio temprano, antes de los 65 años.

También se ha demostrado la rentabilidad del PET-Amiloide para el diagnóstico diferencial entre EA y la Demencia Frontotemporal. Actualmente no existen datos para aconsejar el uso de la PET en la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson(16).

En un estudio llevado a cabo en la Universidad de Berkeley por Landau y colaboradores, estos, ponderaron los biomarcadores que mejor predecían la progresión a demencia (APOE4; marcadores de LCR AB42, tau total y tau hiperfosforilada; volumen de hipocampo en MRI; rendimiento de memoria episódica y PET-FDG), de todos ellos, los mas rentables fueron la memoria episódica y el PET- FDG (este último en fases avanzadas del DCL). Posteriormente este mismo grupo analizó los resultados sobre la base de 426 pacientes, concluyendo que la combinación de hipometabolismo PET-FDG junto a la determinación de tau en LCR era el mejor predictor.

El estudio descrito pone de manifiesto la posibilidad de una sinergia diagnóstica mediante ambos biomarcadores, pero se necesitan mas estudios para recomendar su uso en la práctica clínica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abellán, M, et al. "Guía de Práctica Clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias." Guías de Práctica Clínica en el SNS: AIAQS (2010).
2. Weiner, Myron F. Manual de enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Nageen Prakshan Pvt Ltd, 2010.
3. Bisa, A. L., Plarrumaní, A. L., Camacho, V., Lomeña, F., & Lorenzo, C. (2016). guía clínica de utilización de pet de amiloide en la evaluación del deterioro cognitivo.
4. Quaranta, D., Gainotti, G., Di Giuda, D., Vita, M. G., Cocciolillo, F., Lacidogna, G. & Marra, C. (2017). Predicting progression of amnesic MCI: The integration of episodic memory impairment with perfusion SPECT. *Psychiatry Research: Neuroimaging*.
5. Sanna-Kaisa Herukka, Anja Frisoni, G. B., Boccardi, M., Barkhof, F., Blennow, K., Cappa, S., Chiotis, K & Hansson, O. (2017). Strategic roadmap for an early diagnosis of Alzheimer's disease based on biomarkers. *The Lancet Neurology*, 16(8), 661-676.
6. Olsson, B., Lautner, R., Andreasson, U., Öhrfelt, A., Portelius, E., Bjerke, M, ... & Wu, E. (2016). CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology*, 15(7), 673-684. Vos SJ,
7. Verhey F, Frolich L, Kornhuber J, Wiltfang J, Maier W, et al. Prevalence and prognosis of Alzheimer's disease at the mild cognitive impairment stage. *Brain* 2015;138:1327-38.
8. Kvartsberg, H., Duits, F. H., Ingelsson, M., Andreasen, N., Öhrfelt, A., Andersson, K, ... & Andreasson, U. (2015). Cerebrospinal fluid levels of the synaptic protein neurogranin correlates with cognitive decline in prodromal Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 11(10), 1180-1190.
9. Hviid Simonsen, Niels Andreasen, et al. Recommendations for cerebrospinal fluid Alzheimer's disease biomarkers in the diagnostic evaluation of mild cognitive impairment. *Alzheimer's & Dementia*, Volume 13, Issue 3, 2017, pp. 285-295.
10. Molinuevo JL, Blennow K, Dubois B, Engelborghs S, Lewczuk P, Perret-Liaudet A, et al. The clinical use of cerebrospinal fluid biomarker testing for Alzheimer's disease diagnosis: A consensus paper from the Alzheimer's Biomarkers Standardization Initiative. *Alzheimer's Dement*. 2014;10:808-17.

11. Johnson, Keith A., et al. "Tau positron emission tomographic imaging in aging and early Alzheimer disease." *Annals of neurology* 79.1 (2016): 110-119.
12. Herukka, S. K., Simonsen, A. H., Andreasen, N., Baldeiras, I., Bjerke, M., Blennow, K., ... & Handels, R. (2017). Recommendations for cerebrospinal fluid Alzheimer's disease biomarkers in the diagnostic evaluation of mild cognitive impairment. *Alzheimer's & Dementia*, 13(3), 285-295
13. Frisoni, Giovanni B., et al. "Strategic roadmap for an early diagnosis of Alzheimer's disease based on biomarkers." *The Lancet Neurology* 16.8 (2017): 661-676.
14. Pardo, J. V., Lee, J. T., Kuskowski, M. A., Munch, K. R., Carlis, J. V., Sheikh, S. A. & McPherson, S. (2010). Fluorodeoxyglucose positron emission tomography of mild cognitive impairment with clinical follow-up at 3 years. *Alzheimer's & Dementia*, 6(4), 326-333.
15. Comparing predictors of conversion and decline in mild cognitive impairment. S.M. Landau, D. Harvey, C.M. Madison, E.M. Reiman, N.L. Foster, P.S. Aisen, R.C. Petersen, L.M. Shaw, J.Q. Trojanowski, C.R. Jack, M.W. Weiner, W.J. Jagust. *Neurology* Jul 2010, 75.
16. Arbizu, J., García-Ribas, G., Carrió, I., Garrastachu, P., Martínez-Lage, P., & Molinuevo, J. L. (2015). Recomendaciones para la utilización de biomarcadores de imagen PET en el proceso diagnóstico de las enfermedades neurodegenerativas que cursan con demencia: documento de consenso SEMNIM y SEN. *Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular*, 34(5), 303-313.

CAPÍTULO 12

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL DETERIORO COGNITIVO

Raúl Espinosa Rosso

Miguel A. Moya Molina

Servicio de Neurología

Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz

Puesto que la etiología del Deterioro Cognitivo es heterogénea, determinar la causa del cuadro clínico puede ayudar a decidir instaurar un tratamiento u otro. En ocasiones adoptando una serie de medidas generales como el control de factores de riesgo vascular o como evitar fármacos que puedan empeorar la cognición se proporciona una mejoría en el rendimiento intelectual de estas personas.

Dentro de los productos que se pueden utilizar, la mayor parte de ellos han demostrado tener resultados discretos, de ahí que con frecuencia se diga que no existe un tratamiento eficaz para estos enfermos.

Es necesario aclarar que no todos los productos que se pueden utilizar como tratamiento son medicamentos. Algunos de ellos se consideran suplementos nutricionales y otros se englobarían en los denominados ADUMEs que son alimentos de uso médico especializado.

En este capítulo se nombrarán aquellas sustancias que se ha desarrollado con objeto de mejorar la función cognitiva de las personas con Deterioro Cognitivo.

GINKGO BILOBA EGb 761^R

El *Ginkgo Biloba* es un árbol caducifolio originario de extremo Oriente, que puede alcanzar 35 m de altura, con copa estrecha

formada por uno o varios troncos. Es una especie muy longeva (existen algunos ejemplares con más de 2.500 años). Las hojas son planas, de color verde claro y tienen forma de abanico con nervadura dicotómica. Las nacidas en los brotes largos suelen presentar muescas o lóbulos.

No todos los preparados que contienen *Ginkgo Biloba* son iguales. De todos ellos el único que dispone de un desarrollo preclínico y clínico adecuado por el que se demuestra su eficacia y seguridad es el EGb 761RR (TebofortanR). EGb 761R se fabrica bajo estrictos criterios de calidad para asegurar la misma composición en todos los lotes y cumple con las especificaciones que exige la farmacopea internacional

Cada comprimido de EGb 761R contiene 120,0 mg de extracto seco de hojas de *Ginkgo Biloba* EGb 761R (relación planta seca/extracto: 35-67:1), obtenido con acetona al 60% m/m, cuantificado a 26.4 – 32.4 mg de glucósidos flavónicos y de 6.48 – 7.92 mg de lactonas terpénicas, de las que 3.36 – 4.08 mg son ginkgólidos A, B, y C, y 3.12 – 3.84 mg son bilobalidos y no más de 0,6 microgramos son ácidos ginkgólicos (1).

Se considera que es un medicamento a base de plantas para la mejoría del deterioro cognitivo asociado a la edad (1).

Los ingredientes activos de EGb 761R atraviesan la barrera hematoencefálica y se concentran en el tejido cerebral. Se alcanzan concentraciones significativas en distintas áreas cerebrales responsables de la memoria, así como del manejo de la información del aprendizaje y de la alerta y se ha demostrado que existe una relación entre la acumulación de EGb 761R en estas áreas cerebrales y su eficacia clínica (2).

El EGb 761R estabiliza el funcionamiento mitocondrial produciendo un efecto neuroprotector sobre las neuronas (3). Así mismo reduce el déficit de neurotransmisores relacionados con la edad, tiene efecto antioxidante por su capacidad de capturar radicales libres (4), aumenta los niveles de dopamina, acetilcolina y noradrenalina en el córtex prefrontal (5) y favorece el flujo sanguíneo cerebral al disminuir la viscosidad sanguínea, aumentar la flexibilidad de los eritrocitos y mejorar la microperfusión. También existen datos que indican que el EGb 761R inhibe la formación de oligómeros β A, estimula la vía de la α -secretasa y protege de la toxicidad por β A (6).

El efecto beneficioso del EGb 761R sobre el deterioro cognitivo ligero se puso de manifiesto mediante dos ensayos clínicos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo (7) (8).

En el primero de ellos (7), realizado en 296 pacientes, EGb 761R produjo mejoría tanto la memoria visual como la memoria prospectiva verbal, el reconocimiento facial y el recuerdo de citas, tanto de forma inmediata como de forma diferida. También demostró efectos beneficiosos en la atención y la concentración. Estos efectos son más pronunciados en pacientes con mayores alteraciones cognitivas de base. No hubo efectos adversos graves ni hubo que retirar la medicación por toxicidad.

El segundo estudio (8) se realizó en 160 pacientes con amnesia leve y síntomas neuropsiquiátricos clínicamente relevantes. EGb 761R produjo mejora tanto en los síntomas neuropsiquiátricos como en las capacidades cognitivas en estos pacientes. Además estos efectos eran lo suficientemente relevantes como para ser percibidos por las personas que están en contacto regular con los pacientes. Como en el anterior ensayo clínico el fármaco fue seguro y bien tolerado por los pacientes.

Para producir los efectos anteriormente descritos, la dosis recomendada de EGb 761R es de 240 mg/día.

FORTASYN CONNECT[®] (SOUVENAIID)

Fortasyn Connect[®] es la combinación patentada de todos los precursores y cofactores necesarios para favorecer la formación de sinapsis. La pérdida de sinapsis es uno de los marcadores clave en la enfermedad de Alzheimer y en el deterioro cognitivo ligero debido a ella y se correlaciona de forma clara con la pérdida de memoria (9).

Souvenaid[®] es el producto de nutrición médica comercializado en España que contiene la combinación de precursores y cofactores que proporciona Fortasyn Connect[®]. Tiene la consideración de ADUME. Se suministra en forma de una bebida espesa, tipo batido y contiene una mezcla de ácido docosahexaenoico, ácido eicosapentaenoico, fosfolípidos, colina, monofosfato de uridina, vitamina E (equivalentes de alfa-tocoferol), selenio, vitamina B12, vitamina B6 y ácido fólico (10).

En estudios de investigación preclínica, esta combinación de precursores y cofactores que contiene Fortasyn Connect^R ha demostrado incrementar la formación de sinapsis (formación de espinas dendríticas) (11), aumentar la neurotransmisión (síntesis y liberación de acetilcolina, aumento de receptores) (12) con la consiguiente mejora en el aprendizaje y la memoria (13).

Todos los estudios clínicos del programa de Souvenaid^R se han realizado siguiendo un diseño de ensayo aleatorizado, controlado y doble ciego. Souvenaid^R fue objeto de estudio por primera vez en pacientes con enfermedad de Alzheimer leve en el estudio denominado "Souvenir I" (14). A las 12 semanas se observó una mejoría significativa en la tarea de recuerdo verbal diferido en el grupo de Souvenaid^R en comparación con los controles. Sin embargo, las puntuaciones de la escala ADAS-cog modificada no variaron en ninguno de los dos grupos, aunque en el análisis secundario realizado posteriormente se demostró un efecto significativo del tratamiento con Souvenaid^R pacientes con valor basal ADAS-cog "alto", pero no en pacientes con el valor basal ADAS-cog "bajo" (15).

Tras el estudio "Souvenir I", se diseñó el estudio "Souvenir II" que tenía como objetivo confirmar y ampliar los resultados previos del efecto de Souvenaid^R sobre la memoria en pacientes con Enfermedad de Alzheimer en fase leve (16). El criterio de valoración principal fue la memoria (puntuación Z del dominio de memoria de la Batería de Test Neuropsicológicos [NTB]) y se demostró una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo con Souvenaid^R y el control, confirmando los resultados previos en estos pacientes.

Los resultados anteriores, indicaban que Souvenaid^R podía tener también efectos positivos en Enfermedad de Alzheimer prodrómica. Para ponerlo de manifiesto se diseñó el estudio 'LipiDiDiet' que ha arrojado resultados interesantes (17).

'LipiDiDiet' es un estudio controlado, aleatorizado, doble ciego de seguimiento a dos años (se ha ampliado a 4 años más) en 311 pacientes con Deterioro Cognitivo Ligero debido a Enfermedad de Alzheimer según los criterios de Dubois de 2007 (18). Se midió la cognición global con la Batería de Test Neuropsicológicos [NTB] (añadiendo la lista de las 10 palabras del CERAD (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease), un test de fluencia

semántica y uno de letras y dígitos) junto con el Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes (CDR-SOB) (que combina la medición de cognición y función desde un punto de vista clínico). También se hizo medición de los volúmenes cerebrales con Resonancia Magnética (hipocampo, cerebro completo y ventrículos). A un subgrupo de pacientes con MMSE>26 se le aplicó la puntuación Z del dominio de memoria de la Batería de Test Neuropsicológicos [NTB]. Los resultados han puesto de manifiesto que la intervención no tuvo un efecto significativo sobre la cognición global, aunque en los ítems de memoria si se apreció mejoría del grupo tratado frente al placebo. Además, el declive cognitivo en esta población fue mucho más bajo de lo esperado y se observó una menor atrofia del hipocampo.

La dosis recomendada es 1 botella de 125 ml al día.

SUPLEMENTOS DIETÉTICOS Y VITAMINAS

VITAMINA E

Los estudios realizados hasta la actualidad en Deterioro Cognitivo Ligero con Vitamina E, sola o en combinación con Vitamina C o con un Multivitamínico, no han demostrado beneficio ni en función cognitiva ni en funcionalidad, por lo que no hay evidencia científica para recomendar su uso (19).

VITAMINA B12 Y ÁCIDO FÓLICO

Se ha observado que mantener valores normales o altos de Vitamina B12 y Ácido Fólico reduce la progresión de la atrofia cerebral mediante la reducción de los valores de homocisteína (20). Aunque hay datos preliminares que indican las vitaminas del grupo B pueden ralentizar el deterioro cognitivo y clínico en personas con deterioro cognitivo leve, en particular en aquellos con niveles elevados de homocisteína, hacen falta más estudios que pongan de manifiesto el efecto real que sobre la cognición tienen estos productos en este grupo de pacientes (21).

ÁCIDOS OMEGA 3

El consumo de Ácidos Omega 3, sobre todo de ácido docosa-hexaenoico (DHA) podría tener efecto neuroprotector al reducir el riesgo cardio-cerebrovascular por su efecto antitrombótico, anti-inflamatorio y antiaterogénico (22).

El DHA es un componente de todas las membranas celulares, incluida la membrana fosfolipídica del cerebro, que facilita la efectividad y comunicación de las neuronas. Un aporte regular de DHA contribuye a mantener el funcionamiento normal del cerebro. Aunque hay datos que indican que los ácidos Omega 3 no son útiles en la demencia establecida (23), los estudios realizados en personas con quejas de memoria, ya sea Deterioro Cognitivo Ligero o deterioro de la memoria asociada a la edad, han demostrado mejorías en varios dominios cognitivos, sobre todo si se utilizan dosis altas (900 mg/día) (24) (25).

Son varios los suplementos comercializados que contienen Ácidos Omega 3. Uno de ellos (NeuralexR), además contiene vitaminas del grupo B, hecho que le hace interesante para su uso en pacientes con Deterioro Cognitivo Ligero. NeuralexR es un complemento alimenticio que contiene ácidos grasos omega-3 (DHA (450 mg por cápsula) y EPA (90 mg por cápsula)), vitaminas del grupo B (B6 y B12) y ácido fólico que ayudan a mantener el funcionamiento normal del cerebro. La dosis diaria recomendada es tomar dos cápsulas al día repartidas en dos tomas para conseguir una dosis diaria de DHA de 900 mg (26).

INHIBIDORES DE LA ACETILCOLINESTERASA Y MEMANTINA

Los inhibidores de la acetilcolinesterasa (Donepezilo, Rivastigmina y Galantamina), de eficacia contrastada en la Enfermedad de Alzheimer, no han demostrado de forma consistente mejorar la cognición en pacientes con Deterioro Cognitivo Ligero. Así mismo tampoco han demostrado mejorar la conducta, el estado global o la funcionalidad (19) (27).

No hay estudios relevantes que examine el efecto del tratamiento con Memantina en pacientes con Deterioro Cognitivo Ligero.

CITICOLINA (SOMAZINA)

La citidina 5'-difosfato (CDP) colina es un compuesto que nuestro cuerpo produce de forma endógena y se le conocen múltiples funciones. Es un precursor de la síntesis de fosfolípidos de las membranas celulares (fosfatidilcolina) así como de la biosíntesis de acetilcolina. En modelos animales ha demostrado que

inhibe la apoptosis neuronal inducida por la isquemia y fomenta la neuroplasticidad tras el daño neuronal. En otros estudios ha demostrado que incrementa el metabolismo cerebral a través de la producción de neurotransmisores como la noradrenalina y la dopamina. La CDP se puede administrar de forma exógena, siendo conocida como citicolina. Los estudios de farmacocinética han demostrado que es bien absorbida y su biodisponibilidad es buena tras la administración oral.

Hay multitud de estudios del uso de citicolina en el deterioro cognitivo de causa vascular, la mayoría son series de casos. El único estudio con un diseño experimental es el estudio IDEALE. Se trata de un estudio llevado a cabo en Italia, con un diseño abierto de dos grupos paralelos. Se incluyeron pacientes con quejas subjetivas de memoria con resultado normal en el minimental y lesiones vasculares en la neuroimagen, se excluyeron a pacientes con criterios de enfermedad de Alzheimer. El grupo de tratamiento recibió 500 mg de citicolina por vía oral dos veces al día. El grupo de control no recibió este tratamiento. Los grupos no mostraban diferencias significativas en cuanto a las características demográficas ni los factores de riesgo vascular. La duración el estudio fue de 9 meses. En el grupo de tratamiento se incluyeron 265 pacientes y 84 pacientes en el grupo control. Los pacientes fueron evaluados de forma trimestral y se utilizaron las siguientes escalas: Minimental State Examination (MMSE), actividades de la vida diaria (ADL), actividades instrumentales de la vida diaria (IADL), escala geriátrica de depresión (GDS) y el inventario neuropsiquiátrico (NPI). Los pacientes tratados con citicolina mejoraron de media 0.5 puntos en el MMSE, mientras los pacientes no tratados empeoraron. Entre el grupo tratado con citicolina 1g/día y el grupo control se encontró una diferencia estadísticamente significativa para el índice de MMSE a los 3 y 9 meses de tratamiento. Las puntuaciones en las escalas ADL, IADL y GDS no variaron de forma significativa entre los dos grupos. La tolerancia a la citicolina fue buena, los efectos adversos más frecuentes fueron episodios de agitación, intolerancia digestiva y cefaleas. Los autores concluyen que la citicolina es efectiva y segura en el tratamiento del deterioro cognitivo ligero de origen vascular (28). El estudio presenta una serie de limitaciones a la hora de sacar conclusiones sobre la eficacia de citicolina en el tratamiento del deterioro cognitivo de origen vascular, las más destacables son el diseño abierto y la ausencia de grupo placebo. No obstante es el único estudio con un diseño científico que explora la posible eficacia de la citicolina en el deterioro cognitivo ligero de origen vascular.

En pacientes con deterioro cognitivo de etiología vascular hay dos estudios que destacar, uno de ellos llevado a cabo por Cohen (29) y colaboradores. Se trata de un ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo, en el que participaron 30 pacientes que fueron aleatorizados a citicolina 500 mg ó placebo cada 12 horas. Los pacientes fueron evaluados a los 6 y 12 meses del inicio del tratamiento. Las variables neuropsicológicas así como de neuroimagen no mostraron variaciones significativas entre los dos grupos, ni a lo largo del estudio. Los autores concluye que la citicolina no resultó beneficiosa en el tratamiento de pacientes con deterioro cognitivo de origen vascular. En otro estudio llevado a cabo por Álvarez-Sabín y colaboradores (30), se incluyeron pacientes que había sufrido un ACVA en las 6 semanas anteriores. Los pacientes fueron asignados al grupo de tratamiento con citicolina 1 g diario (n=172) o al grupo control que recibieron el tratamiento estándar (n=175). En general todos los pacientes mejoraron el rendimiento cognitivo a los 6 y 12 meses del inicio del estudio. Los pacientes tratados con citicolina tuvieron una mejoría significativa en aspectos como atención, función ejecutiva y orientación espacial. El estudio concluye que la administración de citicolina 1 g diario por v.o. mejora el rendimiento cognitivo de pacientes que han sufrido un ACVA. Este mismo autor realizó un estudio de 2 años de duración (31) con un diseño similar al anterior y en el mismo tipo de pacientes (Pacientes en el grupo de tratamiento 163). En este caso se determinaron también escalas de calidad de vida. Los pacientes tratados con citicolina mejoraron de forma significativa tanto del punto de vista cognitivo como en cuanto a la calidad de vida.

En un metaanálisis de 14 estudios publicado por la Cochrane en 2005 se analizó la eficacia de citicolina en el tratamiento del deterioro neurológico crónico en pacientes ancianos. Se incluyeron desde quejas subjetivas de memoria hasta demencia vascular. Las conclusiones más relevantes fueron que si bien la citicolina mostró un beneficio a corto y medio plazo sobre la memoria reciente y la conducta, este beneficio fue más marcado sobre la impresión clínica con una OR de 8.89. Los efectos fueron más evidentes en pacientes con componente vascular del deterioro (32).

Todos los estudios publicados coinciden en que citicolina es segura y se tolera muy bien por los pacientes, no presentando limitaciones de uso en pacientes con otras comorbilidades.”

En base a los estudios publicados la citicolina podría ser un tratamiento eficaz y seguro en pacientes con deterioro cognitivo ligero de origen vascular, no obstante serían necesarios ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo (33). Nivel de evidencia II, grado de recomendación B.

Por otra parte podría ser eficaz para mejorar las alteraciones cognitivas que se producen tras un accidente cerebrovascular. Nivel de evidencia II, grado de recomendación B (34).

OTROS PRODUCTOS

Existen en el mercado varios suplementos alimenticios que combinan vitaminas y minerales, en composición y dosis diferente según el producto. Uno de ellos es el Nmcer Memory^R que está formado por N-Acetil-Cisteína, S-Adenosil-metionina (SAME), L-Acetil-Carnitina, Vitamina E (Acetato D-alfa-tocoferil), Zinc óxido, Ácido Pantoténico (D-Pantotenato cálcico), Ácido fólico (Ácido pteroilmonoglutámico), Vitamina B12 (Cianocobalamina), Aroma Limón-Vainilla, Agente de carga (maltodextrina y sorbitol). Existen un par de estudios que ponen de manifiesto los potenciales beneficios de la combinación de todas estas sustancias en paciente con Deterioro Cognitivo Ligero, deterioro cognitivo asociado a depresión y enfermedad de Alzheimer, en el sentido de retrasar el deterioro cognitivo, mejorar el estado de ánimo y la conducta, así como el desempeño de las actividades básicas de la vida diaria (35) (36).

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Ficha técnica de Tebofortán® 120 mg comprimidos recubiertos con película.
- (2) Rangel-Ordoñez L et al. Plasma levels and distribution of flavonoids in rat brain after single and repeated doses of standardized Ginkgo biloba extract EGb 761R. *Planta Med* (2010), 76: 1683-1690.
- (3) Eckert A. Mitochondrial effects of Ginkgo biloba extract. *Int Psychogeriatr*. 2012 Aug;24 Suppl 1:S18-20
- (4) Ren DC et al. Protective effect of ginkgo biloba extract on endothelial cell against damage induced by oxidative stress. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2002 Dec;40(6):809-14
- (5) Kehr J et al. Ginkgo biloba leaf extract (EGb 761R®) and its specific acylated flavonol constituents increase dopamine and acetylcholine levels in the rat medial prefrontal cortex: possible implications for the cognitive enhancing properties of EGb 761R®. *Int Psychogeriatr*. 2012 Aug;24 Suppl 1:S25-34
- (6) Luo Y et al. 2002, Inhibition of amyloid- aggregation and caspase-3 activation by the Ginkgo biloba extract EGb 761R®. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 Sep 17;99(19):12197-202
- (7) Grass-Kapanke et al. Effects of Ginkgo Biloba especial extract EGb 761R in very mild cognitive impairment (vMCI). *Neuroscience & Medicine*. 2011. 2:48-56
- (8) Gavrilova SI et al. GIMCIPlus Study Group. Efficacy and safety of Ginkgo biloba extract EGb 761R in mild cognitive impairment with neuropsychiatric symptoms: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multi-center trial. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2014 Oct;29(10):1087-95.
- (9) Scheff SW et al. Hippocampal synaptic loss in early Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging*. 2006 Oct;27(10):1372-84.
- (10) Onakpoya IJ, Heneghan CJ. The efficacy of supplementation with the novel medical food, Souvenaid, in patients with Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Neurosci*. 2017. May;20(4):219-227.
- (11) Cansev M, Marzloff G, Sakamoto T, Ulus IH, Wurtman RJ. Giving uridine and/or docosahexaenoic acid orally to rat dams during gestation and nursing increases synaptic elements in brains of weanling pups. *Dev Neurosci*. 2009;31(3):181-92
- (12) Savelkoul PJ et al. A specific multi-nutrient formulation enhances M1 muscarinic acetylcholine receptor responses in vitro. *J Neurochem*. 2012 Feb;120 (4):631-40.

- (13) Holguin S, Huang Y, Liu J, Wurtman R. Chronic administration of DHA and UMP improves the impaired memory of environmentally impoverished rats. *Behav Brain Res*. 2008 Aug 5;191(1):11-6
- (14) Scheltens P et al. Efficacy of a medical food in mild Alzheimer's disease: A randomized, controlled trial. *Alzheimers Dement*. 2010 Jan; 6 (1): 1-10
- (15) Kamphuis P et al. Efficacy of a medical food on cognition in Alzheimer's Disease: Results from secondary analyses of a randomized, controlled trial. *J Nutr Health Aging*. 2011 Aug; 15(8): 720-4.
- (16) Scheltens P et al. Efficacy of Souvenaid in mild Alzheimer's disease: results from a randomized, controlled trial. *J Alzheimers Dis*. 2012; 31(1): 225-36.
- (17) Soinenen H et al. LipiDiDiet clinical study group. 24-month intervention with a specific multinutrient in people with prodromal Alzheimer's disease (LipiDiDiet): a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Neurol*. 2017.Dec;16(1 2):965-975.
- (18) Dubois B et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol*. 2007 Aug;6(8):734-46.
- (19) Fitzpatrick-Lewis D et al. Treatment for mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ Open*. 2015 Dec 1;3(4):E419-27.
- (20) Douaud G et al. Preventing Alzheimer's disease-related gray matter atrophy by B-vitamin treatment. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Jun 4;110(23):9523-8.
- (21) de Jager CA et al. Cognitive and clinical outcomes of homocysteine-lowering B-vitamin treatment in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2012 Jun;27(6):592-600.
- (22) Chowdhury R et al. Association between fish consumption, long chain omega 3 fatty acids, and risk of cerebrovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012 Oct 30;345.
- (23) Burckhardt M et al. Omega-3 fatty acids for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Apr 11;4.
- (24) Vakhapova V et al. Phosphatidylserine containing omega-3 Fatty acids may improve memory abilities in nondemented elderly individuals with memory complaints: results from an open-label extension study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2014;38(1-2):39-45.
- (25) Yurko-Mauro K et al. MIDAS Investigators. Beneficial effects of docosahexaenoic acid on cognition in age-related cognitive decline. *Alzheimers Dement*. 2010 Nov;6(6):456-64.
- (26) Prospecto de NeuralexR complemento alimenticio.
- (27) Cooper C et al. Treatment for mild cognitive impairment: systematic review. *Br J Psychiatry*. 2013 Sep;203(3):255-64

- (28) Cotroneo AM, Castagna A, Putignano S, Lacava R, Fantó F, Monteleona F, Rocca F, Malara A, Gareri P. Effectiveness and safety of citicoline in mild vascular cognitive impairment: the IDEALE study. *Clin Interv Aging* 2013; 8:131-7.
- (29) Cohen RA, Browndyke JN, Moser DJ, Paul RH, Gordon N, Sweet L. Long-term citicoline (Cytidine diphosphate coline) use in patients with vascular dementia: neuroimaging and neuropsychological outcomes. *Cerebrovasc Dis* 2003; 16(3): 199-204.
- (30) Alvarez-Sabín J, Ortega G, Jacas C, Santamarina E, Maisterra O, Ribo M, Molina C, Quintana M, Román GC. Long-term treatment with citicoline may improve poststroke vascular cognitive impairment. *Cerebrovasc Dis*. 2013;35(2):146-54.
- (31) Alvarez-Sabín J, Santamarina E, Maisterra O, Jacas C, Molina C, Quintana M. Long-Term Treatment with Citicoline Prevents Cognitive Decline and Predicts a Better Quality of Life after a First Ischemic Stroke. *Int J Mol Sci*. 2016 Mar 16;17(3):390.
- (32) Fioravanti M, Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 2: CD000269
- (33) Gareri P, Castagna A, Cotroneo AM, Putignano S, De Sarro G, Bruni AC. The role of citicoline in cognitive impairment: pharmacological characteristics, possible advantages, and doubts for an old drug with new perspectives. *Clin Interv Aging* 2015; 10: 1421-29.
- (34) Mimenza AAJ, Cantú BCG, Roman GC, Gareri P, Aguilar NSG, et al. Latin American Delphi Consensus on Vascular Cognitive Impairment: Definitions, Clinical Features, Pathophysiology, Prevention and Treatment. *J Neurol Neurosci*. 2017 Vol.8 No.5:224.
- (35) Remington R, Chan A, Paskavitz J, Shea TB. Efficacy of a vitamin/nutraceutical formulation for moderate-stage to later-stage Alzheimer's disease: a placebo-controlled pilot study. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2009 Feb-Mar;24(1):27-33.
- (36) Chan A, Paskavitz J, Remington R, Rasmussen S, Shea TB. Efficacy of a vitamin/nutraceutical formulation for early-stage Alzheimer's disease: a 1-year, open-label pilot study with an 16-month caregiver extension. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2008 Dec-2009 Jan;23(6):571-85.

CAPÍTULO 13

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO
DEL DETERIORO COGNITIVO

**Angeles Barro Crespo¹⁻², José Manuel López Domínguez²,
Félix Viñuela Fernández¹⁻²**

¹Instituto Neurológico Andaluz. Hospital Victoria Eugenia/Cruz Roja. Sevilla

²Servicio de Neurología. Hospital Virgen Macarena. Sevilla

Una vez establecido el diagnóstico de deterioro cognitivo leve (DCL), siempre que sea posible debe instaurarse un tratamiento etiológico (tratar las comorbilidades, uso adecuado de la CPAP en caso de síndrome de apnea del sueño, retirada de fármacos no esenciales). Si se ha identificado una causa reversible deben implantarse de forma precoz medidas terapéuticas, farmacológicas y no farmacológicas, para disminuir el riesgo de progresión hacia una demencia.

En este capítulo nos vamos a ocupar de las terapias no farmacológicas, definidas como intervenciones no químicas, teóricamente sustentadas, focalizadas y replicables, realizadas sobre el paciente o el cuidador, y que son potencialmente capaces de obtener beneficios relevantes (1).

Hasta el momento ninguna intervención sobre los factores de riesgo identificados ha demostrado un nivel de evidencia suficiente para apoyar con un grado de recomendación elevado su implementación ni para disminuir el riesgo de desarrollar un deterioro cognitivo (DC) ni para evitar que éste progrese hacia una enfermedad de Alzheimer (2). Se requerirían estudios poblacionales a gran escala y ensayos clínicos controlados que permitiesen identificar las estrategias más adecuadas para mantener la función cognitiva en los sujetos con riesgo de deterioro y para retrasar el comienzo de la enfermedad de Alzheimer en las personas con DCL.

Sin embargo, varias intervenciones relacionadas con la alimentación y el estilo de vida se han asociado con una disminución del riesgo de demencia, tanto en personas sanas como en pacientes

con DCL, aunque no es seguro que adoptar los cambios propuestos en etapas tardías de la vida confiera el mismo beneficio (3).

Para una estructura más comprensible del capítulo hemos dividido las intervenciones no farmacológicas en el DCL en tres secciones:

1. Promoción de hábitos que mejoren la salud cerebral, alguno de los cuales se ha sugerido que también podrían desempeñar un papel en la prevención primaria del DCL
2. Programas terapéuticos de intervención cognitiva
3. Estrategias combinadas

1. PROMOCIÓN DE HÁBITOS PARA MEJORAR LA SALUD CEREBRAL

1.1. Vigilancia de la salud

1.1.1. Detección y tratamiento de las comorbilidades que puedan incrementar los síntomas de DC: insuficiencia cardíaca, respiratoria, hepática o renal, hipotiroidismo, síndrome de apnea del sueño (en estos pacientes el uso adecuado de la CPAP parece disminuir el riesgo de progresión del DC). Se debe también optimizar la agudeza visual y auditiva (4).

1.1.2. Control y tratamiento de los factores de riesgo vascular: El control y tratamiento de los factores de riesgo vascular es esencial para frenar la progresión del DC (5). Hay que insistir en el abandono del tabaco, el control adecuado de HTA, diabetes e hiperlipemia y las medidas adecuadas para la prevención del ictus en caso de detectar fibrilación auricular. En este punto debemos recordar que muchos pacientes con DCL tienen patología tanto de enfermedad neurodegenerativa como cerebrovascular cuando se efectúa la necropsia (6). Hay que resaltar la importancia fundamental del control de la HTA, incluso de la HTA sistólica aislada, que ha demostrado disminuir per se el riesgo de demencia, de forma independiente a su papel en la prevención del ictus (7). Incluso un control exhaustivo de la TA sistólica manteniendo cifras inferiores a 120 mmHg disminuye a los 5 años la inciden-

cia de deterioro cognitivo leve (8). La diabetes y el síndrome metabólico también incrementan el riesgo de DC, pero su asociación es más modesta que el de la HTA (2).

Aunque es fundamental un control óptimo, se debe evitar el tratamiento excesivo de la HTA y de la diabetes, pues tanto la hipotensión (TAS < 60 mm Hg) como la hipoglucemia incrementan el riesgo de DC.

1.1.3. Eliminar fármacos no esenciales: los fármacos más involucrados con la presencia de DC y cuyo uso deberíamos limitar a los casos en los que sea estrictamente necesario son: anticolinérgicos, opiáceos, benzodiacepinas e hipnóticos no benzodiacepínicos (ej. zolpidem), digoxina, antihistamínicos, antidepresivos tricíclicos, relajantes musculares y fármacos antiepilépticos (4).

1.2. Alimentación

1.2.1. Fomentar la adherencia a la dieta mediterránea: la dieta mediterránea reúne las siguientes características: alto consumo de grasas, principalmente aceite de oliva; elevado consumo de cereales integrales, fruta, verdura, legumbres y frutos secos; consumo moderado-alto de pescado; consumo moderado de vino; consumo moderado-bajo de carnes blancas (aves y conejo) y productos lácteos (yogur y queso); consumo bajo de carne roja y derivados.

El estudio PREDIMED demostró que en pacientes con riesgo cardiovascular elevado una dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen extra o frutos secos disminuía en un 30% el riesgo de ictus, infarto de miocardio y muertes por causa cardiovascular (9) por lo que, razonablemente, se produciría también una disminución de la progresión del DC en esos casos al reducir la carga lesiva del cerebro por patología vascular. Numerosos estudios epidemiológicos de cohortes han descrito que una buena adherencia a la dieta mediterránea se asocia con una disminución del riesgo de DC y disminuye la tasa de conversión del DCL a demencia (10).

1.2.2. Consumo de ácidos grasos omega-3: los ácidos docosahexaenoico (DHA) y eicosapentaenoico (EPA) son ácidos grasos poliinsaturados omega-3, imprescindibles para el

metabolismo cerebral, en la cantidad y proporción adecuada. Varios estudios longitudinales muestran asociación entre el consumo elevado de estos nutrientes (son ricos en ellos el pescado azul y los frutos secos) con una disminución del riesgo de DC (2).

1.3. Cambios en el estilo de vida

1.3.1. Ejercicio físico: una revisión sistemática de varios ensayos clínicos controlados, aunque con muchas limitaciones metodológicas, concluyó que no hay datos suficientes para recomendar la actividad física aeróbica con el objetivo de mejorar o mantener la función cognitiva (11). También parece demostrado que la actividad física per se no tiene efecto protector del DC, más allá del que pudiese estar relacionado con un mejor control de los factores de riesgo vascular (12). Sin embargo, una revisión Cochrane sugiere un posible efecto beneficioso de la práctica del ejercicio físico para mejorar las actividades de la vida diaria en personas con DCL (13). Un ensayo clínico randomizado de 100 adultos con DCL mostró que un entrenamiento de resistencia mejoraba de forma significativa el ADAS-cog a los 6 meses y la función ejecutiva a los 18 meses (14). Además, otro ensayo clínico bien diseñado muestra que la combinación de ejercicio físico y actividad mental en pacientes con DCL condiciona una mejoría pequeña, pero significativa, de la función cognitiva global (15).

1.3.2. Actividades de ocio saludables: la realización de actividades intelectualmente estimulantes para la persona (lectura, crucigramas, sudokus, juegos de mesa, videojuegos, tocar algún instrumento musical, pintar o cuidar su jardín) puede enlentecer la progresión del DC, por lo que debemos fomentar que nuestros pacientes realicen aquellas que les resulten placenteras (16,17).

1.3.3. Sociabilidad: en estudios de cohortes, un buen arraigo social se ha asociado con una disminución de la progresión de los síntomas en pacientes con DCL (16). Además, estudios observacionales sugieren que mantener una buena integración social disminuye el riesgo de DC y ayuda a preservar la memoria, sobre todo en adultos con escolarización media-baja o con enfermedad vascular (17). Nuestra Comunidad

Autónoma, con una idiosincrasia extrovertida y amable, ofrece múltiples cauces de socialización que deberíamos aconsejar a nuestros pacientes (clubes recreativos y culturales, hermandades, actividades de voluntariado, agrupaciones carnavalescas y otras asociaciones de índole diversa.

2. PROGRAMAS TERAPÉUTICOS DE INTERVENCIÓN COGNITIVA

Existe una evidencia creciente de que las intervenciones cognitivas en pacientes con DCL producen cambios en el patrón de activación cerebral que se relacionan con la neuroplasticidad (18) A la hora de hablar de intervención cognitiva es tan importante definir qué es, en qué consiste y qué tipo de intervención cognitiva se puede plantear, así como saber aquello que no se considera una intervención cognitiva, aquellas intervenciones que se enmarcan dentro de lo que se define como entretenimiento cognitivo, concepto que nada tiene que ver con la intervención cognitiva. Dentro de la intervención cognitiva se distinguen distintos tipos de intervención (19):

Estimulación cognitiva: es una intervención más genérica que ofrece una gama de actividades que proporcionan estimulación para el pensamiento, la concentración y la memoria, por lo general en un entorno social, y en un pequeño grupo, sus raíces se remontan a la orientación a la realidad.

Entrenamiento cognitivo: hace referencia a una intervención que proporciona una práctica estructurada focalizada en funciones concretas (por ejemplo, entrenamiento de la memoria episódica en la enfermedad de alzheimer), es por tanto, un tipo de intervención específica que se basa en la realización intensiva y repetida de ejercicios desarrollados para estimular dominios cognitivos concretos. La monitorización de la eficacia debe evaluar transferencia de los efectos a otras tareas cognitivas y generalización de estos efectos a la vida diaria del paciente.

Rehabilitación cognitiva: a pesar de que es un concepto que sigue evolucionando, la rehabilitación cognitiva en general se refiere a un enfoque individualizado para ayudar a personas con deterioro cognitivo, durante la misma, pacientes y familiares, trabajan junto con los profesionales para identificar objetivos relevantes individuales y elaborar estrategias para abordar dichos objetivos.

3. ESTRATEGIAS COMBINADAS

Recientemente se han publicado dos estudios que combinan diversas estrategias de prevención, aunque han obtenido resultados discordantes.

El estudio FINGER se realizó en sujetos sanos de 60-77 años. El grupo control recibía cuidados habituales y el grupo de estudio una estrategia combinada que incluía sesiones grupales o individuales sobre hábitos nutricionales, ejercicio supervisado por fisioterapeuta, entrenamiento cognitivo mediante programas informáticos y monitorización de los factores de riesgo vascular. A los dos años se evaluó la función cognitiva mediante la escala NTB (Neuropsychological Test Battery modificada). El resultado fue que los participantes mantenían, o incluso mejoraban levemente, la capacidad funcional y cognitiva respecto a los controles (20).

El estudio MAPT incluyó a personas mayores de 70 años. En el grupo de estudio se realizaba ejercicio físico, entrenamiento cognitivo, información sobre hábitos nutricionales, con o sin suplementos alimenticios con ácidos grasos omega-3. A los tres años ninguno de los dos brazos mostró efectos significativos sobre el deterioro cognitivo respecto a los controles (21).

BIBLIOGRAFÍA:

1. Olazarán J, Reisberg B, Clare L, Cruz I, Peña-Casanova J, del Ser T et al. Nonpharmacological therapies in Alzheimer's disease: a systematic review of efficacy. *Mement Geriatr Cogn Disord* 2010;30:161-178
2. Daviglus ML, Bell CC, Berretini W, Bowen PE, Connolly ES, Cox NJ et al. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference Statement: Preventing Alzheimer's disease and cognitive decline. *NIH Consens State Sci Statements* 2010;27:1-30
3. Kelley BJ. Treatment of mild cognitive impairment. *Curr Treat Options Neurol* 2015; sep; 17 (9):372 doi 10.1007/s11940-015-0372-3
4. Langa KM, Levine DA. The diagnosis and management of mild cognitive impairment: a clinical review. *JAMA* 2014; 312; 2551-2561.
5. Di Carlo A, Lamassa M, Baldereschi M, Inzitari M, Scafato E, Inzitari D, ILSA Working Group. CIND and MCI in the Italian elderly: frequency, vascular risk factors, progression to dementia. *Neurology* 2007;68:1909-16
6. Schneider JA, Arvanitakis Z, Leurgans SE, Bennot DA. The neuropathology of probable Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Ann Neurol* 2009; 66:200-208
7. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhäger WH, Babarskine MR et al. Prevention of dementia in randomized double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998;352:1347-1351
8. The SPRINT MIND Investigators for the SPRINT Research Group. Effect of intensive vs standard blood pressure control on possible dementia: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2019 Jan 28. doi: 10.1001/jama.2018.21442.
9. Estruch R, Rus E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013;368:1279-1290
10. Lourida I, Suni M, Thompson-Coon J, Purandare N, Lang JA, Ukoumene OC et al. Mediterranean diet, cognitive function, and dementia: a systematic review. *Epidemiology* 2013;24:479-89
11. Young J, Angevaren M, Rusted J, Tabet N. Aerobic exercise to improve cognitive function in older people without known cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 Apr 22; (4) doi: 10.1002/4651858.CD005381

12. Sabia S, Dugravot A, Dartigues JF, Abell J, Elbaz A, Kivimäki M et al. Physical activity, cognitive decline, and risk of dementia: 28 year follow-up of Whitehall II cohort study. *BMJ* 2017 Jun 22; 357 doi:10.1136/bmj.i2709
13. Forbes D, Forbes SC, Blake CM, Thiessen EJ, Forbes S. Exercise programs for people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 4: CD006489
14. Fiatarone MA, Gates N, Saigal N et al. The Study of Mental and Resistance Training (SMART) study-resistance training and/or cognitive training in mild cognitive impairment: a randomized, double-blind, double-sham controlled trial. *J Am Med Dir Assoc* 2014; 15: 873-80
15. Barnes DE, Santos-Modessitt W, Poelke G, Kramer AF, Castro C, Middleton LE et al. The Mental Activity and eXercise (MAX) trial: a randomized controlled trial to enhance cognitive function in older adults. *JAMA Intern Med* 2013;173: 797-804
16. Eshkoor SA, Hamid TA, Mun CY, Ng CK. Mild cognitive impairment and its management in older people. *Clicical Interventions in Aging* 2015; 10:687-693
17. Ertel KA, Glymour MM, Berkmar LF. Effects of social integration in preserving memory function in a nationally representative US elderly population. *Am J Public Health* 2008; 98: 1215-1220
18. Yindee Van Os, Marjolein E. de Vugt, and Martin van Boxtel. Cognitive Interventions in Older Persons: Do They Change the Functioning of the Brain?. *BioMed Res Int.* 2015; 438908.doi:10.1155/2015/438908
19. Viñuela Fernández F. Diagnóstico precoz del deterioro cognitivo leve y la demencia. *Edikamed SL. Barcelona, 2017*
20. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, Levälahti E, Ahtiluoto S, Antikainen R et al. A 2-year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 385:2255-63
21. Andrieu S, Guyonnet S, Coley N, Cartel C, Bonnefoy , Barder S et al. Effects of long-term omega 3 polyunsaturated fatty acid supplementation with or without multidomain intervention in cognitive function in elderly adults with memory complaints (MAPT): a randomized, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2017;16: 377-89

CAPÍTULO 14

PRONÓSTICO Y SEGUIMIENTO DEL DETERIORO COGNITIVO.

Pablo Cabezudo García

Francisco Javier Garzón Maldonado

Servicio de Neurología. Hospital Virgen de la Victoria. Málaga

PRONÓSTICO. TASAS DE CONVERSIÓN A DEMENCIA

En los adultos mayores (>65 años) con deterioro cognitivo ligero (DCL), particularmente con DCL tipo amnésico (1), existe mayor riesgo de conversión a demencia (2) comparado con controles. La variabilidad entre los estudios del riesgo de conversión a demencia en pacientes con DCL se debe en parte a las diferencias en la población estudiada (3), así las tasas anuales de progresión varían desde el 5% en los estudios observacionales poblacionales, al 16% en unidades de demencia o ensayos clínicos (4-8). La Academia Americana de Neurología (AAN) estima que de forma general la conversión a demencia en dos años en pacientes con DCL mayores de 65 años es del 14,9%(9). Las tasas de conversión también varían de acuerdo al tiempo de seguimiento, siendo más bajas en estudios con un período de seguimiento superior a 5 años, sugiriendo que el riesgo de conversión disminuye con el tiempo (10). Los pacientes suelen convertir en un período de dos a tres años (1) aunque se han publicado casos en los que el período de conversión ha sido de hasta 8 años (11).

Diversos estudios (4, 12-14) muestran que pacientes con DCL pueden mejorar (incluso volver a la normalidad) a lo largo de un seguimiento de 1 a 3 años, sobre todo en casos en los cuales la causa del DCL es tratable. Sin embargo, estos pacientes mantienen un riesgo incrementado de padecer demencia en un futuro si se compara con controles sin diagnóstico previo de DCL (2, 15).

En cuanto al DCL en pacientes menores de 50 años, este no suele ser un estadio predemencia, salvo en aquellos pacientes con

antecedentes familiares de demencia de inicio precoz con patrón autosómico dominante(7).

PREDICTORES DE CONVERSIÓN A DEMENCIA.

Como veremos a continuación existen varios factores de riesgo para el desarrollo de demencia en pacientes con DCL. Debe puntualizarse que las combinaciones de los mismos tienen un mayor predictivo que cada uno de forma individual(16).

•**Edad:** El envejecimiento es el predictor más importante para la progresión de DCL a demencia (4, 7, 17, 18).

•**Test Neuropsicológicos:** Varios estudios observacionales sugieren que estos test son útiles para determinar que pacientes con DCL tienen mayor riesgo de progresar a demencia. Los pacientes con DCL con déficits más graves (principalmente memoria), con discapacidad leve para tareas básicas de la vida diaria y/o que abarcan mayores dominios han mostrado mayor riesgo de progresión (13, 19, 20). El seguimiento de un paciente a lo largo del tiempo mediante estos test es más útil, ya que el empeoramiento intraindividual es más sensible que la comparación interindividual (21, 22).

•**Depresión:** Existen datos contradictorios sobre el valor predictor de la presencia de depresión en pacientes con DCL. Algunos estudios muestran un aumento de riesgo de conversión (23-26), otros que no hay asociación (27) y otros que existe un menor riesgo (28, 29).

•**Lentificación de la marcha:** La combinación de quejas cognitivas con una marcha enlentecida podría identificar a pacientes con mayor riesgo de deterioro cognitivo leve o demencia (30, 31). Se ha propuesto denominar a esta condición de quejas cognitivas y marcha lenta en pacientes mayores sin demencia o discapacidad motora como estado de riesgo cognitivo motórico (Motoric Cognitive Risk, MCR) (30). Se ha asociado el MCR a un incremento doble de riesgo de incidencia de DCL y demencia (31).

•**Disfunción olfatoria:** Es un predictor independiente de enfermedad de Alzheimer tanto en pacientes mayores con cognición normal como en aquellos con deterioro cognitivo leve (32, 33).

•**Apolipoproteína épsilon 4:** El genotipo APOE $\epsilon 4$ se ha asociado con el riesgo de DCL y Alzheimer en la población general, sin embargo, la asociación con la progresión desde DCL a Alzheimer no está clara dados los resultados contradictorios en diferentes estudios. Muchos (34-38) han mostrado que APOE $\epsilon 4$ es un factor potente para la conversión de DCL a Alzheimer mientras que otros (39, 40) solo han encontrado una débil asociación o incluso ninguna. Destacar que en un meta-análisis (41) se encontró asociación entre APOE $\epsilon 4$ y la conversión de DCL a Alzheimer pero con una baja sensibilidad y valor predictivo positivo.

•**Enfermedad cerebrovascular y factores de riesgo vascular:** Los estudios muestran resultados variables. Algunos muestran que la presencia de cualquier factor de riesgo vascular está asociado con un aumento del riesgo de conversión a demencia (37), en otros que hay asociación con síndrome metabólico o diabetes (42). Sin embargo, otros no muestran asociación significativa (43).

•**Marcadores en Líquido Cefalorraquídeo (LCR):** Varios estudios han estudiado los marcadores en el LCR como predictores de DCL a demencia. Los marcadores más frecuentemente replicados han sido:

- Aumento de los niveles de tau o tau fosforilada
- Niveles bajos de beta amiloide 42 (AB42), una ratio baja de AB42/AB40 y de AB42/tau.

Como ejemplo, en un estudio prospectivo (44), un ratio bajo de AB42/tau fue encontrado en el 30% de los controles sanos, aproximadamente en el 50% de personas con quejas subjetivas pero cognitivamente normales y en un 70 y 80 por ciento de pacientes con DCL no amnésico y amnésico. Este perfil se asoció con empeoramiento cognitivo en ambos grupos con DCL y fue predictivo para Alzheimer en pacientes con DCL amnésico.

•**Resonancia Magnética (RM) estructural:** La atrofia del lóbulo temporal parece ser un marcador precoz y específico para la Enfermedad de Alzheimer preclínica. Tanto el grado como la progresión de la atrofia del lóbulo temporal medial en RM están asociados con la conversión a demencia en pacientes con DCL así como en personas con cognición normal (16, 39, 45-50). Estos cambios en RM pueden objetivarse de uno a dos años previos al deterioro

cognitivo y, al menos en uno de los estudios, han sido mejores predictores para Alzheimer que los marcadores de LCR (48).

También se ha objetivado que valores mayores de coeficiente de difusión aparente (ADC) en el hipocampo podría ser predictor de conversión a demencia en paciente con DCL amnésico (51).

Otros estudios han encontrado que el adelgazamiento de la corteza temporal y parietal determinado por análisis morfométrico mediante RM parece ser útil en predecir la conversión de DCL a Enfermedad de Alzheimer (52, 53).

Varios estudios han asociado una mayor cantidad de hiperintensidades subcorticales y/o infartos corticales con DCL. No obstante son necesario mayor número de estudio longitudinales para determinar si esto es un factor de riesgo para progresión a demencia(50).

•**Tomografía por Emisión de Positrones con Fluorodesoxiglucosa (FDG-PET):** La identificación de patrones de hipometabolismo detectados mediante FDG-PET podrían ser útiles para la predicción de conversión de DCL a Alzheimer, especialmente en pacientes con APOE ϵ 4 (54, 55).

•**PET de amiloide:** Existe incertidumbre sobre el valor predictivo de una exploración positiva para individuos con cognición normal y DCL (1).

La prevalencia de la patología amiloide cerebral en el PET de adultos con cognición normal así como con DCL varía según la edad y la ApoE (56). Los portadores de ApoE 4 tenían de dos a tres veces más probabilidades de tener una exploración alterada respecto a los no portadores. Los estudios longitudinales de seguimiento de pacientes con DCL han demostrado que aquellos con retención de trazador amiloide tienen una mayor tasa de progresión a la demencia que aquellos que no lo hacen (57-60), con una sensibilidad estimada para la conversión a Alzheimer de 83-100%, pero con una especificidad de 46-88%(61).

•**PET de TAU:** Podría ser una herramienta útil para la predicción de conversión a demencia(62), no obstante, actualmente no disponemos de datos suficientes en ese sentido.

SEGUIMIENTO DEL DETERIORO COGNITIVO LIGERO

Tras el diagnóstico de DCL se debe recomendar al paciente una serie de medidas no farmacológicas y farmacológicas, así como informar sobre el pronóstico. Dicho pronóstico depende de la etiología subyacente que se sospecha y debe valorarse de forma longitudinal para confirmar o no el diagnóstico de demencia(63, 64). Para llevar a cabo este seguimiento se deben tener en cuenta los potenciales beneficios y riesgos de las intervenciones, además de los objetivos y preferencias de los pacientes y familiares (65). Es importante que el paciente y su familiar que el diagnóstico de DCL es provisional y que no se ha excluido que se trate del inicio de una enfermedad de Alzheimer en una primera asistencia clínica.

En el caso de DCL en el que se hayan excluido causas sintomáticas y hay una posible etiología degenerativa subyacente, hay que establecer un seguimiento del paciente. Dicho seguimiento puede establecerse: 1) a demanda si presentara incidencias, contando con el criterio del familiar y del propio paciente; 2) establecer una revisión tras un periodo de 6 meses por su Médico de Familia o por su Neurólogo(63, 64, 66). Estos pacientes, en cualquier caso, deben seguir las recomendaciones del Programa de Actividades Preventivas en Atención Primaria de Salud con periodicidad anual según recomendaciones de la SEMFyC: una serie de actividades en mayores de 65 años para promoción y prevención primaria de la salud(63).

La prioridad del seguimiento sería detectar empeoramiento cognitivo, conductual o funcional respecto a la situación basal, para lo cual sería importante disponer de: un test cognitivo breve multidominio: Fototest(67); un test breve de memoria, T@M(68); y un test funcional, Test breve del Informador(69). Este último test tiene la ventaja de que podría ser administrado por el familiar. La utilidad de los test neuropsicológicos es mayor en el seguimiento (variación intraindividual), que en el diagnóstico en un momento puntual(21, 22) y la eficiencia de los marcadores biológicos no está demostrada.

BIBLIOGRAFÍA

1. McDade EM. Mild cognitive impairment: Prognosis and treatment www.uptodate.com 2017 [
2. Roberts RO, Knopman DS, Mielke MM, Cha RH, Pankratz VS, Christianson TJ, et al. Higher risk of progression to dementia in mild cognitive impairment cases who revert to normal. *Neurology*. 2014;82(4):317-25.
3. Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, Boeve BF, Geda YE, Ivnik RJ, et al. Mild cognitive impairment: ten years later. *Arch Neurol*. 2009;66(12):1447-55.
4. Ganguli M, Dodge HH, Shen C, DeKosky ST. Mild cognitive impairment, amnestic type: an epidemiologic study. *Neurology*. 2004;63(1):115-21.
5. Boyle PA, Wilson RS, Aggarwal NT, Tang Y, Bennett DA. Mild cognitive impairment: risk of Alzheimer disease and rate of cognitive decline. *Neurology*. 2006;67(3):441-5.
6. Busse A, Hensel A, Guhne U, Angermeyer MC, Riedel-Heller SG. Mild cognitive impairment: long-term course of four clinical subtypes. *Neurology*. 2006;67(12):2176-85.
7. Visser PJ, Kester A, Jolles J, Verhey F. Ten-year risk of dementia in subjects with mild cognitive impairment. *Neurology*. 2006;67(7):1201-7.
8. Farias ST, Mungas D, Reed BR, Harvey D, DeCarli C. Progression of mild cognitive impairment to dementia in clinic- vs community-based cohorts. *Arch Neurol*. 2009;66(9):1151-7.
9. Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, Getchius TSD, Ganguli M, Gloss D, et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018;90(3):126-35.
10. Mitchell AJ, Shiri-Feshki M. Temporal trends in the long term risk of progression of mild cognitive impairment: a pooled analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(12):1386-91.
11. Stokholm J, Jakobsen O, Czarna JM, Mortensen HV, Waldemar G. Years of severe and isolated amnesia can precede the development of dementia in early-onset Alzheimer's disease. *Neurocase*. 2005;11(1):48-55.
12. Larrieu S, Letenneur L, Orgogozo JM, Fabrigoule C, Amieva H, Le Carret N, et al. Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort. *Neurology*. 2002;59(10):1594-9.
13. Palmer K, Wang HX, Backman L, Winblad B, Fratiglioni L. Differential evolution of cognitive impairment in nondemented older persons: results

- from the Kungsholmen Project. *Am J Psychiatry*. 2002;159(3):436-42.
14. Wahlund LO, Pihlstrand E, Jonhagen ME. Mild cognitive impairment: experience from a memory clinic. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2003;179:21-4.
 15. Lopez OL, Becker JT, Chang YF, Sweet RA, DeKosky ST, Gach MH, et al. Incidence of mild cognitive impairment in the Pittsburgh Cardiovascular Health Study-Cognition Study. *Neurology*. 2012;79(15):1599-606.
 16. Heister D, Brewer JB, Magda S, Blennow K, McEvoy LK. Predicting MCI outcome with clinically available MRI and CSF biomarkers. *Neurology*. 2011;77(17):1619-28.
 17. Kryscio RJ, Schmitt FA, Salazar JC, Mendiondo MS, Markesbery WR. Risk factors for transitions from normal to mild cognitive impairment and dementia. *Neurology*. 2006;66(6):828-32.
 18. Peltz CB, Corrada MM, Berlau DJ, Kawas CH. Incidence of dementia in oldest-old with amnesic MCI and other cognitive impairments. *Neurology*. 2011;77(21):1906-12.
 19. Ganguli M, Snitz BE, Saxton JA, Chang CC, Lee CW, Vander Bilt J, et al. Outcomes of mild cognitive impairment by definition: a population study. *Arch Neurol*. 2011;68(6):761-7.
 20. Chang YL, Bondi MW, McEvoy LK, Fennema-Notestine C, Salmon DP, Galasko D, et al. Global clinical dementia rating of 0.5 in MCI masks variability related to level of function. *Neurology*. 2011;76(7):652-9.
 21. Storandt M, Grant EA, Miller JP, Morris JC. Longitudinal course and neuropathologic outcomes in original vs revised MCI and in pre-MCI. *Neurology*. 2006;67(3):467-73.
 22. Fleisher AS, Sun S, Taylor C, Ward CP, Gamst AC, Petersen RC, et al. Volumetric MRI vs clinical predictors of Alzheimer disease in mild cognitive impairment. *Neurology*. 2008;70(3):191-9.
 23. Palmer K, Berger AK, Monastero R, Winblad B, Backman L, Fratiglioni L. Predictors of progression from mild cognitive impairment to Alzheimer disease. *Neurology*. 2007;68(19):1596-602.
 24. Teng E, Lu PH, Cummings JL. Neuropsychiatric symptoms are associated with progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007;24(4):253-9.
 25. Goveas JS, Espeland MA, Woods NF, Wassertheil-Smoller S, Kotchen JM. Depressive symptoms and incidence of mild cognitive impairment and probable dementia in elderly women: the Women's Health Initiative Memory Study. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59(1):57-66.
 26. Caracciolo B, Backman L, Monastero R, Winblad B, Fratiglioni L. The

symptom of low mood in the prodromal stage of mild cognitive impairment and dementia: a cohort study of a community dwelling elderly population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82(7):788-93.

27. Panza F, Capurso C, D'Introno A, Colacicco AM, Zenzola A, Menga R, et al. Impact of depressive symptoms on the rate of progression to dementia in patients affected by mild cognitive impairment. The Italian Longitudinal Study on Aging. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008;23(7):726-34.

28. Ramakers IH, Visser PJ, Aalten P, Kester A, Jolles J, Verhey FR. Affective symptoms as predictors of Alzheimer's disease in subjects with mild cognitive impairment: a 10-year follow-up study. *Psychol Med*. 2010;40(7):1193-201.

29. Vicini Chilovi B, Conti M, Zanetti M, Mazzu I, Rozzini L, Padovani A. Differential impact of apathy and depression in the development of dementia in mild cognitive impairment patients. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2009;27(4):390-8.

30. Verghese J, Wang C, Lipton RB, Holtzer R. Motoric cognitive risk syndrome and the risk of dementia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013;68(4):412-8.

31. Verghese J, Annweiler C, Ayers E, Barzilai N, Beauchet O, Bennett DA, et al. Motoric cognitive risk syndrome: multicountry prevalence and dementia risk. *Neurology*. 2014;83(8):718-26.

32. Roberts RO, Christianson TJ, Kremers WK, Mielke MM, Machulda MM, Vassilaki M, et al. Association Between Olfactory Dysfunction and Amnesic Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease Dementia. *JAMA Neurol*. 2016;73(1):93-101.

33. Yaffe K, Freimer D, Chen H, Asao K, Rosso A, Rubin S, et al. Olfaction and risk of dementia in a biracial cohort of older adults. *Neurology*. 2017;88(5):456-62.

34. Tschanz JT, Welsh-Bohmer KA, Lyketsos CG, Corcoran C, Green RC, Hayden K, et al. Conversion to dementia from mild cognitive disorder: the Cache County Study. *Neurology*. 2006;67(2):229-34.

35. Buerger K, Teipel SJ, Zinkowski R, Blennow K, Arai H, Engel R, et al. CSF tau protein phosphorylated at threonine 231 correlates with cognitive decline in MCI subjects. *Neurology*. 2002;59(4):627-9.

36. Fleisher AS, Sowell BB, Taylor C, Gamst AC, Petersen RC, Thal LJ. Clinical predictors of progression to Alzheimer disease in amnesic mild cognitive impairment. *Neurology*. 2007;68(19):1588-95.

37. Li J, Wang YJ, Zhang M, Xu ZQ, Gao CY, Fang CQ, et al. Vascular risk factors promote conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer disease. *Neurology*. 2011;76(17):1485-91.

38. Wang PN, Hong CJ, Lin KN, Liu HC, Chen WT. APOE epsilon4 increases the risk of progression from amnesic mild cognitive impairment to Alzheimer's disease among ethnic Chinese in Taiwan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82(2):165-9.
39. Amieva H, Letenneur L, Dartigues JF, Rouch-Leroyer I, Sourgen C, D'Alchee-Biree F, et al. Annual rate and predictors of conversion to dementia in subjects presenting mild cognitive impairment criteria defined according to a population-based study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2004;18(1):87-93.
40. Devanand DP, Pelton GH, Zamora D, Liu X, Tabert MH, Goodkind M, et al. Predictive utility of apolipoprotein E genotype for Alzheimer disease in outpatients with mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2005;62(6):975-80.
41. Elias-Sonnenschein LS, Viechtbauer W, Ramakers IH, Verhey FR, Visser PJ. Predictive value of APOE-epsilon4 allele for progression from MCI to AD-type dementia: a meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82(10):1149-56.
42. Ng TP, Feng L, Nyunt MS, Gao Q, Lim ML, Collinson SL, et al. Metabolic Syndrome and the Risk of Mild Cognitive Impairment and Progression to Dementia: Follow-up of the Singapore Longitudinal Ageing Study Cohort. *JAMA Neurol*. 2016;73(4):456-63.
43. Di Carlo A, Lamassa M, Baldereschi M, Inzitari M, Scafato E, Farchi G, et al. CIND and MCI in the Italian elderly: frequency, vascular risk factors, progression to dementia. *Neurology*. 2007;68(22):1909-16.
44. Visser PJ, Verhey F, Knol DL, Scheltens P, Wahlund LO, Freund-Levi Y, et al. Prevalence and prognostic value of CSF markers of Alzheimer's disease pathology in patients with subjective cognitive impairment or mild cognitive impairment in the DESCRIPA study: a prospective cohort study. *Lancet Neurol*. 2009;8(7):619-27.
45. DeCarli C, Mungas D, Harvey D, Reed B, Weiner M, Chui H, et al. Memory impairment, but not cerebrovascular disease, predicts progression of MCI to dementia. *Neurology*. 2004;63(2):220-7.
46. Killiany RJ, Gomez-Isla T, Moss M, Kikinis R, Sandor T, Jolesz F, et al. Use of structural magnetic resonance imaging to predict who will get Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 2000;47(4):430-9.
47. Vemuri P, Wiste HJ, Weigand SD, Shaw LM, Trojanowski JQ, Weiner MW, et al. MRI and CSF biomarkers in normal, MCI, and AD subjects: diagnostic discrimination and cognitive correlations. *Neurology*. 2009;73(4):287-93.
48. Vemuri P, Wiste HJ, Weigand SD, Shaw LM, Trojanowski JQ, Weiner MW, et al. MRI and CSF biomarkers in normal, MCI, and AD subjects: predicting future clinical change. *Neurology*. 2009;73(4):294-301.

49. Vemuri P, Wiste HJ, Weigand SD, Knopman DS, Trojanowski JQ, Shaw LM, et al. Serial MRI and CSF biomarkers in normal aging, MCI, and AD. *Neurology*. 2010;75(2):143-51.
50. Verdelho A, Madureira S, Moleiro C, Ferro JM, Santos CO, Erkinjuntti T, et al. White matter changes and diabetes predict cognitive decline in the elderly: the LADIS study. *Neurology*. 2010;75(2):160-7.
51. Kantarci K, Petersen RC, Boeve BF, Knopman DS, Weigand SD, O'Brien PC, et al. DWI predicts future progression to Alzheimer disease in amnesic mild cognitive impairment. *Neurology*. 2005;64(5):902-4.
52. Desikan RS, Cabral HJ, Hess CP, Dillon WP, Glastonbury CM, Weiner MW, et al. Automated MRI measures identify individuals with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Brain*. 2009;132(Pt 8):2048-57.
53. Bakkour A, Morris JC, Dickerson BC. The cortical signature of prodromal AD: regional thinning predicts mild AD dementia. *Neurology*. 2009;72(12):1048-55.
54. Caselli RJ, Chen K, Lee W, Alexander GE, Reiman EM. Correlating cerebral hypometabolism with future memory decline in subsequent converters to amnesic pre-mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2008;65(9):1231-6.
55. Fouquet M, Desgranges B, Landeau B, Duchesnay E, Mezenge F, de la Sayette V, et al. Longitudinal brain metabolic changes from amnesic mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Brain*. 2009;132(Pt 8):2058-67.
56. Jansen WJ, Ossenkoppele R, Knol DL, Tijms BM, Scheltens P, Verhey FR, et al. Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: a meta-analysis. *Jama*. 2015;313(19):1924-38.
57. Koivunen J, Scheinin N, Virta JR, Aalto S, Vahlberg T, Nagren K, et al. Amyloid PET imaging in patients with mild cognitive impairment: a 2-year follow-up study. *Neurology*. 2011;76(12):1085-90.
58. Small GW, Siddarth P, Kepe V, Ercoli LM, Burggren AC, Bookheimer SY, et al. Prediction of cognitive decline by positron emission tomography of brain amyloid and tau. *Arch Neurol*. 2012;69(2):215-22.
59. Doraiswamy PM, Sperling RA, Coleman RE, Johnson KA, Reiman EM, Davis MD, et al. Amyloid-beta assessed by florbetapir F 18 PET and 18-month cognitive decline: a multicenter study. *Neurology*. 2012;79(16):1636-44.
60. Landau SM, Mintun MA, Joshi AD, Koeppe RA, Petersen RC, Aisen PS, et al. Amyloid deposition, hypometabolism, and longitudinal cognitive decline. *Ann Neurol*. 2012;72(4):578-86.
61. Zhang S, Smailagic N, Hyde C, Noel-Storr AH, Takwoingi Y, McShane R,

- et al. (11)C-PIB-PET for the early diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(7):Cd010386.
62. Johnson KA, Schultz A, Betensky RA, Becker JA, Sepulcre J, Rentz D, et al. Tau positron emission tomographic imaging in aging and early Alzheimer disease. *Ann Neurol.* 2016;79(1):110-9.
63. Andalucía CdSjd. Proceso Asistencial Integrado Demencia 2002 [Available from: http://www.juntadeandalucia.es/salud/sites/csalud/contenidos/Informacion_General/p_3_p_3_procesos_asistenciales_integrados/pai/demencia_v3?perfil=org].
64. Consejería de Salud Junta de Andalucía C. AL LADO. Itinerario de Atención Compartida de Demencias/Alzheimer 2011 [Available from: http://www.juntadeandalucia.es/salud/sites/csalud/contenidos/Informacion_General/c_3_c_1_vida_sana/dependencia/al_lado].
65. Le Couteur DG, Doust J, Creasey H, Brayne C. Political drive to screen for pre-dementia: not evidence based and ignores the harms of diagnosis. *Bmj.* 2013;347:f5125.
66. Langa KM, Levine DA. The diagnosis and management of mild cognitive impairment: a clinical review. *Jama.* 2014;312(23):2551-61.
67. Carnero-Pardo C, Saez-Zea C, De la Vega Cotarelo R, Gurpegui M. [FOTOTRANS study: multicentre study on the validity of Fototest under clinical practice conditions]. *Neurologia.* 2012;27(2):68-75.
68. Rami L, Bosch B, Valls-Pedret C, Caprile C, Sanchez-Valle Diaz R, Molinuevo JL. [Discriminatory validity and association of the mini-mental test (MMSE) and the memory alteration test (M@T) with a neuropsychological battery in patients with amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease]. *Rev Neurol.* 2009;49(4):169-74.
69. Morales JM, Gonzalez-Montalvo JI, Bermejo F, Del-Ser T. The screening of mild dementia with a shortened Spanish version of the "Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly". *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 1995;9(2):105-11.

