

DETERIORO COGNITIVO

EDITOR

Félix Viñuela Fernández



Guía de

DETERIORO COGNITIVO

EDITOR

Félix Viñuela Fernández

Esta obra se presenta como un servicio a la profesión médica.
El contenido de la misma refleja las opiniones, criterios,
conclusiones y/o hallazgos propios de sus autores.

Con la colaboración de:



Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública
o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la
autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase
a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, www.cedro.org)
si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra.

© 2025 Grupo de Trabajo de Deterioro Cognitivo.
Sociedad Andaluza de Neurología

Edita: ERGON®
C/ Arboleda, 1. 28221 Majadahonda (Madrid)
C/ Berruguete, 50. 08035 Barcelona
www.ergon.es

ISBN: 978-84-19955-65-4
Depósito Legal: M-3048-2025

AUTORES



Mariam Nadia Afkir Ortega

*Residente de 4º año de Neurología. Servicio de Neurología.
Hospital Virgen de la Victoria. Málaga*

Eduardo Agüera Morales

*Servicio de Neurología. Hospital Universitario Reina Sofía.
Córdoba*

Jose María Aguilera Navarro

*UGC Neurología. Hospital Universitario Nuestra Señora
de Valme. Sevilla*

Ángeles Barro Crespo

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

María Bernal Sánchez-Arjona

*Unidad de Memoria. Servicio de Neurología. Hospital
Universitario Virgen del Rocío. Sevilla*

Marcelo Berthier

*Departamento de Medicina Facultad de Medicina. Universidad
de Málaga. Centro de Investigaciones Médico-Sanitarias
(CIMES). Universidad de Málaga. Instituto de Investigación
Biomédica de Málaga (IBIMA-Plataforma BIONAND)*

José Javier Bravo Gómez

*Servicio de Neurología. Hospital Universitario Reina Sofía.
Instituto de Neurociencias. Hospital de la Cruz Roja. Córdoba*

Alberto Canalejo Echeverría

*Médico de Familia. Centro de Salud El Palo. Málaga.
Coordinador del GdT Atención a Personas Mayores. SAMFyC*

Lina Carazo Barrios

Servicio de Neurología. Hospital Universitario de Jaén

Cristóbal Carnero Pardo

FIDYAN Neurocenter. Granada

Ismael Carrera Muñoz

Servicio de Neurología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

Eva Cuartero Rodríguez

UGC Neurología. Hospital Universitario Nuestra Señora de Valme. Sevilla

Beatriz Espejo Martínez

Unidad de Neurología Cognitivo-Conductual. Hospital Clínico San Cecilio. Granada

Emilio Franco Macías

Servicio de Neurología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Eva García Carrasco

Neurorradiología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria. Málaga

Natalia García Casares

Departamento de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad de Málaga

María Teresa García López

Clínica Neurodem. Almería

Ernesto García Roldán

Servicio de Neurología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Francisco J. Garzón Maldonado

Servicio de Neurología. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Instituto de Investigación Biomédica de Málaga y Plataforma en Nanomedicina-IBIMA Plataforma BIONAND. Málaga

Ana Gómez González

Servicio de Neurología. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Instituto de Investigación Biomédica de Málaga y Plataforma en Nanomedicina-IBIMA Plataforma BIONAND. Málaga

Ana Gómez Roldós

Servicio de Neurología. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz

Noelia Guerrero

UGC Neurología. Hospital Universitario Nuestra Señora de Valme. Sevilla

Francisco José Hernández

FEA de Neurología. Tutor de Residentes. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Rocío Hervás Navidad

Unidad Cognitivo-Conductual. Hospital Universitario San Cecilio. Granada

María del Mar Iglesias Espinosa

Consulta de Deterioro Cognitivo. Servicio de Neurología. Hospital Universitario Torrecárdenas. Almería

Kevin Jiménez Ureña

UGC Neurología. Hospital Universitario Nuestra Señora de Valme. Sevilla

José Manuel López Domínguez

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

Marta Marín Cabañas

Unidad de Memoria. Servicio de Neurología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Carlota Méndez Barrio

Servicio de Neurología. Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez. Huelva

Miguel A. Moya Molina

Servicio de Neurología. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz

Francisca Muñoz Cobos

Médico de Familia. Centro de Salud El Palo. Málaga. Miembro del GdT Atención a Personas Mayores. SAMFyC

Tomás Ojea Ortega

Servicio de Neurología. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga

Rafael Pérez Noguera

*Servicio de Neurología. Unidad de Deterioro Cognitivo.
Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla*

Santiago Posik Rosati

Servicio de Psiquiatría. Hospital Clínico San Cecilio. Granada

José Antonio Reyes Bueno

*Servicio de Neurología. Hospitales Vithas (Xanit y Parque
San Antonio). Málaga*

Silvia Rodrigo Herrero

*Servicio de Neurología. Hospital Universitario Juan Ramón
Jiménez. Huelva*

Marta Rodríguez Camacho

*Servicio de Neurología. Hospital Universitario Torrecárdenas.
Almería*

Juan Carlos Romero Fábrega

*Servicio de Neurología. Hospital Universitario Virgen de
las Nieves. Granada*

Jesús Romero Imbroda

Jefe de Servicio de Neurología. Hospital Quirón. Málaga

Félix Sánchez Fernández

*Servicio de Neurología. Unidad de Deterioro Cognitivo.
Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla*

Vicente Serrano Castro

*Facultativo Especialista en Neurología. Unidad de Deterioro
Cognitivo. Servicio de Neurología. Hospital Virgen de la Victoria.
Málaga*

Roberto Suárez Canal

*Neuropsicólogo. Técnico-asesor de la Confederación Andaluza
de Alzheimer. Director de la Escuela Andaluza de Enfermedades
Neurodegenerativas. Sevilla*

Félix Viñuela Fernández

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

PREFACIO



Es para mí un enorme honor presentar esta guía sobre deterioro cognitivo, que supone un paso adelante en nuestro anterior libro acerca de las recomendaciones sobre el manejo del deterioro cognitivo publicado en 2019. Hemos actualizado los contenidos y añadido nuevos capítulos adaptándolos al momento actual.

Ha sido de nuevo 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 médico especialista, por trastornos cognitivos. Era importante que los médicos especialistas en patología del sistema nervioso, los neurólogos, estableciéramos recomendaciones a nuestros 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 colaboración, 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. 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 20 enero de 2025.

Félix Viñuela Fernández

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



MÓDULO I: INTRODUCCIÓN

1. **Deterioro cognitivo: una aproximación terminológica** 1
F. Viñuela Fernández
2. **Delimitación nosológica y conceptual** 13
C. Carnero Pardo
3. **Epidemiología** 25
M.M. Iglesias Espinosa, T. García López,
F.J. Hernández
4. **Factores de riesgo de deterioro cognitivo** 29
N. García Casares, M. Berthier
5. **Clasificación** 43
M.M. Iglesias Espinosa, T. García López,
F.J. Hernández
6. **Criterios diagnósticos** 47
I. Carrera Muñoz, J.C. Romero Fábrega

MÓDULO II: ETIOPATOGENIA

7. **Fisiopatología del deterioro cognitivo degenerativo** 59
T. Ojea Ortega
8. **Deterioro cognitivo secundario** 67
K. Jiménez Ureña, E. Cuartero Rodríguez
9. **Deterioro cognitivo vascular** 79
N. García Casares, J.A. Reyes Bueno,
L. Carazo Barrios

10. Hidrocefalia crónica del adulto	87
M. Bernal Sánchez-Arjona, M. Marín Cabañas	
11. Demencias rápidamente progresivas.	101
Manejo práctico	
M. Afkir Ortega, V. Serrano Castro	
12. Enfermedad de Alzheimer de inicio precoz	121
M. Rodríguez Camacho, R. Hervás Navidad	
13. Deterioro cognitivo subjetivo	135
L. Carazo Barrios, J.A. Reyes Bueno	
14. Trastorno cognitivo funcional	151
E. García Roldán, E. Franco Macías	
15. Deterioro cognitivo en enfermedades	161
psiquiátricas	
B. Espejo Martínez, S. Posik Rosati	
16. Semiología conductual y psicológica	179
en el paciente con deterioro cognitivo	
M. Rodríguez Camacho, B. Espejo Martínez	

MÓDULO III: DIAGNÓSTICO

17. Exploración neurológica	197
N. Guerrero, J.M. Aguilera Navarro	
18. Evaluación cognitiva	205
C. Carnero Pardo	
19. Neuroimagen en deterioro cognitivo	219
E. García Carrasco, J. Romero Imbroda, V. Serrano Castro	
20. Biomarcadores en deterioro cognitivo	227
R. Pérez Noguera, F. Sánchez Fernández	
21. El papel de la genética en el deterioro cognitivo	241
S. Rodrigo Herrero, C. Méndez Barrio	

MÓDULO IV: TRATAMIENTO

22. Tratamiento farmacológico de deterioro	255
cognitivo por enfermedades neurodegenerativas	
A. Gómez Roldós, M. Moya Molina	

- 23. Tratamiento no farmacológico del deterioro cognitivo** 269
Á. Barro Crespo, J.M. López Domínguez,
F. Viñuela Fernández
- 24. Seguimiento, pronóstico y cuidados paliativos de Alzheimer y otras demencias** 287
A. Gómez González, F.J. Garzón Maldonado

MÓDULO V: ASPECTOS SOCIALES Y LEGALES

- 25. Aspectos legales en deterioro cognitivo** 295
E. Agüera Morales, J.J. Bravo Gómez
- 26. Conducción y deterioro cognitivo** 301
C. Méndez Barrio, S. Rodrigo Herrero
- 27. Aspectos sociosanitarios** 309
E. Cuartero Rodríguez, R. Suárez Canal,
F. Muñoz Cobos, A. Canalejo Echevarría



Félix Viñuela Fernández

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 uno 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*) y su ampliación, la escala FAST (*Functional Assessment Staging*) (Reisbert et al., 1982; Reisberg, 1988).

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 o 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, solo 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 probabi-

lidad 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 los actualmente utilizados para realizar este diagnóstico sindrómico. Sus criterios operativos actuales son básicamente los siguientes: 1) queja de pérdida de memoria –u otra 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 tamblearía 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 los 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 (American Psychiatric Association [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 solo debe 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 debidas 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; y 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 esté afectada la memoria. Y en un segundo lugar, en de dominio único o multi-dominio, según haya uno 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– (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 déficits aparecen exclusivamente en el transcurso de un delirium, o son secundarios a un trastorno depresivo.

En la versión DSM-5 (APA, 2013), se utiliza la terminología «trastorno neurocognitivo mayor» como equivalente al término «demencia», manteniéndose en líneas generales los mismos cuatro criterios anteriormente revisados, con algunas diferencias menores que son 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 de 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 cognitivas 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 antidepresivo y sus déficit cognitivos suelen desaparecer. No ocurre lo mismo en las demencias, pues en estos casos los déficits no mejoran con el tratamiento anti-depresivo. Con frecuencia se establece la relación causal entre el deterioro cognitivo y la depresión tras obtener una remisión del primero mediante tratamiento antidepresivo.

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 TERMINOLÓGICAS 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 solo es necesario una adecuada 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 (sintomatología 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 el 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: Editorial Médica Panamericana; 2013.
- Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Achr Neurol.* 1999; 56(3): 303-8.
- Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG, Cummings JL, DeKosky ST. 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(9): 1133-42.
- Reisberg B, Ferris SH, De León MJ, Crook T. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry.* 1982; 139(9): 1136-9.
- Reisberg B. Functional assessment staging (FAST). *Psychopharmacol Bulletin.* 1988; 24: 653-9.
- Yesavage JA, Brink TL, Rose TL. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatry Res.* 1983; 17(1): 37-49.



Cristóbal Carnero Pardo

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 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 decaendo 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 tiempo (Hedden et al., 2004).

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 que incluiría sujetos afectados, en buena parte aunque no necesariamente, por un proceso neurodegenerativo, esencialmente la enfermedad de Alzheimer, en su fase inicial y con un grado de afectación tal que

TABLA 1. Entidades clínicas con deterioro cognitivo (DeCarli, 2003).

Denominación original	Denominación en castellano
Benign senescent forgetfulness ¹	Olvido benigno del envejecimiento
Age-associated memory impairment ²	Trastorno de memoria asociado a la edad
Age related cognitive decline ³	Trastorno cognitivo relacionado con la edad
Aging associate cognitive decline ⁴	Trastorno cognitivo asociado a la edad
Cognitive impairment no dementia ⁵	Deterioro cognitivo sin demencia
Questionable dementia ⁶	Demencia cuestionable
Mild cognitive impairment ⁷	Deterioro cognitivo ligero

¹Kral, 1962. ²Crook et al., 1988. ³APA, 1993. ⁴Levy, 1994. ⁵Graham et al., 1999. ⁶Devanand et al., 1997. ⁷Albert et al., 2011; APA et al., 2014; OMS, 2000; Petersen et al., 1999; Portet et al., 2006; Reisberg et al., 1982; Robles et al., 2002; Winblad et al., 2004.

no cumpliría criterios de demencia (Petersen, 2011). 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 evaluación (Matthews et al., 2007).

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” (Olazarán et al., 2011) 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” o “Declive”, aunque el primero es más habitual y utilizado. 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” (López et al., 2017), que desde nuestro punto de

TABLA 2. Denominaciones en castellano del *Mild Cognitive Impairment*.

- Alteración cognitiva leve (Olazarán et al., 2011)
- Deterioro cognitivo leve (López et al., 2017)
- Deterioro cognitivo ligero (Robles et al., 2002)
- Trastorno cognoscitivo leve (OMS, 2000)
- Trastorno neurocognitivo menor (APA et al., 2014)

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 5 (American Psychiatric Association [APA] et al., 2014), 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. *Perteneciente 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 apropiada para el constructo MCI, sería la de “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-10 (Organización Mundial de la Salud [OMS], 2000) 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*) (Reisberg et al., 1982) 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 Petersen (Petersen et al., 1999) con los que trata de identificar a sujetos con alta probabilidad de evolucionar a enfermedad de Alzheimer, de ahí que considerara

solo 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 criterios (Robles et al., 2002) 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 enfermedad 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” (Olazarán et al., 2009) aún en vigor.

Muy en la línea de los criterios de la SEN, son los propuestos por un grupo de expertos internacionales (Winblad et al., 2004) y europeos (Portet et al., 2006) 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; el tipo **amnésico** cuando existía una afectación de la memoria y el **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 (AAN) han aceptado estos mismos criterios como criterios nucleares para el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer en estadio DCL (o DCL por enfermedad de Alzheimer) (Albert et al., 2011), 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) (OMS, 2000) 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 5 (APA et al., 2014) 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 impidiendo la comparabilidad de casos y limitando 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 referidos. 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 al DC como síndrome, refiriéndonos como tal a la situación en la que existe una disminución

TABLA 3. Comparación entre los distintos criterios de deterioro cognitivo ligero.

	Petersen 1999	SEN 2002 ¹	Winblad 2004	ICD-10 ²	IWG ³	NIA-AA 2011 ⁴	DSM 5 ⁵	SAN 2018
Denominación	Mild cognitive impairment	Deterioro cognitivo leve	Mild cognitive impairment	Trastorno neurocognoscitivo 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	0	0	0	0	0	0	0	0
Sospecha profesional	-	-	-	-	-	0	0	0
Deterioro memoria	≤ -1,5 DE	0	0	0	0	0	0	0
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 _e 7 Declive
Alt. cognición social	-	-	-	-	-	-	0	0
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-1 año	-	-	-
Descartar	Demencia	Delirio	Demencia	Demencia Delirio Tr. mentales Tóxicos	Demencia	Demencia	Delirio Tr. mentales	-

O: opcional; X: exigido. ¹Robles, 2002. ²OMS, 2000. ³Porter et al., 2006. ⁴Albert et al., 2011. ⁵APA et al., 2014.

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. En este sentido, 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 enfermedad 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 (p. 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 causa (Huey et al., 2013).

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 lingüístico (Real Academia de la Lengua [RAE], 2006) y social que debiera ser evitado (Trachtenberg et al., 2008), y otro que no la tiene; la diferencia se refiere tan solo al grado de repercusión funcional y el paso de una situación a otra no deja de ser algo completamente artificial muy influenciado por el contexto familiar, económico y social. El clínico debe en primer lugar identificar

el DC y es tan solo 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 o tratables, sean de la causa que sean (psiquiátricas, tóxicas, etc.), y que a la postre suponen casi un tercio de todos los casos (Petersen et al., 2018), a fin de corregirlas o tratarlas.

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 significativa 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 DE.
- Puntuaciones escalares: 7 puntos.

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

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

a) Cuantificar el grado de afectación funcional, distinguiendo:

- **Deterioro cognitivo sin afectación funcional** en aquellos casos en los que este deterioro no comprometa la independencia del sujeto en sus actividades habituales aun cuando pueda afectarlas ligeramente (se necesita más tiempo o estrategias compensatorias para cumplimentarlas).
- **Deterioro cognitivo con afectación funcional** en aquellos casos en los que la independencia funcional esté comprometida; con indicación del grado de afectación:
 - **Afectación leve:** solo 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 del teléfono, cocinar, etc.) pero se es independiente para las actividades básicas.
 - **Afectación grave:** están comprometidas las actividades básicas (vestido, aseo, baño, etc.).

b) Definir su o sus causas, o en su defecto, su perfil de afectación cognitiva (amnésico, etc.).

Ejemplos:

- Deterioro cognitivo con afectación funcional moderada por enfermedad 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 especifiquen explícitamente los criterios a los cuales se hace referencia (p. 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

- 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(3): 270-9.
- 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.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual, 4th ed. Washington: American Psychiatric Association; 1993.
- Crook T, Larrabee GJ. Age-associated memory impairment: diagnostic criteria and treatment strategies. *Psychopharmacol Bull.* 1988; 24(4): 509-14.
- DeCarli C. Mild cognitive impairment: prevalence, prognosis, aetiology, and treatment. *Lancet Neurol.* 2003; 2(1): 15-21.
- Devanand DP, Folz M, Gorlyn M, Moeller JR, Stern Y. Questionable dementia: clinical course and predictors of outcome. *J Am Geriatr Soc.* 1997; 45(3): 321-8.
- 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(4): 293-301.
- Hedden T, Gabrieli JD. Insights into the ageing mind: a view from cognitive neuroscience. *Nat Rev Neurosci.* 2004; 5: 87-96.
- Huey ED, Manly JJ, Tang MX, Schupf N, Brickman AM, Manoochchri M, et al. Course and etiology of dysexecutive MCI in a community sample. *Alzheimers Dement.* 2013; 9(6): 632-9.

- Kral VA. Senescent forgetfulness: benign and malignant. *Can Med Assoc J*. 1962; 86(6): 257-60.
- Levy R. Aging-associated cognitive decline. Working Party of the International Psychogeriatric Association in collaboration with the World Health Organization. *Int Psychogeriatr*. 1994; 6(1): 63-8.
- 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.
- Matthews FE, Stephan BC, Bond J, McKeith I, Brayne C; on behalf of the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study. Operationalization of mild cognitive impairment: a graphical approach. *PLoS Med*. 2007; 4(10): e304.
- Olazarán Rodríguez J, Bermejo Pareja F. Alteración cognitiva leve en la práctica clínica. *Med Clin*. 2011; 137: 414-8.
- 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, SAU; 2009.
- 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.
- 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.
- Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*. 1999; 56(3): 303-8.
- Petersen RC. Clinical practice. Mild cognitive impairment. *N Engl J Med*. 2011; 364(23): 2227-34.
- 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(6): 714-8.
- Real Academia de la Lengua. *Diccionario esencial de la lengua española*. Pozuelo de Alarcón (Madrid): Espasa Calpe SA; 2006.

- Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry*. 1982; 139(9): 1136-9.
- 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 Neurología. Propuesta de criterios para el diagnóstico clínico del deterioro cognitivo ligero, la demencia y la enfermedad de Alzheimer. *Neurologia*. 2002; 17(1): 17-32.
- Trachtenberg DI, Trojanowski JQ. Dementia: a word to be forgotten. *Arch Neurol*. 2008; 65(5): 593-5.
- 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(3): 240-6.



María del Mar Iglesias Espinosa,
María Teresa García López,
Francisco José Hernández

La Organización Mundial de la Salud considera la *demencia*, entendiéndolo este concepto como deterioro cognitivo, 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 deterioro cognitivo (Informe de la OMS, 2017).

Ante cualquier problema de Salud Pública, el primer paso en su abordaje debe ser la estimación de la magnitud de este. Para ello, sería necesario conocer con exactitud las cifras de prevalencia e incidencia a las que nos enfrentamos. La Confederación Española de Asociaciones de Familiares de Personas con Alzheimer y Otras Demencias (CEAFA) está trabajando actualmente en la elaboración de un censo de personas con Alzheimer y otras demencias en España (Fillat Delgado, 2020). Sin embargo, antes de esta iniciativa, en España no han existido registros nacionales poblacionales específicos de pacientes con deterioro cognitivo. Tampoco la *Encuesta Nacional de Salud de España* (ENSE, 2017) ni la *Encuesta Europea de Salud en España* (EESA, 2020) recogen el deterioro cognitivo entre sus problemas de salud. Así, los datos de los que disponemos proceden fundamentalmente del *Sistema de Información de Atención Primaria* (SIAP), donde el deterioro cognitivo se recoge bajo el epígrafe genérico de “*demencia*”, y del *Registro de Actividad Sanitaria Especializada* (RAE-CMBD), basada en la décima edición de la *Clasificación Internacional de Enfermedades* (CIE-10).

Con estas limitaciones, procederemos a describir la incidencia y la prevalencia del deterioro cognitivo en los distintos ámbitos geográficos que resultan de nuestro interés.

INCIDENCIA Y PREVALENCIA MUNDIAL

De forma global, **en 2019 la demencia afectaba a 55,2 millones de personas en el mundo** (Organización Mundial de la Salud [OMS], 2021), con una distribución desigual según la región estudiada y una tendencia al aumento más acusada en los países de bajos y medianos ingresos (Informe Mundial sobre Alzheimer, 2015).

Cada año, hay casi diez millones de casos nuevos de demencia. Esta incidencia está determinada por sus factores de riesgo. Así, por ejemplo, a nivel mundial, la probabilidad de morir por enfermedades cardiovasculares, el consumo de tabaco, el consumo excesivo episódico de alcohol y la hipertensión arterial han disminuido; la inactividad física en adultos se mantiene y la prevalencia de diabetes y obesidad han aumentado (OMS, 2021).

La población mundial está envejeciendo, por lo que, manteniéndose la incidencia, se estima que en 2030 habrá 78 millones de personas y, en 2050, 139 millones de personas con demencia en el mundo (OMS, 2021).

INCIDENCIA Y PREVALENCIA EN ESPAÑA

Estudios poblacionales sugieren prevalencias de la demencia entre el 5,5% y el 5,8% en mayores de 65 años y hasta entre el 8,5% y el 9,4% en mayores de 70 años (Garre Olmo, 2018).

Entre 2018 y 2019 el proyecto EuroCoDe realiza una revisión sistemática para cuantificar la prevalencia de la demencia en diferentes países europeos. Así, en España encuentran una **prevalencia global del 1,83%**. Concretando por grupos de edad, el 9% de los mayores de 65 años, el 16% de los mayores de 75 años y el 28% de los mayores de 85 años tienen deterioro cognitivo. Además, se prevé que el número de enfermos con demencia pase de 852.741 en 2018 a 1.741.462 en 2050, suponiendo el 3,99% de la población. El factor clave al que esto parece responder es al aumento de la población mayor de 65 años¹⁰ pues, por cada año que aumenta la edad existe 1,13 veces mayor riesgo de padecer esta enfermedad (Gavrila et al., 2009).

Las incidencias descritas en la bibliografía son variables y es difícil encontrar datos recientes en población española. El proyecto ZARADEMP (Lobo et al., 2005) determinó una **incidencia de 8,6 por cada 1.000 p-a** para la demencia y de 5,4 por cada 1.000 p-a para la enfermedad de Alzheimer (Garre Olmo, 2018).

Según el Instituto Nacional de Estadística, en 2022 se produjeron 21.773 fallecimientos por demencia de un total de 463.133 defunciones en el año, siendo así la **quinta causa de muerte** en el país (Instituto Nacional de Estadística [INE], 2023).

INCIDENCIA Y PREVALENCIA EN ANDALUCÍA

Según los datos registrados en las Base de Datos Clínicos de Atención Primaria y obtenidos a través de la revisión que realiza la CEAFA (Fillet Delgado, 2020) en 2017 había 112.039 casos de demencia sobre un total de 8.409.657 habitantes en Andalucía, suponiendo esto una **prevalencia del 1,3%** y un 25,4% del total de casos en el territorio nacional. Entre ellos, el **69,3% eran mujeres**, mostrando una distribución por sexo similar a la de otras comunidades autónomas en nuestro país.

Aunque la incidencia del deterioro cognitivo en Andalucía se estima similar a la de otras regiones europeas, no disponemos de datos de fuentes primarias que lo acrediten. Para finalizar, se pone así de manifiesto la necesidad de crear registros específicos para la notificación del diagnóstico sindrómico de deterioro cognitivo y sus diferentes tipos etiopatogénicos basados en biomarcadores, permitiendo cuantificar con exactitud la magnitud de este problema de Salud Pública al que nos enfrentamos.

BIBLIOGRAFÍA

- Defunciones según la causa de muerte más frecuente - Resultados provisionales 2022. Instituto Nacional de Estadística. Accesible en: https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176780&menu=ulti-Datos&idp=1254735573175. Consultada el 07/10/2023.
- Dementia in Europe Yearbook 2019. Estimating the prevalence of dementia in Europe Luxemburgo: Alzheimer Europe; 2020.
- Fillat Delgado L. Censo de personas con Alzheimer y otras demencias en España. Fundamentación, metodología, datos disponibles, herramientas, aprendizajes y propuestas. CEAFA; 2020.

- Garre-Olmo J. Epidemiología de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. *Rev Neurol.* 2018; 66(11): 377-86.
- Gavrilá 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.
- <https://pestadistico.inteligenciadegestion.sanidad.gob.es/publicoSNS/S/rae-cmbd>
- <https://pestadistico.inteligenciadegestion.sanidad.gob.es/publicoSNS/S/sistema-de-informacion-de-atencion-primaria-siap>
- <https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/EncuestaEuropea/>
- <https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2017.htm>
- Informe Mundial sobre el Alzheimer; 2015.
- Informe sobre la situación mundial de la respuesta de la salud pública a la demencia: resumen ejecutivo. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2021. Licencia: CC BY-NC-SA3.0 IGO.
- Lobo A, Saz P, Marcos G, Día JL, De la Cámara C, Ventura T, et al; and the ZARADEMP Workgroup. The ZARADEMP Project on the incidence, prevalence and risk factors of dementia (and depression) in the elderly community: I. The context and the objectives. *Eur J Psychiat.* 2005; 19(1).
- Proyecto de plan de acción mundial sobre la respuesta de salud pública a la demencia. Informe de la Directora General. OMS; 2017.



Natalia García Casares, Marcelo Berthier

Se estima que alrededor de 50 millones de personas en todo el mundo viven con deterioro cognitivo, y se prevé que este número aumente a 152 millones para 2050 (Patterson et al., 2018). Las estimaciones sobre las tendencias futuras en la prevalencia del deterioro cognitivo varían dependiendo de factores como la región geográfica, pero principalmente se establece que está relacionado con el envejecimiento de la población. Entre los factores de riesgo para el desarrollo del deterioro cognitivo en general son extrapolables a los considerados para el riesgo cardíaco y cerebrovascular, es por lo que los estudios observacionales de población indican que se está logrando la prevención de deterioro cognitivo, posiblemente como resultado de una mejor prevención vascular y estilos de vida más saludables. Entre los factores de riesgo clásicamente estudiados destacan aquellos sobre los que no podemos actuar, conocidos como *no modificables* como es la edad y la genética y aquellos que nos permiten establecer medidas de actuación preventivas con el objetivo de disminuir el riesgo, conocidos como factores de riesgo *modificables*.

FACTORES DE RIESGO NO MODIFICABLES

El factor de riesgo no modificable más establecido que aumenta el riesgo de padecer deterioro cognitivo es la edad. Además, existe asociación entre el sexo femenino y la edad, de tal forma que, a partir de los 65 años, la prevalencia es mayor en mujeres que en hombres (Hebert et al., 2010). Por otro lado, 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 tanto deterioro cognitivo vascular (DV) como enfermedad de Alzheimer (EA). Otros genes como la APP, PSEN1 y PSEN2 se han relacionado con la EA.

FACTORES DE RIESGO MODIFICABLES

El informe de la Comisión Lancet, recientemente publicado en 2020 (Gill et al., 2020), se basa en identificar mediante revisiones sistemáticas y metaanálisis, cuáles son los factores de riesgo modificables que se asocian con el desarrollo de deterioro cognitivo. Se incluyen de forma consistente los siguientes: adquirir una menor educación académica, la hipertensión, la discapacidad auditiva, el tabaquismo, la obesidad, la depresión, la inactividad física, la diabetes y tener actividades sociales poco frecuentes (todos estos factores ya fueron previamente propuestos por la Comisión Lancet de 2017) (Livingston et al., 2017). La actualización reciente del 2020 añade como novedad, tres nuevos factores de riesgo que son el consumo excesivo de alcohol, haber presentado lesiones traumáticas cerebrales y la contaminación del aire. Además, en este informe se concluye, que la actuación y la modificación de estos 12 factores de riesgo para presentar deterioro cognitivo, podrían prevenir o retrasar hasta en un 40% el total de casos.

Por otro lado, es importante prestar atención a cuándo se considera el riesgo y tener en cuenta el curso de la vida, ya que existen factores que son más influyentes en la edad temprana (menores de 45 años) como haber adquirido una menor educación académica y por tanto menor reserva cognitiva; en la mediana edad (entre 45-65 años) como la presencia de hipertensión, obesidad, pérdida auditiva, lesiones traumáticas cerebrales y abuso de alcohol; y en la edad avanzada (mayor de 65 años) que se asocia con el tabaquismo, la depresión, la inactividad física, el aislamiento social, la diabetes y la contaminación del aire. Todos ellos han demostrado de forma consistente que pueden contribuir a mayor riesgo de deterioro cognitivo.

Educación académica

Presentar una menor educación académica en edades tempranas, afecta la reserva cognitiva resultante. Adicionalmente

y consistente con la hipótesis de la reserva cognitiva, se podría explicar que las mujeres mayores presenten más probabilidades de desarrollar deterioro cognitivo que los hombres del mismo grupo edad, probablemente en parte porque, en promedio, las mujeres mayores tienen menor educación académica que los hombres mayores favoreciendo en estos últimos la reserva cognitiva y el aumento de la conectividad cerebral (Cholerton et al., 2013).

Hipertensión

La hipertensión persistente en la mediana edad se asocia con un mayor riesgo de deterioro cognitivo en edades avanzadas. En la cohorte de Framingham Offspring que comprende 1.440 personas, la presión sistólica elevada presión arterial (≥ 140 mmHg en la mediana edad; edad media 55 años) se asoció con un mayor riesgo de desarrollar deterioro cognitivo (HR 1,6, IC 95% 1,1-2,4) durante un período de seguimiento de 18 años (McGrath et al., 2017). En este estudio, el riesgo aumentó aún más si la hipertensión persistía en la edad adulta. En la misma cohorte, personas en la mediana edad (edad media 62 años) con parámetros cardiovasculares ideales (no fumador, índice de masa corporal [IMC] 18,5-25 kg/m², ejercicio físico regular, dieta saludable, presión arterial óptima $< 120 / < 80$ mmHg, colesterol y glucemia normal en ayunas) se compararon con personas con al menos uno de estos riesgos (Pase et al., 2016). Aquellos con parámetros cardiovasculares ideales tuvieron un menor riesgo a 10 años de DV y EA. También se han demostrado cambios estructurales cerebrales en un estudio que asoció la hipertensión en la mediana edad (definida como a partir de los 40 años) con reducción del volumen cerebral y lesiones de sustancia blanca pero no depósito de amiloide (Lane et al., 2019). Por ello, numerosos ensayos clínicos (SYSTEUR, PROGRESS, HOPE) han propuesto a los antihipertensivos como posibles fármacos anti-deterioro cognitivo, aunque aún se necesitan más estudios para corroborarlo (Rouch et al., 2015). Un metaanálisis de 2019 dirigido a abordar qué clase de antihipertensivos pueden reducir el riesgo de sufrir deterioro cognitivo no encontró resultados concluyentes consistentes (Peters et al., 2019).

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 solo alteraciones vasculares, sino también el depósito de beta-amiloide extracelular ($A\beta$), 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” (Biessels et al., 2014; De Felice & Ferreira, 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 (Peters et al., 2019). Por otro lado, distinguir entre diabéticos controlados y diabéticos no controlados como factor de riesgo de deterioro cognitivo, es desafiante en los estudios observacionales. En un metaanálisis de más de 2,3 millones de personas con diabetes tipo 2 en 14 estudios de cohortes, incluidos 102.174 con deterioro cognitivo, la diabetes se asoció con un aumento de riesgo de cualquier tipo de deterioro cognitivo (RR 1,6, IC 95% 1,5-1,8 para mujeres y 1,6, 1,4-1,8 para los hombres) (Chatterjee et al., 2016). El riesgo de deterioro cognitivo aumenta con la duración y la gravedad de la diabetes. El efecto de diferentes medicamentos para la diabetes sobre la cognición aún no está claro ya que existen pocos estudios sobre esto. Sin embargo, un metaanálisis de estudios de cohorte de diabetes concluyó que, de manera transversal, las personas con diabetes que tomaban metformina tenían una prevalencia más baja de deterioro cognitivo y, longitudinalmente, una incidencia reducida de deterioro cognitivo en comparación con aquellos que tomaban otros medicamentos o no recibieron medicación. En general, la diabetes tipo 2 es un claro factor de riesgo para el desarrollo de deterioro cognitivo futuro; sin embargo, no está claro si un medicamento en particular mejora este riesgo. Por otro lado, el control intensivo

de la diabetes no ha demostrado que disminuya el riesgo de deterioro cognitivo.

Obesidad

Estudios epidemiológicos han demostrado cómo el padecer obesidad en etapas medias de la vida aumenta el riesgo de padecer deterioro cognitivo en edades tardías de la vida, independientemente de la presencia de otros FRV (Gustafson & Luchsinger, 2013). En una revisión de 19 estudios longitudinales que incluyó a 589.649 personas entre 35 a 65 años, con seguimiento durante 42 años, se concluyó que las personas con obesidad (IMC \geq 30; RR 1,3, IC 95% 1,1-1,6) en edades medias de la vida, se asoció con la presencia de deterioro cognitivo en edades avanzadas. Sin embargo, no se encontró esta asociación en las personas sin sobrepeso (IMC 25-30; 1,1, 1,0-1,2) (Albanese et al., 2017). 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 el deterioro cognitivo y el bajo peso un factor de riesgo (Besser et al., 2014). El mecanismo fisiopatológico aún es desconocido.

Depresión

Numerosos estudios transversales y longitudinales han demostrado que el presentar una depresión o antecedentes de depresión, favorece el riesgo de deterioro cognitivo. Sin embargo, aún se desconoce si realmente es un factor de riesgo individual o se trata de un marcador precoz de deterioro cognitivo asociado a los cambios clínico-patológicos del propio deterioro cognitivo. En un metaanálisis de 32 estudios, con 62.598 participantes, con seguimiento de 2 a 17 años, el padecer un episodio depresivo fue un factor de riesgo para presentar deterioro cognitivo (Bartels et al., 2018; Barnes et al., 2012). Por otro lado, el estudio Whitehall del Reino Unido, en un seguimiento de 10.189 personas en 11 años concluyó que estos síntomas aumentan el riesgo de deterioro cognitivo, aumentándose el riesgo en edades avanzadas, pero no en edades más tempranas (Livingston et al., 2020). Es probable que las personas tratadas con antidepresivos difieran de las que no reciben tratamiento. Por tanto, la cuestión de si el tratamiento antidepresivo mitiga el riesgo de deterioro cognitivo queda por esclarecer.

Tabaquismo

Fumar es un FR con una fuerte asociación para el riesgo de deterioro cognitivo, aumentando hasta el doble el riesgo de padecer un deterioro cognitivo futuro en pacientes fumadores de mediana edad (Rusanen et al., 2011). Los fumadores tienen mayor riesgo de sufrir deterioro cognitivo que los no fumadores, aunque con mayor riesgo de muerte prematura antes de la edad a la que podrían haber desarrollado deterioro cognitivo (Chang et al., 2012). Por otro lado, dejar de fumar, incluso cuando se es mayor, reduce este riesgo. El impacto de la exposición pasiva al humo del tabaco y el riesgo de deterioro cognitivo es escaso.

Alcohol

El consumo excesivo de alcohol se asocia con deterioro cognitivo según ponen de manifiesto estudios con cohortes detalladas y grandes muestras (Gottesmen et al., 2017; Rehm et al., 2019). Un estudio longitudinal francés de cinco años de duración realizado en más de 31 millones de personas ingresadas en el hospital, encontraron trastornos por consumo de alcohol (uso nocivo o dependencia) y se asociaron con un mayor riesgo de deterioro cognitivo, tanto en hombres como en mujeres (Schwarzinger et al., 2018). Una revisión sistemática que incorpora 45 estudios sobre el consumo moderado de alcohol concluye que existe un riesgo reducido de deterioro cognitivo en comparación con no beber (RR 0,7; IC del 95%: 0,6-0,91). Por otro lado, beber menos de 21 unidades de alcohol por semana (1 unidad de alcohol = 10 ml u 8 g alcohol puro) podría estar asociado con un menor riesgo de deterioro cognitivo (Sabia et al., 2018). Beber más de 21 unidades por semana se asoció con un 17% de aumento de deterioro cognitivo en comparación con beber menos de 14 unidades. También se asoció con atrofia del hipocampo del lado derecho en resonancia magnética (Topiwala et al., 2017).

Discapacidad auditiva

Considerando la pérdida auditiva presente en un umbral de 25 dB, que es el umbral de pérdida auditiva de la OMS, se encontró un RR de 1,9 para el deterioro cognitivo en poblaciones seguidas durante 9 a 17 años (Livingston et al., 2017). Los

niveles subclínicos de discapacidad auditiva (por debajo 25 dB) se relacionaron significativamente con una cognición más baja (Golub et al., 2019). Un metaanálisis encontró un aumento de riesgo de deterioro cognitivo (OR 1,3, IC 95% 1,0-1,6) por cada 10 dB de empeoramiento de pérdida auditiva (Loughrey et al., 2018). Aunque la etiología todavía necesita mayor aclaración, un pequeño estudio de cohorte prospectivo estadounidense de 194 adultos sin deterioro cognitivo inicial (edad media inicial 54,5 años) y al menos dos resonancias magnéticas cerebrales, con una media de 19 años de seguimiento, encontró que la discapacidad auditiva en la mediana edad medido por audiometría se asocia con una pérdida de volumen más pronunciada en el lóbulo temporal, incluso en el hipocampo y corteza entorrinal. Por otro lado, la utilización de audífonos se ha visto como un efecto protector en algunos estudios longitudinales (Amieva et al., 2018).

Inactividad física

Un metaanálisis de estudios observacionales longitudinales de 1 a 21 años de duración, mostraron que el ejercicio estaba asociado con riesgo reducido de deterioro cognitivo (Livingston et al., 2017). Así, el estudio Whitehall de 28 años de seguimiento en 10.308 personas, encontró que más de 2,5 horas de actividad física de moderada a vigorosa por semana, redujo el riesgo de deterioro cognitivo en más de 10, pero no 28 años (Sabia et al., 2017). Un metaanálisis de adultos jóvenes (edad media inicial 45,5 años; duración media del seguimiento 14,9 años), demostró un aumento de la incidencia de deterioro cognitivo por todas las causas y enfermedad de Alzheimer clínicamente diagnosticada en aquellos que estuvieron físicamente inactivos en el período de 10 años antes del diagnóstico (Kivimäki et al., 2019). Por otro lado, las personas pueden dejar de hacer ejercicio debido a un deterioro cognitivo leve o una enfermedad de Alzheimer prodrómica, por lo que la inactividad puede ser una consecuencia o una causa en el deterioro cognitivo y podría ser un mayor riesgo en aquellos con morbilidad cardiovascular. Como efecto protector del ejercicio físico, la evidencia apunta a que la actividad física tiene un pequeño y beneficioso efecto sobre la cognición normal, con un posible efecto en deterioro cognitivo leve, principalmente debido al ejercicio aeróbico (World Health Organization [WHO],

2019). La evidencia sobre el efecto de tipos específicos de ejercicio, como el entrenamiento de resistencia muscular progresiva, sobre el riesgo de deterioro cognitivo es escasa.

Contaminantes del aire

Una revisión sistemática de 13 estudios longitudinales con un seguimiento de 1 a 15 años de exposición a contaminantes del aire y deterioro cognitivo incidente encontró que la exposición a partículas ambientales finas, el dióxido de nitrógeno y el monóxido de carbono, se asociaron a un mayor riesgo de deterioro cognitivo (Peters et al., 2019).

Lesión cerebral traumática

Presentar una lesión cerebral traumática por accidentes de automóvil, bicicleta, motocicleta, boxeo, armas de fuego, equitación y otros deportes, condiciona el riesgo de sufrir un deterioro cognitivo según estudios longitudinales. Un estudio de cohorte danés de casi 3 millones de personas de 50 años o más seguidos durante una media de 10 años, encontró un aumento del deterioro cognitivo y riesgo de enfermedad de Alzheimer (Fann et al., 2018). De manera similar, una cohorte sueca de más de 3 millones de personas de 50 años o más, encontró que la lesión cerebral traumática aumentaba el riesgo de deterioro cognitivo a 1 año y el riesgo seguía siendo elevado, aunque atenuado a lo largo de 30 años (Nordström et al., 2018).

Contacto social

El contacto social mejora la reserva cognitiva y fomenta conductas beneficiosas. Así, varios estudios sugieren que un menor contacto social aumenta el riesgo de deterioro cognitivo, aunque el aislamiento también puede ocurrir como parte del propio deterioro cognitivo. Una revisión sistemática y un metaanálisis que incluyó a 812.047 personas en todo el mundo encontró que el riesgo de deterioro cognitivo era elevado en personas solteras de por vida y personas viudas en comparación con las personas casadas (Sommerlad et al., 2018). Un alto contacto social (medido a través de una o ambas actividades y redes sociales) se asoció con una mejor función cognitiva en la edad avanzada. Un estudio de seguimiento de 28 años en el

Reino Unido en el que participaron 10.308 personas encontró que el contacto social más frecuente a la edad de 60 años fue asociado con un menor riesgo de deterioro cognitivo durante 15 años de seguimiento. Este hallazgo sugiere que el contacto social más frecuente durante la mediana edad es asociado con una modesta reducción en el riesgo de deterioro cognitivo, independiente del estilo de vida socioeconómico (Evans et al., 2018; Sommerlad et al., 2019).

Otros factores controvertidos

Otros factores se han relacionado con el riesgo aumentado de deterioro cognitivo, aunque hasta la fecha los resultados son contradictorios. La hipercolesterolemia se ha propuesto como un factor de riesgo para el desarrollo de DV (Anstey et al., 2008), aunque algunos estudios no han demostrado esta asociación. La evidencia actual del efecto preventivo de las estatinas es controvertida (Richardson et al., 2013). Una revisión Cochrane mostró evidencia de que las estatinas administradas a personas mayores con riesgo de enfermedad vascular, no previene el deterioro cognitivo. Otros factores contradictorios con un posible efecto perjudicial son los trastornos del sueño (Bayard & Mietkiewicz, 2015) y la enfermedad periodontal crónica (Tonsekar et al., 2017). Por otro lado, factores dietéticos y nutricionales como la dieta mediterránea se han propuesto como un efecto protector (Pettersson et al., 2016; García Casares et al., 2021).

ESTRATEGIAS DE INTERVENCIÓN PREVENTIVAS

El envejecimiento de la población en las próximas décadas requiere esfuerzos deliberados para reducir la prevalencia del deterioro cognitivo, así como su impacto social. Cada vez hay más estudios que respaldan la eficacia de las intervenciones preventivas en personas con una cognición intacta y un alto riesgo de deterioro cognitivo. Por tanto, es necesario la implementación de clínicas enfocadas a la prevención (Unidades de Salud Cerebral) dirigidas a personas cognitivamente sanas con alto riesgo de deterioro cognitivo. Los protocolos establecidos en estas unidades de intervención según la Comisión de Intervención Europea de Unidades de Salud Cerebral contem-

plan, entre otras: i) evaluación de factores de riesgo genéticos y potencialmente modificables, incluida la patología cerebral, y la estratificación del riesgo; ii) comunicación de riesgos con protocolos *ad hoc*; iii) reducción del riesgo con intervenciones multidominio; y iv) mejora cognitiva con entrenamiento cognitivo y físico (Frisoni et al., 2023).

CONCLUSIONES

- Los factores de riesgo que se asocian al riesgo de desarrollo de deterioro cognitivo incluyen la edad y la genética como factores no modificables.
- Entre los factores modificables que pueden contribuir al desarrollo de deterioro cognitivo es necesario tener en cuenta el curso de la vida en: edades tempranas de la vida (menor educación académica y menor reserva cognitiva); edades medias de la vida (hipertensión, obesidad, pérdida auditiva, lesiones traumáticas cerebrales y consumo de alcohol) y edades avanzadas de la vida (tabaquismo, depresión, inactividad física, aislamiento social, diabetes y la contaminación del aire).
- Acciones específicas para controlar los factores de riesgo según el curso evolutivo de la vida como controlar la hipertensión, la diabetes, la obesidad, reducir la exposición a la contaminación, evitar el consumo de alcohol y de tabaco, realizar actividad física, la utilización de audífonos, mantener actividades de contacto social y proporcionar al menos una educación académica a todos los niños de primaria, podría reducir o retrasar el deterioro cognitivo en un 40%.
- Son necesarias intervenciones preventivas dirigidas a personas potencialmente en riesgo de deterioro cognitivo y deterioro cognitivo en unidades de Salud Cerebral encaminadas a reducir el riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

- Albanese E, Launer LJ, Egger M, Prince MJ, Giannakopoulos P, Wolters FJ, et al. Body mass index in midlife and dementia: Systematic review and meta-regression analysis of 589,649 men and women followed in longitudinal studies. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2017; 8; 165-78.

- Amieva H, Ouvrard C, Meillon C, Rullier L, Dartigues JF. Death, depression, disability, and dementia associated with self-reported hearing problems: A 25-year study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2018; 73(10): 1383-9.
- 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(5): 343-54.
- 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(5): 493-8.
- Bartels C, Wagner M, Wolfsgruber S, Ehrenreich H, Schneider A. Impact of SSRI therapy on risk of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's dementia in individuals with previous depression. *Am J Psychiatry*. 2018; 175(3): 232-41.
- Bayard S, Mietkiewicz MC. Trouble léger de la cognition: Et s'il s'agissait d'un trouble du sommeil? *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieillesse*. 2015; 13(3): 317-27.
- Besser LM, Gill DP, Monsell SE, Brenowitz W, Meranus DH, Kukull W, et al. Body mass index, weight change, and clinical progression in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Alzheimer dis Assoc Disord*. 2014; 28(1): 36-43.
- 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(3): 246-55.
- Chang CC, Zhao Y, Lee CW, Ganguli M. Smoking, death, and Alzheimer disease: A case of competing risks. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2012; 26(4): 300-6.
- Chatterjee S, Peters SA, Woodward M, Mejia Arango S, David Batty G, Beckett N, et al. Type 2 diabetes as a risk factor for dementia in women compared with men: A pooled analysis of 2.3 million people comprising more than 100,000 cases of dementia. *Diabetes Care*. 2016; 39(2): 300-7.
- Cholerton B, Larson EB, Baker LD, Craft S, Crane PK, Millard SP, et al. Neuropathologic correlates of cognition in a population-based sample. *J Alzheimers Dis*. 2013; 36(4): 699-709.
- 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(7): 2262-72.

- Evans IEM, Martyr A, Collins R, Brayne C, Clare L. Social isolation and cognitive function in later life: A systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis.* 2019; 70(s1): S119-44.
- Fann JR, Ribe AR, Pedersen HS, Fenger-Gron M, Christensen J, Eriksen Benros M, et al. Long-term risk of dementia among people with traumatic brain injury in Denmark: A population-based observational cohort study. *Lancet Psychiatry.* 2018; 5(5): 424-31.
- Frisoni GB, Altomare D, Ribaldi F, Villain N, Brayne C, Mukadam N, et al. Dementia prevention in memory clinics: Recommendations from the European task force for brain health services. *Lancet Reg Health Eur.* 2023; 26: 100576.
- Garcia-Casares N, Gallego Fuentes P, Barbancho MA, Lopez Gigosos R, Garcia Rodríguez A, Gutierrez Bedmar M. Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and Mediterranean diet: A systematic review and dose-response meta-analysis. *J Clin Med.* 2021; 10(20): 4642.
- Garcia-Casares N, Jorge RE, Garcia-Arnes JA, Acion L, Berthier ML, Gonzalez-Alegre P, et al. Cognitive dysfunctions in middle-aged type 2 diabetic patients and neuroimaging correlations: A cross-sectional study. *J Alzheimers Dis.* 2014; 42(4): 1337-46.
- Golub JS, Brickman AM, Ciarleglio AJ, Schupf N, Luchsinger JA. Association of subclinical hearing loss with cognitive performance. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019; 146(1): 57-67.
- 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. *JAMA Neurol.* 2017; 74(10): 1246-54.
- Gustafson DR, Luchsinger JA. High adiposity: Risk factor for dementia and Alzheimer's disease? *Alzheimers Res Ther.* 2013; 5(6): 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(9): 786-91.
- Kivimäki M, Singh-Manoux A, Pentti J, Sabia S, Nyberg ST, Alfredsson L, et al. Physical inactivity, cardiometabolic disease, and risk of dementia: An individual participant meta-analysis. *BMJ.* 2019; 365: l1495.
- Lane CA, Barnes J, Nicholas JM, Sudre CH, Cash DM, Parker TD, et al. Associations between blood pressure across adulthood and late-life brain structure and pathology in the neuroscience substudy of the 1946 British birth cohort (Insight 46): An epidemiological study. *Lancet Neurol.* 2019; 18(10): 942-52.

- Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet*. 2020; 396(10248): 413-46.
- Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley J, Ames D, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet*. 2017; 390(10113): 2673-734.
- Loughrey DG, Kelly ME, Kelley GA, Brennan S, Lawlor BA. Association of age-related hearing loss with cognitive function, cognitive impairment, and dementia: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018; 144(2): 115-26.
- McGrath ER, Beiser AS, DeCarli C, Plourde KL, Vasani RS, Greenberg SM, et al. Blood pressure from mid- to late life and risk of incident dementia. *Neurology*. 2017; 89(24): 2447-54.
- Nordström A, Nordström P. Traumatic brain injury and the risk of dementia diagnosis: A nationwide cohort study. *PLoS Med*. 2018; 15(1): e1002496.
- Pase MP, Beiser A, Enserro D, Xanthakis V, Aparicio H, Satizabal CL, et al. Association of ideal cardiovascular health with vascular brain injury and incident dementia. *Stroke*. 2016; 47(5): 1201-6.
- Patterson C. World Alzheimer report 2018. London: Alzheimer's Disease International; 2018.
- Peters R, Ee N, Peters J, Booth A, Mudway I, Anstey KJ. Air pollution and dementia: A systematic review. *J Alzheimers Dis*. 2019; 70(s1): S145-63.
- Peters R, Yasar S, Anderson CS, Andrews S, Antikainen R, Arima H, et al. An investigation of antihypertensive class, dementia, and cognitive decline: A meta-analysis. *Neurology*. 2019; 94(3): e267-81.
- Petersson SD, Philippou E. Mediterranean diet, cognitive function, and dementia: A systematic review of the evidence. *Adv Nutr*. 2016; 7(5): 889-904.
- Rehm J, Hasan OSM, Black SE, Shield KD, Schwarzinger M. Alcohol use and dementia: A systematic scoping review. *Alzheimers Res Ther*. 2019; 11(1): 1.
- Reijmer YD, van den Berg E, de Bresser J, Kessels RP, Kappelle LJ, Algra A, et al; 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(2): 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(10): 688-97.

- Rouch L, Cestac P, Hanon O, CoolC., 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(2): 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(4): 333-9.
- 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; 357: j2709.
- Sabia S, Fayosse A, Dumurgier J, Dugravot A, Akbaraly T, Britton A, et al. Alcohol consumption and risk of dementia: 23-year follow-up of Whitehall II cohort study. *BMJ*. 2018; 362: k2927.
- Schwarzing M, Pollock BG, Hasan OSM, Dufouil C, Rehm J; QalyDays Study Group. Contribution of alcohol use disorders to the burden of dementia in France 2008–13: A nationwide retrospective cohort study. *Lancet Public Health*. 2018; 3(3): e124-32.
- Sommerlad A, Ruegger J, Singh-Manoux A, Lewis G, Livingston G. Marriage and risk of dementia: Systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018; 89(3): 231-8.
- Sommerlad A, Sabia S, Singh-Manoux A, Lewis G, Livingston G. Association of social contact with dementia and cognition: 28-year follow-up of the Whitehall II cohort study. *PLoS Med*. 2019; 16: e1002862.
- 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.
- Topiwala A, Allan CL, Valkanova V, Zsoldos E, Filippini N, Sexton C, et al. Moderate alcohol consumption as risk factor for adverse brain outcomes and cognitive decline: Longitudinal cohort study. *BMJ*. 2017; 357: j2353.
- World Health Organization. Risk reduction of cognitive decline and dementia: WHO guidelines. Geneva: World Health Organization; 2019.



María del Mar Iglesias Espinosa,
María Teresa García López,
Francisco José Hernández

Clasificar es ordenar o dividir una serie de elementos a partir de un criterio determinado. Así, el deterioro cognitivo puede clasificarse atendiendo a diferentes criterios. Estas distintas clasificaciones que surgen de diferentes criterios no son blindadas si no que un elemento de una de ellas puede corresponderse a una o varias entidades en otro sistema de clasificación. Un ejemplo de ello sería un diagnóstico sindrómico de afasia progresiva primaria, en el que la variante logopénica típicamente se correspondería con una enfermedad de Alzheimer en una clasificación patológica, mientras que en las variantes semántica y no fluente el sustrato patológico sería una degeneración lobar frontotemporal. Ello, junto a los avances que nos permiten conocer cada vez mejor la genética y las bases moleculares de las enfermedades, complica la clasificación y, sobre todo, su comprensión, de este gran síndrome que es el deterioro cognitivo.

CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA

La clasificación más clásica y amplia es la que distingue los deterioros cognitivos primarios o degenerativos de los secundarios, que son consecuencia de otra patología.

Deterioros cognitivos degenerativos primarios

Está basada fundamentalmente en los grandes síndromes clínicos que tradicionalmente han producido “demencia”:

- Enfermedad de Alzheimer.
- Enfermedad por cuerpos de Lewy.
- Degeneración lobar frontotemporal.
- Enfermedad de Huntington.
- Enfermedad de Wilson.

Deterioros cognitivos secundarios

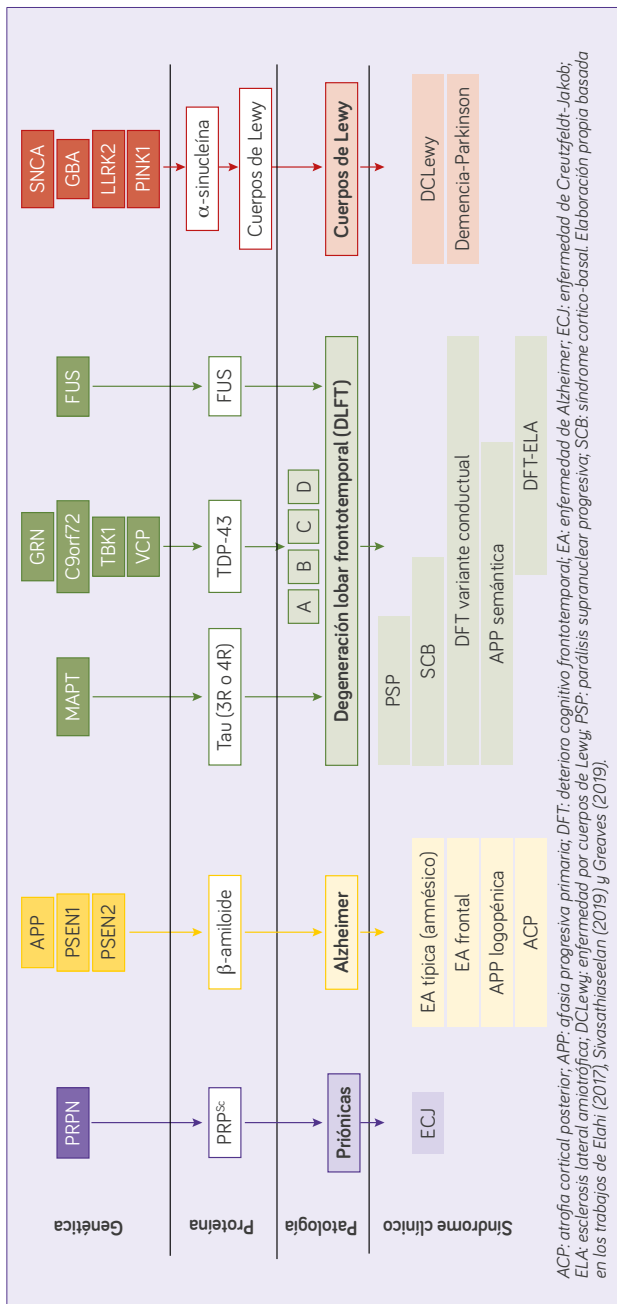
- Deterioro cognitivo vascular.
- Deterioro cognitivo asociado a Parkinson.
- Deterioro cognitivo en esclerosis múltiple.
- Infecciones, haciendo especialmente mención al trastorno neurocognitivo asociado a VIH (*HAND-HIV associated neurocognitive disorder*) y a la neurolúes.
- De origen inmunomediado, sea por enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren...) o encefalitis autoinmune en el contexto de un probable síndrome paraneoplásico.
- De origen neoplásico, entre los que podemos distinguir los tumores primarios o metastásicos y los síndromes paraneoplásicos.
- Carenciales: déficit de vitamina B1, B12, ácido fólico...
- Metabólicos: hipo/hipertiroidismo, hipo/hiperparatiroidismo, degeneración hepatocerebral adquirida...
- Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y otras enfermedades por priones.
- Tóxico y farmacológico.
- Hidrocefalia crónica normotensiva o del adulto.
- Demencia post-traumática y demencia pugilística, actualmente mejor llamada encefalopatía crónica postraumática.

CLASIFICACIÓN GENÉTICA Y MOLECULAR

Dentro de los deterioros cognitivos degenerativos primarios podemos profundizar en su patogenia molecular y genética. Un mismo sustrato genético puede dar lugar a distintos síndromes clínicos a la vez que un mismo síndrome clínico puede deberse a diferentes patologías. Esta clasificación, aunque difícil, cobra cada vez mayor importancia en una medicina encaminada al diagnóstico apoyado por biomarcadores. Debido a su complejidad, la representamos mediante el esquema de la figura 1.

CLASIFICACIÓN SEMIOLÓGICA

En función de si afecta a un único dominio cognitivo (monodominio) o a varios (multidominio) y si es o no de predominio amnésico (Petersen, 2004), constituyendo si lo es lo que se



ACP: atrofia cortical posterior; APP: afasia progresiva primaria; DFT: deterioro cognitivo frontotemporal; EA: enfermedad de Alzheimer; ECJ: enfermedad de Creutzfeldt-Jakob; ELA: esclerosis lateral amiotrófica; DCLewy: enfermedad por cuerpos de Lewy; PSP: parálisis supranuclear progresiva; SCB: síndrome cortico-basal. Elaboración propia basada en los trabajos de Elahi (2017), Sivasathiseelan (2019) y Greaves (2019).

FIGURA 1. Esquema de clasificación genética y molecular.

conoce como deterioro cognitivo “típico”, que sería clínicamente muy sugerente de enfermedad de Alzheimer.

Cabe hacer especial mención a la afasia primaria progresiva, caracterizada por una afectación monodominio del lenguaje al menos en estadios iniciales.

CLASIFICACIÓN TOPOGRÁFICA

Esta clasificación en función de las estructuras afectadas, aunque clásica, adquiere importancia con la implementación de los biomarcadores topográficos (neuroimagen estructural y funcional). De manera general podemos distinguir:

- Deterioros cognitivos corticales: enfermedad de Alzheimer, degeneración lobar frontotemporal...
- Deterioros cognitivos subcorticales: enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva, deterioro cognitivo vascular...
- Deterioros cognitivos cortico-subcorticales: deterioro cognitivo vascular, enfermedad por cuerpos de Lewy...

BIBLIOGRAFÍA

- Elahi F, Miller B. A clinicopathological approach to the diagnosis of dementia. *Nat Rev Neurol*. 2017; 13(8): 457-76.
- Greaves CV, Rohrer JD. An update on genetic frontotemporal dementia. *J Neurol*. 2019; 266(8): 2075-86.
- Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med*. 2004; 256(3): 183-94.
- Sivasathaseelan H, Marshall CR, Agustus JL, Benhamou E, Bond RL, van Leeuwen JEP, et al. Frontotemporal dementia: A clinical review. *Semin Neurol*. 2019; 39(2): 251-63.



Ismael Carrera Muñoz,
Juan Carlos Romero Fábrega

INTRODUCCIÓN

En la actualidad existen múltiples etiologías implicadas en el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas que producen como síntoma principal deterioro cognitivo (DC). En todas ellas el “gold standard” para la confirmación de la misma es la realización de un estudio anatomopatológico de una muestra del sistema nervioso central, lo que es inviable en la práctica clínica habitual (Beach et al., 2012).

Es por ello que para poder delimitar cada cuadro clínico del modo más certero posible y aproximarnos a su etiología *in vivo*, existen criterios diagnósticos para cada una de estas entidades, los cuales se actualizan y revisan por los distintos grupos de estudio y expertos, para alcanzar así el máximo de sensibilidad y especificidad diagnóstica. En este capítulo, enumeraremos los criterios diagnósticos de las principales causas de deterioro cognitivo de etiología neurodegenerativa.

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Los primeros criterios diagnósticos para enfermedad de Alzheimer (EA) fueron los publicados por el grupo NINCDS-ADRDA en 1984 (McKhann et al., 1984). Estos han sido posteriormente revisados ante el avance en el conocimiento de la enfermedad para así mejorar la sensibilidad y especificidad, especialmente en la fase de DC.

De esta forma, en 2007 el *International Working Group (IWG)* (Dubois et al., 2007) publica unos criterios basados en el diagnóstico temprano y una afectación cognitiva eminentemente de la memoria episódica apoyada por biomarcadores estructurales, moleculares y de líquido cefalorraquídeo (LCR). Fueron posteriormente revisados en 2010 por el mismo grupo (Dubois et al., 2010).

TABLA 1. Criterios diagnósticos NIA-AA 2011 de demencia Alzheimer.**Demencia Alzheimer probable con criterios clínicos**

- Inicio insidioso en meses o años
- Historia de empeoramiento cognitivo progresivo por informe u observación
- Déficit cognitivo inicial y prominente de presentación:
 - Amnésica: que incluye dificultad en el aprendizaje y en tareas de recuperación
 - No amnésica: lenguaje, visuoespacial o función ejecutiva

Demencia Alzheimer probable con aumento del nivel de certeza

- Con evidencia del déficit cognitivo documentado con evaluación neuropsicológica
- Confirmación de mutación genética relacionada (APP, PSEN1, PSEN2)

Demencia Alzheimer probable con evidencia del proceso fisiopatológico

- Si se cumplen los criterios anteriores para EA probable, el uso de biomarcadores cuando son positivos uno de depósito de proteína β -amiloide (LCR o PET) y otro de degeneración neuronal (tau en LCR, PET-FDG o RM estructural), pueden aumentar la certeza de la existencia del proceso fisiopatológico de EA

Demencia Alzheimer probada

- Si se cumplen los criterios anteriores para EA probable y existe confirmación anatomopatológica que demuestre la existencia de patología Alzheimer

Más tarde, en 2011, el *National Institute of Aging* y la *Alzheimer's Association* (NIA-AA) publica una actualización de los criterios anteriores para Demencia Alzheimer (McKhann et al., 2011), DC ligero debido a EA (Albert et al., 2011) y define las fases preclínicas de la enfermedad. Estos criterios siguen aún vigentes para su uso en la práctica clínica habitual (Tablas 1 y 2).

De nuevo en 2014, el IWG (Dubois et al., 2014) publica una revisión de sus anteriores criterios de 2007, adaptados ya a los avances diagnósticos y mejorando así el rendimiento de los mismos. Cabe destacar como cambios importantes, la incorporación de los fenotipos atípicos y confirmación de la existencia de un biomarcador consistente con el proceso fisiopatológico Alzheimer. Como en los criterios NIA-AA 2011 se categoriza también la enfermedad preclínica (Tablas 3 y 4). Igual que los anteriores, estos criterios son válidos en la actualidad para uso clínico.

TABLA 2. Criterios diagnósticos NIA-AA 2011 de deterioro cognitivo ligero (DCL) debido a enfermedad de Alzheimer.

DCL: criterios clínicos

- Cambio en el nivel cognitivo evidenciado por un informador, un clínico o el propio paciente
- Afectación de uno o más dominios cognitivos (memoria, función ejecutiva, lenguaje, atención y función visuoespacial) mayor de lo esperable en función de la edad y del nivel educativo
- Preservación de la independencia funcional
- Ausencia de demencia

DCL debido a enfermedad de Alzheimer con probabilidad alta

- Criterios clínicos de DCL y positividad de un biomarcador de $A\beta$ y de degeneración neuronal

DCL debido a enfermedad de Alzheimer con probabilidad intermedia

- Criterios clínicos de DCL y positividad de un biomarcador de depósito de $A\beta$ pero los de neurodegeneración no examinados o bien un biomarcador de neurodegeneración positivo y los de depósito de $A\beta$ no examinados

DCL debido a enfermedad de Alzheimer improbable

- Criterios clínicos de DCL y negatividad de un biomarcador de $A\beta$ y de degeneración neuronal

TABLA 3. Criterios diagnósticos IWG-II 2014 para enfermedad de Alzheimer típica.

Deben cumplirse los criterios A+B y no existir criterios de exclusión:

A. Fenotipo clínico específico

DC significativo de la memoria episódica asociado o no a otro déficit cognitivo y/o conductual que sea:

- Progresivo y gradual durante al menos los últimos 6 meses
- Objetivable mediante una valoración neuropsicológica específica

B. Evidencia de patología Alzheimer *in vivo* (al menos uno de los siguientes)

- Descenso de $A\beta$ -42 y aumento de TAU o P-TAU en LCR
- Aumento del depósito de trazador en PET-amiloide
- Existencia de mutación genética AD para EA (APP, PSEN1, PSEN2)

Ausencia de criterios de exclusión

Por historia clínica no sugestiva, hallazgos anómalos en la exploración o en las pruebas complementarias que sugieran la existencia de otro cuadro clínico

TABLA 4. Criterios diagnósticos IWG-II 2014 para enfermedad de Alzheimer atípica.

Deben cumplirse los criterios A+B y no existir criterios de exclusión:

A. Fenotipo clínico específico (uno de ellos):

- Variante posterior
- Variante logopénica
- Variante frontal
- Variante síndrome de Down

B. Evidencia de patología Alzheimer *in vivo* (al menos uno de los siguientes):

- Descenso de A β -42 y aumento de TAU o P-TAU en LCR
- Aumento del depósito de trazador en PET-amiloide
- Existencia de mutación genética AD para EA (APP, PSEN1, PSEN2)

Ausencia de criterios de exclusión

Por historia clínica no sugestiva, hallazgos anómalos en la exploración o en las pruebas complementarias que sugieran la existencia de otro cuadro clínico

Finalmente, en 2018 la NIA-AA (Jack et al., 2018) publica los últimos criterios disponibles actualmente. Estos están validados en el ámbito de la investigación, pero cada vez más, tienden a usarse en la práctica clínica. En ellos se hace un abordaje de la enfermedad como un continuo biológico, cobrando toda la relevancia el proceso fisiopatológico Alzheimer *in vivo* mediante el uso de biomarcadores, clasificando así a los sujetos mediante el sistema A/T/N descrito previamente (Jack et al., 2016). En este sistema se establece de forma dicotómica la existencia o no de un biomarcador de amiloidopatía, taupatía y neurodegeneración, sin tomar en cuenta las características clínicas. Se definió además un nuevo estadiaje de la enfermedad en función de la clínica existente siempre que existiese confirmación fisiopatológica Alzheimer (Tablas 5 y 6).

Ya en el año 2021, el IWG revisa estos últimos criterios (Dubois et al., 2021) criticando el abordaje únicamente biológico de los mismos y lleva a cabo una serie de recomendaciones para su correcta aplicabilidad clínica, aconsejando la existencia de un fenotipo clínico compatible además de la positividad de los biomarcadores, siendo la clínica la mandatoria para poder realizar el diagnóstico.

TABLA 5. Estadificación del continuo Alzheimer NIA-AA 2018.

Perfiles A/T/N	Categoría de los biomarcadores	
A- T- N-	Biomarcadores normales	
A+ T- N-	Cambios patológicos Alzheimer	Continuo Alzheimer
A+ T+ N-	Enfermedad de Alzheimer	
A+ T+ N+	Enfermedad de Alzheimer	
A+ T- N+	Alzheimer con cambios patológicos no Alzheimer concomitantes	
A- T+ N-	Cambios patológicos no Alzheimer	
A- T- N+	Cambios patológicos no Alzheimer	
A- T+ N+	Cambios patológicos no Alzheimer	

TABLA 6. Estadiaje clínico aplicable a individuos en el continuo Alzheimer NIA-AA 2018.

Estadio 1: Preclínico

Ausencia de síntomas cognitivos con rendimiento neuropsicológico normal

Estadio 2: Declive cognitivo subjetivo

Presencia de síntomas cognitivos con rendimiento neuropsicológico normal

Estadio 3: Deterioro cognitivo ligero

Presencia de síntomas cognitivos con rendimiento neuropsicológico bajo
Independencia funcional completa

Estadio 4: Deterioro cognitivo con repercusión funcional leve (demencia leve)

Estadio 5: Deterioro cognitivo con repercusión funcional moderada (demencia moderada)

Estadio 6: Deterioro cognitivo con repercusión funcional severa (demencia grave)

DEMENCIA FRONTOTEMPORAL

Existe un importante solapamiento clínico entre los distintos cuadros que configuran este grupo de entidades y que pueden a su vez tener un correlato patológico variable (Olney et al., 2011). De cualquier manera, hay dos grandes procesos clínicos. El primero de ellos es la variante conductual de la demencia frontotemporal (DFTvc) consistente en deterioro conductual y comportamental, cuyos criterios diagnósticos actuales son de 2011 (Rascovsky et al., 2011) (Tabla 7).

TABLA 7. Criterios diagnósticos de demencia frontotemporal variante conductual (DFTvc).

- I. **Enfermedad neurodegenerativa (existencia obligada de la misma):**
 - Deterioro progresivo de comportamiento y/o cognición por observación o evidenciado por un informador
- II. **DFTvc posible (presencia de 3 o más de los siguientes síntomas):**
 - A. Desinhibición temprana. A1: conducta social inapropiada; A2: pérdida de maneras o decoro; y/o A3: acciones impulsivas, imprudentes o descuidadas
 - B. Apatía y/o inercia tempranas
 - C. Pérdida de simpatía o empatía temprana. C1: disminución de la respuesta a las necesidades y sentimientos de otras personas; y/o C2: disminución del interés social, la interrelación o la calidez personal
 - D. Comportamiento perseverante, estereotipado, compulsivo o ritualista temprano. D1: movimientos repetitivos simples; D2: conductas compulsivas o ritualistas complejas; y/o D3: estereotipias en el habla
 - E. Hiperoralidad y cambios en la dieta. E1: cambios en las preferencias alimentarias; E2: atracones, aumento en el consumo de alcohol o cigarrillos; y/o E3: exploración oral o consumo de objetos no comestibles
 - F. Perfil neuropsicológico: existencia de déficit ejecutivo además de relativa preservación de la memoria episódica y función visuoespacial
- III. **DFTvc probable (presencia de los criterios de A a C):**
 - A. Se cumplen criterios para DFTvc posible
 - B. Declive funcional significativo (reportado por cuidador u objetivado por escalas CDR o en cuestionarios de actividades funcionales)
 - C. Neuroimagen consistente con DFTvc. C1: atrofia frontal y/o temporal anterior en TC o RMN; y/o C2: hipometabolismo o hipoperfusión frontal y/o temporal anterior en PET-FDG o SPECT
- IV. **DFTvc con confirmación patológica (presencia de criterio A y B o C):**
 - A. Se cumplen criterios para DFTvc posible o probable
 - B. Confirmación histolopatológica por biopsia o post-mortem
 - C. Presencia de mutación patogénica conocida
- V. **Ausencia de criterios de exclusión (ausencia de criterios A y B. El criterio C puede estar presente para posible pero no para probable):**
 - A. El déficit se explica mejor por otra afección médica o neurológica no degenerativa
 - B. El trastorno de conducta se explica mejor por un trastorno psiquiátrico
 - C. Biomarcadores muy sugestivos de Alzheimer u otro proceso neurodegenerativo

La presencia de síntoma temprano implica la aparición durante los tres primeros años de la enfermedad.

TABLA 8. Criterios diagnósticos de afasia primaria progresiva (APP).

Criterios de inclusión (los tres deben estar presentes):

- El síntoma clínico más prominente debe ser la dificultad para el lenguaje
- Este déficit debe ser la causa de la afectación en la funcionalidad
- La afasia debe ser el déficit más prominente al inicio de los síntomas y en fases iniciales

Criterios de exclusión (ninguno de ellos debe estar presente):

- El déficit se explica mejor por otra causa neurodegenerativa o enfermedad médica
- El déficit se puede explicar por una enfermedad psiquiátrica
- Afectación inicial de memoria episódica, memoria visual o visuoperceptiva
- Afectación conductual inicial prominente

El segundo es aquel en el que existe una afectación inicial y predominante del lenguaje, la afasia progresiva primaria (APP). Se reconocen actualmente tres grandes formas de APP: APP no fluente o agramatical; APP semántica y APP logopéica (esta última asociada a enfermedad de Alzheimer como causa subyacente a nivel patológico en la mayoría de ocasiones). Enumeramos los criterios diagnósticos para las distintas formas de APP (Gorno-Tempini et al., 2011) (Tablas 8 y 9).

DEMENCIA POR CUERPOS DE LEWY

Los anteriores criterios diagnósticos usados para el diagnóstico de demencia por cuerpos de Lewy (DCL) eran los realizados en 2005 (McKeith et al., 2005). Estos criterios, con un alto nivel de especificidad, se utilizaban tanto a nivel clínico como para investigación. Los cambios que se realizaron entonces respecto a los anteriores criterios supusieron un aumento de la sensibilidad diagnóstica pero aún con ello, la sensibilidad seguía siendo baja y en la práctica clínica la detección de DCL era subóptima, con muchos casos perdidos o mal diagnosticados, generalmente como EA (Aarsland et al., 2008).

Los criterios actuales, de 2017, se han elaborado evaluando informes de revisión de 4 equipos multidisciplinares diferentes y grupos de trabajo de expertos. Distinguen claramente entre criterios clínicos y biomarcadores diagnósticos y el objeto fundamental de su elaboración fue el de incrementar notablemente la sensibilidad para el diagnóstico de DCL (McKeith et al., 2017) (Tabla 10).

TABLA 9. Criterios diagnósticos de APP no fuente, APP semántica y APP logopéunica.

	Criterios clínicos		Con apoyo de neuroimagen	Definida patológicamente
APP no fuente (APPnf)	Al menos uno: 1. Agramatismo en la producción del lenguaje 2. Habla dificultosa, vacilante, con errores inconsistentes y distorsiones (apraxia del habla)	Al menos 2 de 3: 1. Alteración en la comprensión de frases complejas sintácticamente 2. Preservación de comprensión de palabras aisladas 3. Preservación de conocimiento de los objetos	Ampos presentes: 1. Criterios clínicos de APPnf 2. Neuroimagen con al menos uno: 2A. Atrofia fronto-insular posterior izquierda en RMN 2B. Hipometabolismo o hipoperfusión fronto-insular posterior izquierda en PET o SPECT	Criterio 1 presente y 2 o 3: 1. Criterios clínicos de APPnf 2. Evidencia histopatológica compatible 3. Presencia de mutación patogénica conocida
APP semántica (APPs)	Ampos presentes: 1. Alteración de la nominación por confrontación 2. Alteración en la comprensión de palabras aisladas	Al menos 3 de los siguientes: 1. Alteración del conocimiento de los objetos, especialmente términos poco frecuentes o poco familiares 2. Disgrafía o dislexia superficial 3. Preservación de la repetición 4. Preservación de la producción del habla	Ampos presentes: 1. Criterios clínicos de APPs 2. Neuroimagen con al menos uno: 2A. Atrofia temporal anterior en RMN 2B. Hipometabolismo o hipoperfusión temporal anterior en PET o SPECT	Criterio 1 presente y 2 o 3: 1. Criterios clínicos de APPs 2. Evidencia histopatológica compatible 3. Presencia de mutación patogénica conocida
APP logopéunica (APPI)	Ampos presentes: 1. Alteración de la recuperación de palabras aisladas en el habla espontánea y en la nominación 2. Alteración en la repetición de frases y oraciones	Al menos 3 de los siguientes: 1. Errores fonológicos en el habla espontánea y en la nominación 2. Preservación de comprensión de palabras aisladas y del conocimiento del objeto 3. Preservación de aspectos motores del habla 4. Ausencia de agramatismo franco	Ampos presentes: 1. Criterios clínicos de APPI 2. Neuroimagen con al menos uno: 2A. Atrofia perisilviana o parietal posterior izquierda en RMN 2B. Hipometabolismo o hipoperfusión perisilviana o parietal posterior izquierda en PET o SPECT	Criterio 1 presente y 2 o 3: 1. Criterios clínicos de APPI 2. Evidencia histopatológica compatible 3. Presencia de mutación patogénica conocida

TABLA 10. Criterios diagnósticos demencia por cuerpos de Lewy (DCL) 2017.

Criterio esencial (necesario para diagnóstico de DCL)

- Deterioro cognitivo progresivo de suficiente magnitud como para interferir en el grado habitual de funcionalidad del sujeto, sin clara afectación amnésica inicial, y con afectación predominante atencional, disejecutiva y visuoespacial

Criterios centrales (típicamente los tres primeros aparecen de forma precoz y suelen persistir a lo largo del curso de la enfermedad)

- Fluctuaciones cognitivas con importante alteración en el grado de atención y alerta
- Alucinaciones visuales recurrentes bien formadas y detalladas
- TCSREM (puede preceder a la aparición del deterioro cognitivo)
- Uno o más síntomas cardinales espontáneos de parkinsonismo (bradicinesia, temblor de reposo o rigidez)

Criterios clínicos de apoyo

- Sensibilidad a neurolépticos, inestabilidad postural, caídas repetidas, síncope u otros episodios transitorios de falta de respuesta, disfunción autonómica marcada, hipersomnias, hiposmia, alucinaciones no visuales, delirios sistematizados, apatía, ansiedad y depresión

Biomarcadores diagnósticos

- Hipocaptación del transportador dopaminérgico en ganglios basales demostrado mediante SPECT o PET (DAT-SCAN)
- Hipocaptación miocárdica en la gammagrafía con ¹²³MIBG
- TCSREM confirmada mediante polisomnografía

Biomarcadores de apoyo

- Relativa preservación del lóbulo temporal medial demostrado mediante TAC o RNM
- Hipoperfusión o hipometabolismo a nivel occipital en SPECT o PET-FDG
- Presencia de ondas lentas en región posterior cerebral en EEG, con fluctuaciones periódicas en rango alpha-theta

DCL “probable” requiere además del criterio esencial

- La presencia de 2 o más criterios centrales, asociados o no a presencia de biomarcadores
- La presencia de al menos 1 criterio central, asociado a 1 o más biomarcadores diagnósticos
- El diagnóstico de DCL probable no puede realizarse solo en base a criterios de biomarcadores

DCL “posible” requiere además del criterio esencial

- La presencia de 1 solo criterio central, sin evidencia de biomarcadores
- Presencia de 1 o más biomarcadores, en ausencia de criterios centrales

TABLA 11. Criterios diagnósticos de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ).**ECJ definitiva**

Síndrome neurológico progresivo y confirmación neuropatológica, inmunohistoquímica o bioquímica

ECJ probable (criterio 1 o 2)

1. Deterioro cognitivo rápidamente progresivo + 2 o más criterios clínicos + 1 o más resultados en las pruebas complementarias:

Criterios clínicos:

- Mioclonías
- Síntomas visuales o cerebelosos
- Signos piramidales o extrapiramidales
- Mutismo acinético

Pruebas complementarias:

- EEG típico: complejos periódicos
- RNM con hallazgos típicos: aumento de señal en caudado/putamen o al menos dos regiones corticales (temporal, parietal u occipital) con aumento de señal en secuencias DWI o FLAIR
- Proteína 14.3.3 positiva en LCR

2. Síndrome neurológico progresivo y positividad de RT-QuIC en LCR u otros tejidos

ECJ posible

Deterioro cognitivo rápidamente progresivo + 2 o más criterios clínicos + duración < 2 años

ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT-JAKOB

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob es la prionopatía más frecuente y se manifiesta en la mayoría de ocasiones de forma esporádica debido a un cambio conformacional de la proteína priónica. Aunque hay varias prionopatías, ésta es la forma más característica y suele desarrollarse como un deterioro cognitivo rápidamente progresivo asociado a otros síntomas y signos neurológicos (Hermann et al., 2021). Los criterios diagnósticos actuales son los de 2009 (Zerr et al., 2009), actualizados en 2017 (National Creutzfeldt-Jakob Disease, 2017). En estos se incluye el RT-QuIC como biomarcador adicional, adquiriendo un gran peso, y se les da mayor importancia a los hallazgos propios del cuadro en el estudio de neuroimagen (Tabla 11).

BIBLIOGRAFÍA

- Aarsland D, Rongve A, Nore SP, Skogseth R, Skulstad S, Ehrt U, et al. Frequency and case identification of dementia with Lewy

- bodies using the revised consensus criteria. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008; 26(5): 445-52.
- 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(3): 270-9.
 - Beach TG, Monsell SE, Phillips LE, Kukull W. Accuracy of the clinical diagnosis of Alzheimer disease at National Institute on Aging Alzheimer Disease Centers, 2005-2010. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2012; 71(4): 266-73.
 - Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Cummings JL, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol*. 2010; 9(11): 1118-27.
 - Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol*. 2007; 6(8): 734-46.
 - Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol*. 2014; 13(6): 614-29.
 - Dubois B, Villain N, Frisoni GB, Rabinovici GD, Sabbagh M, Cappa S, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. *Lancet Neurol*. 2021; 20(6): 484-96.
 - Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa SF, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*. 2011; 76(11): 1006-14.
 - Hermann P, Appleby B, Brandel JP, Caughey B, Collins S, Geschwind MD, et al. Biomarkers and diagnostic guidelines for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet Neurol*. 2021; 20(3): 235-46.
 - Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Budd Haeberlein S, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018; 14(4): 535-62.
 - Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Feldman HH, Frisoni GB, et al. A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. *Neurology*. 2016; 87(5): 539-47.
 - McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, Halliday G, Taylor JP, Weintraub D, et al. Diagnosis and management of dementia with

Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2017; 89(1) :88-100.

- McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O’ Brien JT, Feldman H, et al. Consortium on DLB. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2005; 65(12): 1863-72.
- 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(7): 939-44.
- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack Jr CR, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer’s disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer’s Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer’s disease. *Alzheimers Dement*. 2011; 7(3): 263-9.
- National Creutzfeldt-Jakob Disease Research & Surveillance Unit. Sporadic CJS. 2017. https://www.cjd.ed.ac.uk/sites/default/files/criteria_0.pdf (último acceso 20 abril 2023).
- Olney NT, Spina S, Miller BL. Frontotemporal dementia. *Neurol Clin*. 2017; 35(2): 339-74.
- Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*. 2011; 134(Pt 9): 2456-77.
- Zerr I, Kallenberg K, Summers DM, Romero C, Taratuto A, Heinemann U, et al. Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain*. 2009; 132(Pt 10): 2659-68.



Tomás Ojea Ortega

Vamos a describir las distintas vías conocidas que desembocan en las demencias degenerativas. Nos centraremos en los procesos moleculares conocidos de estas enfermedades, dejando de lado los procesos genéticos implicados que se abordarán en otro capítulo.

El principal mecanismo patogénico comienza en la mayoría de los casos con la síntesis de una especie de proteína anómala, que puede ser definida por el gen subyacente que causa la enfermedad o se produce a través de algún proceso poco conocido; en cualquier caso, la proteína anómala sufre algún tipo de cambio conformacional, lo que lleva a oligómeros y después protofibrillas que finalmente se agregan en cuerpos de inclusión que se utiliza para definir la patología de la enfermedad neurodegenerativa.

Los mecanismos por los que las especies tóxicas instauran las vías de muerte tampoco están claros, pero están involucrados problemas importantes en varios organismos intracelulares, como las mitocondrias, y las vías de degradación ubiquitina-proteosoma y lisosoma.

La síntesis de proteínas tóxicas provoca perturbaciones en la fisiología normal de la neurona y de la red de células que forman. A continuación, se nombran dichas perturbaciones que podrían utilizarse como estrategias terapéuticas:

1. Disregulación transcripcional.
2. Disfunción de la mitocondria que conduce a estrés oxidativo y producción de radicales libres.
3. Mitofagia y anomalías de la dinámica mitocondrial.
4. Disfunción ubiquitina-proteosoma y autofagia.
5. Estrés del retículo endoplásmico y respuesta a las proteínas desplegadas.

TABLA 1. Principales trastornos neurodegenerativos del SNC definidos por su patología proteica.

Amiloide	<ul style="list-style-type: none"> • EA (enfermedad de Alzheimer)
Tau	<ul style="list-style-type: none"> • EA • PSP (parálisis supranuclear progresiva) • DFT especialmente asociado a cromosoma 17 (demencia frontotemporal) • DCL (demencia con cuerpos de Lewy) • Enfermedad de Pick • Demencia pugilística • Enfermedad de los granos argirófilos
Alfa-sinucleína	<ul style="list-style-type: none"> • EP/EPD (enfermedad de Parkinson con y sin demencia) • AMS (atrofia multisistémica) • ECL (demencia con cuerpos de Lewy)
Otras	<ul style="list-style-type: none"> • TDP-43 (proteína de unión alADN TAR 43). ELA, algunos tipos de DFT • Huntingtina mutante. EH (enfermedad de Huntington) • Otras en la ELA son Fus (fusionada en la proteína del sarcoma), SOD1 (superóxido dismutasa), C9ORF72, OTN (optineurina), UBQLN2 (ubiquitina) • Ataxina en ataxias espinocerebelosas

6. Excitotoxicidad.
7. Anomalías del transporte axónico.
8. Inflamación y procesos inmunomediados de pérdida neuronal.
9. Propagación de proteínas e hipótesis de los priones en la degeneración.
10. Disfunción de los astrocitos.
11. Alteración del sueño.

Se han reclasificado las enfermedades neurodegenerativas por las proteinopatías que los caracteriza. Ver [Tabla 1](#).

Hay diferentes vías patógenas en las enfermedades neurodegenerativas, porque es muy fácil estudiar una vía aislada como la única vía hacia la pérdida celular, obviando una superposición entre trastornos aparentemente diferentes.

Hay puntos generales en los trastornos neurodegenerativos y las siguientes aseveraciones están presentes en muchas de ellas:

- Presentaciones clínicas similares pueden tener diferentes causas de enfermedad.
- Estados anatomopatológicos diferentes pueden tener diferentes presentaciones clínicas.
- Muchos pacientes que mueren de enfermedades específicas tienen una patología mixta en la autopsia, con alguna sugerencia de que una patología puede desencadenar otra.
- Todos los trastornos neurodegenerativos primarios del SNC tienen una respuesta glial que puede contribuir a la enfermedad.
- Todos los trastornos neurodegenerativos generan una respuesta inmunitaria, inflamatoria y microglial.

Otras características de las demencias se definen a continuación:

1. Un tipo de enfermedad puede tener diferentes subtipos de enfermedades como puede ser la EP y evolución a demencia.
2. Se han descrito muchas formas mendelianas de enfermedades neurodegenerativas clásicas.
3. Se habla de una posible propagación de cepas de proteínas patógenas de una célula que atraen una forma de tipo priónica.
4. El proceso neurodegenerativo puede comenzar mucho antes de la presentación clínica.
5. El proceso podría originarse fuera de la población de células que determina la expresión clínica inicial.
6. Es posible que el proceso no comience en el cuerpo de la célula nerviosa, por ejemplo, en otros compartimentos celulares, como las terminaciones nerviosas.

A continuación, nos adentraremos en la fisiopatología de las dos principales demencias degenerativas.

FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La hipótesis amiloide se basa en el metabolismo anormal del amiloide en la que se altera el equilibrio de la AB42/AB40 en el cerebro provocando la formación y agregación de oligómeros de AB, que dan lugar a fibrillas, y estas, a su vez, a placas amiloides. Al mismo tiempo se inicia una cascada de acontecimientos como la formación de ovillos de proteína tau, el incremento de la respuesta inflamatoria y lesiones oxidativas, dando lugar a neurotoxicidad y neurodegeneración.

El AB procede de la proteólisis de la APP. El organismo produce AB habitualmente, pero, en circunstancias normales, esta se elimina eficazmente por diversos mecanismos. Por parte de proteasas extracelulares, como la enzima degradante la insulina, y la endocitosis mediada por receptor seguida de degradación lisosómica y eliminación a través del sistema vascular cerebral y hasta el LCR a través del sistema linfático.

Según la hipótesis amiloide, la EA puede deberse a una producción excesiva de AB, a una anomalía que da lugar a la producción de más AB42 que AB40, o a una eliminación deficiente de AB.

La APP es una proteína tipo 1 cuyo extremo amino se encuentra situado en el espacio extracelular. Tres enzimas diferentes (las secretasas alfa, beta y gamma) escinden la APP, que puede ser procesada a través de la vía amiloidogénica (gamma y beta secretasas), que produce AB, o no amiloidogénica (alfa secretasa).

En la vía amiloidogénica, la APP es escindida en primer lugar por la B-secretasa creando un fragmento c-terminal beta, que permanece unido a la membrana y APP beta soluble. El fragmento C-terminal escindido a continuación por la gamma secretasa en la región transmembrana, y se separa el dominio intracelular de la APP (DICA) del péptido AB que se libera al espacio extracelular. Preselinina 1 y 2 forman parte de la gamma secretasa. Estas escisiones producen secuencialmente y conducen finalmente a fragmentos de AB 1-42 (10%) y AB 1-40 (90%). El AB se puede agregar, dando lugar a oligómeros que pueden ser tóxicos. AB 1-42 presenta mayor tendencia a la agregación y aparece en mayor cantidad en las placas, mientras que el AB 1-40 es la forma predominante en los depósitos vasculares de amiloide.

En la vía no amiloidogénica, la escisión de la APP la lleva a cabo una alfa secretasa en el punto medio del amiloide beta, por lo que no se produce AB. Esta escisión da lugar a APP alfa soluble y fragmentos c-terminales alfa, que también pueden ser escindidos por la gamma secretasa dando lugar al péptido no tóxico P3.

La función principal del APOE es el transporte de lípidos colesterol desde los astrictos a las neuronas. El alelo APOE4 va asociado a una disminución de la AB42 en LCR y a una mayor deposición cerebral de AB, bien por interferencias en la

eliminación y aumento de la agregación de AB. Además, intervienen otros mecanismos en el riesgo de EA como el transporte lipídico anormal, que altera la plasticidad sinóptica y la respuesta inflamatoria.

Cada vez hay más datos de un mecanismo común a todas las enfermedades degenerativas, que consisten en la diseminación a través de las sinapsis de tau y otras proteínas mal plegadas hacia regiones conectadas anatómicamente.

FISIOPATOLOGÍA DE LA DEMENCIA FRONTOTEMPORAL

DFT es un término general bajo el que se agrupan una serie de síndromes clics que se caracterizan por la degeneración de los lóbulos temporal y frontal, mientras que degeneración globular frontotemporal (DLFT) se agrupan distintos rasgos patológicos asociados a DFT.

Incluyen diferentes subtipos.

El 50% se describe como la variante conductual que se relaciona con la proteína tau y la TDP43 indistintamente y afecta la ínsula, amígdala, orbitofrontal y corteza cingulada anterior. El 25% se manifiesta como la variante semántica de la demencia frontotemporal (vsDFT) y la característica patológica mayoritaria es la presencia de la proteína TDP43 del tipo C en el lóbulo anterior-temporal. El otro 25% se presenta como afasia progresiva primaria gramatical/no fluente relacionado con la proteína tau en la circunvolución inferior del lóbulo frontal.

FISIOPATOLOGÍA

- Proteína fijadora de ADN TAR-43. Normalmente TDP-43, se encuentra en el núcleo celular. Patológicamente TDP-43 se desplaza al citoplasma de la célula, forma inclusiones, es escindida, hiperfosforilada y experimenta agregados. TDP-43 interviene en el metabolismo del ARN, concretamente en la transcripción, en los procesos de corte y empalme, y en el transporte.
- Proteína tau asociada a microtúbulos. Promueve la estabilización y el ensamblaje de los microtúbulos. En condiciones patológicas, la hiperfosforilación de tau conduce a la desestabilización de los microtúbulos. La proteína tau experi-

menta procesos de corte y empalme diferencial, la inclusión del exón 10 en estos procesos da lugar a cuatro dominios de fijación a microtúbulos (4R) mientras que si el exón 10 queda excluido de ellos se generan 3 dominios de fijación (3R). En personas normales esta proporción es de 1/1. Las mutaciones de tau se concentran alrededor del dominio definición a túmulos y promueven la agregación de la proteína, o interfieren en el proceso de corte y empalme, dando lugar a una inclusión excesiva del exón 10 e incrementando la proporción entre tau 4R y 3R.

- Progranulina. Es una proteína precursora que es escindida y da lugar a granadinas. Actúa como factor de crecimiento con propiedades antiinflamatorias. Se expresa en las neuronas y en la glial, regula la función sinóptica y posee propiedades neuroprotectoras y neurotróficas. Las mutaciones dan lugar a haploinsuficiencia que activa la caspasa y acumula TDP-43.
- Marco abierto de lectura 72 del cromosoma 9 expansiones del hexanucleótido C9ORF72 provocan enfermedad. Tras la expansión de la región no codificadora, se produce una disminución del ARNm del C9ORF72 dando lugar a una haploinsuficiencia, generando menos proteína o dando lugar a proteínas inexistentes que dan lugar a inclusiones polipeptídicas que se tiñen con anticuerpos.
- TMEM106B es una proteína transmembrana de función desconocida que se asocia a DLFT TDP.

BIBLIOGRAFÍA

- Allegri RF, Chrem Mendez P, Calandri I, Cohen G, Martin ME, Russo MJ, et al. Prognostic value of ATN Alzheimer biomarkers: 60-month follow-up results from the Argentine Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *Alzheimer Dement.* 2020; 12(1): e12026.
- Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TL, Fagan AM, Goate A, Fox NC, et al. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2012; 367(9): 795-804.
- Bekris LM, Mata IF, Zabetian CP. The genetics of Parkinson disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2010; 23(4): 228-42.
- Bentmann E, Haass C, Dormann D. Stress granules in neurodegeneration--lessons learnt from TAR DNA binding protein of 43 kDa and fused in sarcoma. *FEBS J.* 2013; 280(18): 4348-70.

- Braak H, Thal D, Ghebremedhin E, Tredici K. Stages of the pathologic process in Alzheimer Disease. Age categories from 1 to 100 years. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2011; 70(11): 960-9.
- Cavedoni S, Chirico A, Pedroli E, Cipresso P, Riva G. Digital biomarkers for the early detection of mild cognitive impairment: artificial intelligence meets virtual reality. *Front Hum Neurosci.* 2020; 14: 245.
- Clarke G, Collins RA, Leavitt BR, Andrews DF, Hayden MR, Lumsden CJ, et al. A one-hit model of cell death in inherited neuronal degenerations. *Nature.* 2000; 406(6792): 195-9.
- Goedert M, Jakes R. Expression of separate isoforms of human tau protein: correlation with the tau pattern in brain and effects on tubulin polymerization. *EMBO J.* 1990; 9(13): 4225-30.
- Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa SF, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology.* 2011; 76(11): 1006-14.
- Harris P, Fernández Suarez M, Surace EI, Chrem Méndez P, Martín ME, Clarens MF, et al. Cognitive reserve and A β 1-42 in mild cognitive impairment (Argentina-Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative). *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2015; 11: 2599-604.
- Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2018; 14(4): 535-62.
- Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Feldman HH, Frisoni GB, et al. A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. *Neurology.* 2016; 87(5): 539-47.
- Jellinger K. Neuropathology of Dementia Disorders. *J Alzheimers Dis Parkinsonism.* 2014; 4(1): 1-17.
- Josephs K, Hodges J, Snowden J, Mackenzie IR, Neumann M, Mann DM, et al. Neuropathological background of phenotypical variability in frontotemporal dementia. *Acta Neuropathol.* 2011; 122(2): 137-53.
- Lee SJ, Lim HS, Masliah E, Lee HJ. Protein aggregate spreading in neurodegenerative diseases: problems and perspectives. *Neurosci Res.* 2011; 70(4): 339-48.
- Mendez PC, Surace E, Bérghamo Y, Calandri I, Vázquez S, Sevlever G, et al. Biomarkers for Alzheimer's disease. Where we stand and where we are headed. *Medicina (B Aires)* 2019; 79(Spec 6/1): 546-51.
- Michel G, Clavaguera F, Tolnay M. The propagation of prion-like protein inclusions in neurodegenerative diseases. *Trends Neurosci.* 2010; 33(7): 317-25.

- Moore RA, Taubner LM, Priola SA. Prion protein misfolding and disease. *Curr Opin Struct Biol.* 2009; 19(1): 14-22.
- Nelson PT, Dickson DW, Trojanowski JQ, Jack CR, Boyle PA, Arfanakis K, et al. Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE): consensus working group report. *Brain.* 2019; 142(6): 1503-27.
- Niikado M, Méndez PC, Itzcovich T, Barbieri-Kennedy M, Calandri I, Martinetto H, et al. Evaluation of cerebrospinal fluid neurofilament light chain as a routine biomarker in a memory clinic. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2019; 74(4): 442-5.
- Nussbaum RL, Christopher CE. Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2003; 348: 1356-646.
- Obi K, Akiyama H, Kondo H, Shimomura Y, Hasegawa M, Iwatsubo T, et al. Relationship of phosphorylated α -synuclein and tau accumulation to A β deposition in the cerebral cortex of dementia with Lewy bodies. *Exp Neurol.* 2008; 210(2): 409-20.
- Pievani M, Filippini N, van den Heuvel MP, Cappa SF, Frisoni GB. Brain connectivity in neurodegenerative diseases--from phenotype to protein pathy. *Nat Rev Neurol.* 2014; 10(11): 620-33.
- Pimplikar SW, Nixon RA, Robakis NK, Shen J, Tsai LH. Amyloid-independent mechanisms in Alzheimer's disease pathogenesis. *J Neurosci.* 2010; 30(45): 14946-54.
- Rabinovici GD, Miller BL. Frontotemporal lobar degeneration. *CNS Drugs.* 2010; 24(5): 375-98.
- Riudavets MA, Bartoloni L, Troncoso JC, Pletnikova O, St George-Hyslop P, Schultz M, et al. Familial dementia with frontotemporal features associated with M146V presenilin-1 mutation. *Brain Pathol.* 2013; 23(5): 595-600.
- Ross CA, Poirier MA. Protein aggregation and neurodegenerative disease. *Nat Med.* 2004; 10 Suppl: S10-7.
- Sjoberg MK, Shestakova E, Mansuroglu Z, Maccioni RB, Bonnefoy E. Tau protein binds to pericentromeric DNA: a putative role for nuclear tau in nucleolar organization. *J Cell Sci.* 2006; 119(PT 10): 2025-34.
- Spillantini MG, Goedert M. Tau pathology and neurodegeneration. *Lancet Neurol.* 2013; 12(6): 609-22.
- Sultan A, Nessler F, Violet M, Begard S, Loyens A, Talahari S, et al. Nuclear tau, a key player in neuronal DNA protection. *J Biol Chem.* 2011; 286(6): 4566-75.
- Takeda S. Progression of Alzheimer's disease, tau propagation, and its modifiable risk factors. *Neurosci Res.* 2019; 141: 36-42.



Kevin Jiménez Ureña, Eva Cuartero Rodríguez

CONCEPTO

Deterioro cognitivo secundario 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 o, de forma menos frecuente, cursando como deterioro cognitivo aislado.

Abordar cada una de las posibles etiologías secundarias excede el objetivo de este capítulo. Asimismo, en otros capítulos se tratan detenidamente algunas de las etiologías más prevalentes, por lo que nos centraremos en el deterioro cognitivo asociado a la infección HIV, a la esclerosis múltiple (EM), y asociado a fármacos en adultos mayores.

IDEAS CLAVES DESDE LA SAN

Deterioro cognitivo secundario es aquel cuyo origen se encuentra en trastornos neurológicos no degenerativos y/o secundarios a procesos sistémicos.

La posibilidad de ser potencialmente tratables con un diagnóstico precoz obliga a descartar las más prevalentes y/o reversibles en toda batería inicial de *screening* de un deterioro cognitivo.

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.

COMPLETO DEMENCIA-SIDA. HAND

El deterioro cognitivo asociado al VIH (o HAND, por sus siglas en inglés) sigue siendo un desafío significativo, incluso con el

TABLA 1.

Trastornos metabólicos adquiridos tóxicos y carenciales

- Fármacos: anticolinérgicos; BDZ; opioides; litio; metotrexato
- 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 caloso
- Meningiomas frontales
- Gliomatosis cerebro
- 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, Brucella, Listeria, Micoplasma, 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 disimunes

Enfermedades desmielinizantes

- Esclerosis múltiple (EM) 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 normotensiva del adulto**Por enfermedades psiquiátricas****Otras**

tratamiento antirretroviral efectivo (TAR). Aproximadamente entre el 30% y 50% de las personas que viven con VIH (PLWH) desarrollan algún tipo de deterioro cognitivo, que puede afectar funciones como la memoria, atención, y toma de decisiones (Winston et al., 2020).

El neurotropismo del virus HIV desde las fases iniciales de la infección, su acantonamiento en el SNC y su avidez por la microglía y los macrófagos CD16+, condiciona que el SNC sea uno de los órganos dianas en la infección HIV. 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.

La prevalencia de demencia-SIDA en países en desarrollo, con restricciones para el acceso a TAR adecuados y a evaluaciones neuropsicológicas regulares aumenta exponencialmente, estimándose que en los próximos 20 años el 71% de las PLWH desarrollarán demencia. Estas cifras contrastan con el descenso evidenciado en Europa Occidental y en EEUU, países en los que se ha logrado un descenso de la prevalencia demencia-SIDA del 22-40%, con una incidencia global del 9%, atribuido a mejoras en la detección y TAR tempranos, educación, estilos y hábitos de vida (Wu et al.; 2016).

Entre los factores de riesgo descritos en el desarrollo del deterioro cognitivo asociado a HIV se incluyen aquellos que dependen del huésped: edad avanzada en la primoinfección (especialmente mayores de 50 años), duración de la infección, retraso del inicio TAR, comorbilidades (diabetes, HTA, EPOC, depresión, coinfección hepatitis C) y drogas de abuso (Heaton et al., 2023), riesgo vascular (Olivier et al., 2018), predisposición genética (ApoE4), entre otros; y aquellos otros que dependen del HIV: subtipo, neuroadaptación, compartimentalización y resistencias, producción de proteínas neurotóxicas, bajo Nadir CD4 en algún momento de la infección, y potencial efecto neurotóxico de TAR.

Por otra parte, las personas de edad avanzada con VIH experimentan un envejecimiento cognitivo acelerado con un mayor riesgo de desarrollar patologías neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer (Clifford et al., 2022).

HAND

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 (Antinoni et al., 2007), se incluyen los tres niveles progresivos de afectación cognitiva relacionadas directamente con el HIV. Como trastorno cognitivo menor se recoge ANI (*Asymptomatic neurocognitive impairment*) y MND (*Mild neurocognitive disorder*) basándose ambos en la existencia de alteración neuropsicológica y diferenciándose en función de la afectación de la vida diaria en MND. La afectación más grave como síndrome demencial se denomina HAD (*HIV-associated dementia*) (Tabla 2).

HAND. PERFIL COGNITIVO

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 et al., 2007).

GeSIDA recomienda el instrumento BNCS validado en población HIV.

HAND. DIAGNÓSTICO

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 HIV.

Se recomienda realizar una punción lumbar (PL) para descartar otras infecciones oportunistas, y apoyar el diagnóstico HAND con un líquido cefalorraquídeo (LCR) con leve hiperproteinorraquia, discreta pleocitosis mononuclear (< 50 cel) y carga viral detectable siendo indetectable o 1 log menor en plasma.

La RMN en pacientes con HAND muestra atrofia cerebral marcada en caudado, con lesiones parcheadas hiperintensas, en sustancia blanca que pueden correlacionarse neuropatológicamente con altos niveles regionales de HIV.

TABLA 2. Documento de consenso sobre el manejo clínico de los trastornos neurocognitivos asociados a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (enero 2013). Grupo de expertos del Grupo de Estudio de Sida (GeSIDA) y de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS).

<p>Alteración cognitiva asintomática (ANI: <i>HIV-associated asymptomatic neurocognitive impairment</i>)</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Alteración de ≥ 2 dominios neurocognitivos^a con ≥ 1 DE debajo de la media^b • La alteración cognitiva no interfiere con las actividades de la vida diaria, incluidas en el trabajo, tareas del hogar y actividades sociales evaluadas a través del propio sujeto o de medidas objetivas estandarizadas • El deterioro cognitivo está presente desde hace al menos un mes • No cumple criterios para diagnosticar demencia o delirio asociados al VIH • No se evidencia otra causa preexistente para la alteración, incluida enfermedad neurológica previa, trastorno psiquiátrico o abuso de consumo de sustancias tóxicas
<p>Trastorno cognitivo leve (MND: <i>HIV-associated mild neurocognitive disorder</i>)</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Similar a ANI, pero con leve-moderada interferencia con las actividades de la vida diaria: incluidas en el trabajo, tareas del hogar y actividades sociales evaluadas a través del propio sujeto o de medidas objetivas estandarizadas • El empeoramiento está presente desde hace al menos un mes • No cumple criterios para diagnosticar demencia o delirio asociados al VIH • No se evidencia otra causa preexistente para la alteración, incluida enfermedad neurológica previa, trastorno psiquiátrico o abuso de consumo de sustancias tóxicas
<p>Demencia asociada a VIH (HAD: <i>HIV-associated dementia</i>)</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Existe un marcado empeoramiento adquirido en el funcionamiento cognitivo con alteración en ≥ 2 dominios neurocognitivos^a con ≥ 2 DE debajo de la media^b • Marcada interferencia con las actividades de la vida diaria incluidas en el trabajo, tareas del hogar y actividades sociales evaluadas a través del propio sujeto o de medidas objetivas estandarizadas • El empeoramiento cognitivo está presente desde hace al menos un mes • No cumple criterios para diagnosticar delirio • No existe otra causa que lo justifique

Categorías clínicas de HAND (HIV-associated neurocognitive disorder).

^aDominios: atención/memoria de trabajo, velocidad del procesamiento de la información, memoria verbal, aprendizaje, fluencia verbal, funciones ejecutivas y función motora. ^bPuntuaciones estandarizadas y ajustadas por edad, sexo y nivel de educación, de acuerdo con la existencia de datos normativos.

HAND. TRATAMIENTO

Se recomienda un enfoque integral que aborde no solo el control del virus, sino también el manejo de las comorbilidades y factores de riesgo asociados con el deterioro cognitivo (Guidance: Clinical Guidelines Program, 2023), así como su neurorehabilitación cognitiva (Weber et al., 2013).

El tratamiento temprano con TAR ayuda a reducir el riesgo de deterioro cognitivo, pero no lo elimina completamente (Heaton et al., 2023). 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).

Asimismo, se investiga activamente sobre nuevas estrategias terapéuticas para abordar el daño neuronal persistente causado por la infección, así como las alteraciones metabólicas y la neuroinflamación crónica asociadas al VIH.

IDEAS CLAVES SOBRE LA SAN: HAND

En deterioro cognitivo asociado HIV, GeSIDA y SAN recomiendan el instrumento BNCS validado en población HIV.

Se recomienda realizar una PL para descartar otras infecciones oportunistas y apoyar el diagnóstico HAND.

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).

Se recomienda un enfoque integral que aborde no solo el control del virus, sino también el manejo de las comorbilidades y factores de riesgo asociados con el deterioro cognitivo.

DETERIORO COGNITIVO EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Alrededor del 30-65% de los pacientes con esclerosis múltiple (EM) experimentan algún grado de deterioro cognitivo a lo largo de su evolución. 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). En general, el deterioro cognitivo tiende a ser más prevalente en la forma progresiva de la EM, pero también puede presentarse en la EM remitente-recurrente, especialmente en estadios avanzados.

El deterioro cognitivo excepcionalmente alcanza grado de demencia afectando a pacientes EM con formas graves, progresivas, y/o con cursos prolongados de enfermedad sobre la quinta o sexta década de la vida (Ruano et al., 2018).

Los dominios más comúnmente afectados incluyen la velocidad de procesamiento de información, memoria, atención compleja y funciones ejecutivas (Chiaravalloti et al., 2008). Más recientemente, también se han identificado problemas en áreas como la cognición social y el juicio moral (Zujovic et al., 2023).

Respecto a las bases biológicas del deterioro cognitivo en la EM se postulan como factores principales (Zujovic et al., 2023): neuroinflamación crónica (activación de células inmunes, como microglía y astrocitos, que liberan citocinas proinflamatorias); desmielinización y daño axonal (lesiones en sustancia blanca y en áreas clave de la sustancia gris como hipocampo y corteza prefrontal); atrofia cerebral (pérdida acelerada de volumen cerebral en áreas relacionadas con la memoria y la atención); disfunción mitocondrial (metabolismo energético deficiente y estrés oxidativo que exacerban la neurodegeneración); alteración de la conectividad sináptica; y alteración en el equilibrio entre factores neuroprotectores y neurodegenerativos.

Diagnóstico

La RMN del paciente con deterioro cognitivo suele mostrar mayor carga lesional en sustancia blanca y en T2, menor volumen cortical y menor transferencia de magnetización global y regional.

En la práctica clínica diaria, se recomienda seleccionar herramientas de valoración basadas en el contexto clínico, con énfasis en pruebas rápidas (Piacentini et al., 2023):

1. **Pruebas estandarizadas y baterías neuropsicológicas:**
 - **Batería Internacional Breve para la Evaluación Cognitiva en Esclerosis Múltiple (BICAMS):**

- Incluye pruebas específicas para evaluar memoria visual, memoria verbal y velocidad de procesamiento.
 - Ventaja: permite realizar evaluaciones rápidas y prácticas, ideal para contextos clínicos. No precisa formación específica y no requiere más de 15 minutos.
2. **Pruebas individuales específicas:**
- ***Symbol Digit Modalities Test (SDMT):***
 - Herramienta clave para medir la velocidad de procesamiento de información.
 - Consiste en asignar números a símbolos específicos según un código, evaluando rapidez y precisión.
 - **Pruebas de aprendizaje verbal y memoria:**
 - *California Verbal Learning Test* o similares, que evalúan la capacidad de retener y recordar listas de palabras tras varias repeticiones.
3. **Evaluaciones de funciones ejecutivas:**
- ***Trail Making Test (TMT):***
 - Evalúa la capacidad de alternar entre diferentes tareas cognitivas, siendo útil para medir la flexibilidad cognitiva.
 - **Pruebas de fluidez verbal:**
 - Evalúan la habilidad de generar palabras bajo diferentes categorías o letras dentro de un tiempo limitado.
4. **Métodos basados en tecnología:**
- Destaca el creciente uso de herramientas digitales, como aplicaciones y software de evaluación cognitiva automatizada.
 - Pueden ofrecer evaluaciones más accesibles y repetibles, monitoreando el progreso del deterioro a lo largo del tiempo.

Tratamiento

Hasta la fecha, ningún ensayo clínico ha presentado como variable principal el deterioro cognitivo por lo que no hay medicamentos diseñados exclusivamente para el deterioro cognitivo en la EM. Se postula que terapias modificadoras de la enfermedad como ocrelizumab, natalizumab y fingolimod, al reducir la inflamación y ralentizar la progresión de la atrofia cerebral, podrían preservar estructuras cerebrales clave involucradas en la cognición, como el hipocampo y otras áreas corticales afectadas.

Respecto a terapias no farmacológicas se recomienda fomentar estilos de vida saludables; programas de rehabilitación cognitiva diseñados para mejorar áreas específicas de la cognición a través de ejercicios estructurados; terapia ocupacional con estrategias para manejar tareas cotidianas afectadas por déficits cognitivos; y psicoterapia para abordar el impacto emocional del deterioro.

IDEAS CLAVE DESDE LA SAN: EM

Debe valorarse el riesgo de deterioro cognitivo desde las fases iniciales de la EM.

Se recomienda como *screening* la batería cognitiva BICAMS.

Se postula que terapias modificadoras de la enfermedad podrían preservar estructuras cerebrales clave involucradas en la cognición, como el hipocampo y otras áreas corticales afectadas.

DETERIORO COGNITIVO Y FÁRMACOS EN ADULTOS MAYORES (Tabla 3)

El deterioro cognitivo secundario a fármacos en adultos mayores es un tema complejo, dado que abarca tanto los efectos directos de los medicamentos sobre el SNC como la interacción entre múltiples fármacos (polifarmacia), la vulnerabilidad fisiológica del envejecimiento y la presencia de enfermedades crónicas. Se relaciona con fármacos de uso habitual en edad avanzadas, con mayor riesgo ante dosis elevadas y tratamientos prolongados.

En edades avanzadas existe mayor sensibilidad a fluctuaciones en neurotransmisores como dopamina y acetilcolina. Las BDZ presentan una acción inhibitoria sobre múltiples funciones cerebrales y pueden inducir efectos paradójicos. Los fármacos anticolinérgicos bloquean la acción de la acetilcolina, un neurotransmisor crucial para la memoria y otras funciones cognitivas. Los estudios sugieren que los efectos anticolinérgicos sobre la cognición son acumulativos, una prolongada exposición a estos fármacos (antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos de primera generación, antimuscarínicos para el control de la vejiga), incluso a dosis bajas, puede aumentar considerablemente el riesgo de deterioro cognitivo en los adultos mayores.

TABLA 3. Fármacos asociados a deterioro cognitivo.

- **Cardiotónicos:** digoxina
- **Antiarrítmicos:** disopiramida, quinidina
- **Hipotensores:** propanolol, metoprolol, atenolol, verapamilo, nifedipino, prazosín
- **Antibióticos:** cefalosporinas, ciprofloxacino, metronidazol
- **Anticolinérgicos:** escopolamina
- **Antihistamínicos**
- **Benzodiazepinas y barbitúricos:** alprazolam, diazepam, lorazepam, fenobarbital
- **Relajantes musculares:** baclofén
- **Antiinflamatorios:** aspirina, ibuprofeno, naproxeno, indometacina
- **Analgésicos narcóticos:** codeína
- **Antidepresivos:** imipramina, desipramina, amitriptilina, fluoxetina
- **Anticonvulsivantes:** carbamacepina, valproico, fenitoína
- **Antimaniacos:** litio
- **Antiparkinsoniano:** levodopa, pergolida, bromocriptina
- **Antieméticos:** metoclopramida
- **Antisecretores:** ranitidina, cimetidina
- **Antineoplásicos:** citarabina, clorambucil
- **Inmunosupresores:** interferón, ciclosporina
- **Corticosteroides:** hidrocortisona y prednisona

Desde grupos nacionales e internacionales de expertos se advierte sobre la necesidad acuciante de evitar, revisar y retirar aquellos medicamentos potencialmente inapropiados en personas mayores (Carga Anticolinérgica, BTA, 2021) (Updated Beers Criteria, American Geriatrics Society, 2023).

Diagnóstico

Las escalas de carga anticolinérgica permiten evaluar el impacto de fármacos con efectos anticolinérgicos. Las de uso más frecuente en práctica clínica y validadas para nuestra población son: *Anticholinergic Cognitive Burden* (ACB) en pacientes institucionalizados y el *Drug Burden Index* en pacientes mayores de la comunidad, que tiene en cuenta la dosis e incluye fármacos anticolinérgicos y sedantes. La escala ACB asigna puntuaciones a los medicamentos en función de su efecto anticolinérgico (1-leve a 3-fuerte). Un puntaje ACB mayor de 2 se asocia con mayor riesgo de deterioro cognitivo y físico.

La *Anticholinergic Burden Calculator* es una herramienta gratuita desarrollada en Andalucía que permite el cálculo de la carga colinérgica de forma simultánea en 9 escalas diferentes y el *Drug Burden Index* (DBI) (Carga Anticolinérgica, BTA, 2021).

IDEAS CLAVES DESDE LA SAN: FÁRMACOS Y DETERIORO COGNITIVO EN ADULTOS MAYORES

El deterioro cognitivo secundario al uso de fármacos es un problema multifacético que requiere un enfoque integral y personalizado. La revisión continua de la medicación, junto con estrategias de desprescripción y uso de alternativas no farmacológicas, puede prevenir o mitigar el impacto de los fármacos en la cognición en adultos mayores.

BIBLIOGRAFÍA

- American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beer Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2023; 71(7): 2052-81.
- Antinoni A, Arendt G, Becker JT, Brew BJ, Byrd DA, Cherner M, et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology.* 2007; 29(18): 789-99.
- Carga anticolinérgica: recomendaciones. *Bol Ter Andal.* 2021; 36(2): 15-23.
- Clifford DB, Ances BM. HIV-associated neurocognitive disorder (HAND). *Lancet Infect Dis.* 2013; 13(11): 976-86.
- Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2008; 7(12): 1139-51.
- GeSIDA y SPNS. Documento de consenso de la secretaría del Plan Nacional sobre el Sida y Grupo de Estudio de Sida, sobre la asistencia en el ámbito sanitario a las mujeres con infección por el VIH; 2020.
- Guidance: Addressing the Needs of Older Patients in HIV Care. *Clinical Guidelines Program;* 2023.
- Heaton RK, Ellis RJ, Tang B, Marra CM, Rubin LH, Clifford DB, et al. Twelve-year neurocognitive decline in HIV is associated

- with comorbidities, not age: a CHARTER study. *Brain*. 2023; 146(3): 1121-31.
- Olivier IA, Cacabelos R, Naidoo V. Pathogenesis of HIV-associated neurocognitive disorder: the role of host genetics. *Int J Mol Sci*. 2018; 19(11): 3594.
 - Piacentini C, Argento O, Nocentini U. Cognitive impairment in multiple sclerosis: “classic” knowledge and recent acquisitions. *Arq Neuropsiquiatr*. 2023; 81(6): 585-96.
 - Ragin AB, Du H, Ochs R, Wu Y, Sammet CL, Shoukry A, et al. Structural brain alterations can be detected early in HIV infection. *Neurology*. 2012; 79(24): 2328-34.
 - Reuter F, Zaaoui W, Crespy L, Faivre A, Rico A, Malikova I, et al. Cognitive impairment at the onset of multiple sclerosis: relationship to lesion location. *Mult Scler*. 2011; 17(6): 755-8.
 - Ruano L, Branco M, Portaccio E, Goretti B, Niccolai C, Patti F, et al. Patients with paediatric-onset multiple sclerosis are at higher risk of cognitive impairment in adulthood: An Italian collaborative study. *Mult Scler*. 2018; 24(9): 1234-42.
 - Weber E, Blacstone K, Woods SP. Cognitive neurorehabilitation of HIV-associated neurocognitive disorders: a qualitative review and call to action. *Neuropsychol Rev*. 2013; 23(1): 81-98.
 - Winston A, Spudich S. Cognitive disorders in people living with HIV. *Lancet HIV*. 2020; 7(7): e504-13.
 - Wu YT, Fratiglioni L, Matthews FE, Lobo A, Breteler MMB, Skoog I, et al. Dementia in western europe: Epidemiological evidence and implications for policy making. *Lancet Neurol*. 2016; 15(1): 116-24.
 - Zujovic V. Cognitive decline in multiple sclerosis: an updated perspective. *MDPI NeuroSci*; 2023.



Natalia García Casares,
José Antonio Reyes Bueno, Lina Carazo Barrios

EPIDEMIOLOGÍA

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 leve de origen vascular hasta las formas más severas (Grau-Olivares & Arboix, 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 et al., 2000). Está establecido que el DCV severo es la segunda causa más frecuente de deterioro cognitivo después de la enfermedad de Alzheimer (EA) y que constituye el 15-20% de todos los deterioros cognitivos. No parecen existir diferencias entre sexos. Los estudios epidemiológicos de DCV 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-Bayarri et al., 2007). Se estima que el 15-30% de pacientes que sufren un ictus desarrollan deterioro cognitivo en los tres meses siguientes, en el denominado deterioro cognitivo post-ictus (Sociedad Andaluza de Neurología, 2019; Gorelick et al., 2011; Iadecola, 2013; O'Brien & Thomas, 2015).

Los factores de riesgo para el desarrollo del DCV son, en gran parte, los mismos que se han descrito para el ictus y las enfermedades cardiovasculares. Entre ellos, la hipertensión (HTA) es el más destacado, pero también diabetes, hiperlipidemia, fibrilación auricular, otras cardiopatías, tabaquismo, obesidad, factores genéticos y falta de actividad física, entre otros.

CLASIFICACIÓN ETIOPATOGÉNICA

La clasificación etiopatogénica clásica del DCV puede atender a diversos mecanismos fisiopatológicos, entre los que se incluyen infartos de gran vaso o de pequeño vaso que derivan en un deterioro cognitivo cortical o subcortical con diferente perfil clínico según la localización (Grau-Olivares & Arboix, 2009; Wahlund et al., 2009; Festa & Lazar, 2009).

- **Deterioro cognitivo multiinfarto de gran vaso o multifarto:** generalmente por aterosclerosis de vasos intra o extracraniales y que son producidos por tromboembolismo local o por hipoperfusión distal, o con embolias cerebrales, generalmente de fuente cardíaca.
- **Deterioro cognitivo subcortical de pequeño vaso:** secundario a múltiples infartos cerebrales lacunares en la sustancia blanca central y estructuras subcorticales, o cambios isquémicos difusos y extensos en la sustancia blanca profunda (leucoencefalopatía).
- **Deterioro cognitivo por infarto estratégico (cortical o subcortical):** producido por infartos en áreas de gran funcionalidad de vaso grande (giro angular, frontobasal, temporoccipital medial, carotídea frontera) o vaso pequeño localizados cognitiva (tálamo, cabeza del caudado, cápsula interna).
- **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) o su forma recesiva (CARASIL), afecta a vasos pequeños cerebrales y se asocia a DCV o DV.
- **Deterioro cognitivo vascular hemodinámico por hipoperfusión:** secundario a una hipoperfusión cerebral generalizada aguda o crónica que provoca una necrosis cortical pseudolaminar, esclerosis hipocámpal y secundariamente un DCV o DV (Chui, 2005) o debido a episodios de hipoperfusión prolongados en el seno de una arteriosclerosis, provocando isquemia o infarto fronterizo 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.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las alteraciones cognitivas son mucho más variables que en la EA, ya que dependen de los territorios afectados que resultan de lesiones vasculares cerebrales isquémicas o hemorrágicas, así como por hipoperfusión cerebral de naturaleza circulatoria. El daño vascular, que conduce al DCV, tiene dos componentes principales condicionantes del déficit cognitivo, como son el tamaño y la localización de las lesiones vasculares que determinarán diversos perfiles neuropsicológicos. Podemos diferenciar dos grandes patrones neuropsicológicos en los pacientes con DCV. Un primer patrón cortical secundario a infartos de grandes territorios arteriales (ACM, ACA, ACP, infartos estratégicos como circunvolución angular y lóbulo temporal inferomesial), que afectan a diversas funciones cognitivas dependiendo de la localización de las lesiones, y un segundo patrón subcortical secundario a infartos de pequeño vaso (Grau-Olivares & Arboix, 2009; Sociedad Andaluza de Neurología, 2019; Wahlund et al., 2009; Festa & Lazar, 2009).

EL PERFIL NEUROPSICOLÓGICO CORTICAL

Infartos estratégicos corticales que se suelen localizar en áreas específicas como la circunvolución angular con alteración del lenguaje (anomia, alexia), apraxia constructiva y síndrome de Gerstmann (agrafia, acalculia, agnosia digital y desorientación izquierda-derecha) en hemisferio dominante y heminegligencia espacial, alteraciones visuconstructivas y déficit mnésico en el hemisferio no dominante. Por otro lado, el infarto estratégico del lóbulo temporal inferomesial se manifiesta con heminegligencia espacial, alteraciones visuconstructivas y déficit mnésico. Los infartos en territorio de la arteria cerebral anterior (ACA) presentan apatía, mutismo inicial que evoluciona a afasia motora transcortical en la izquierda y negligencia motora izquierda y abulia en la derecha. Los infartos de la arteria cerebral media

(ACM) izquierda presentan típicamente trastornos afásicos y en la derecha disprosodia, alteraciones emocionales, del recuerdo verbal y de la memoria de trabajo, amusia, agnosias y apraxia constructiva. Los infartos de la arteria cerebral posterior (ACP) suelen producir trastornos visuales (agnosia visual) y alteraciones visuoespaciales, prosopagnosia y desorientación topográfica en la derecha.

PERFIL NEUROPSICOLÓGICO SUBCORTICAL

La patología isquémica subcortical de pequeño vaso, clásicamente conocida como enfermedad de Binswanger, es la causa más frecuente de DCV. Produce la interrupción de los circuitos frontoestriatales y provoca fundamentalmente déficit en la atención y disfunción ejecutiva. La disfunción ejecutiva implica un enlentecimiento en la velocidad de procesamiento de la información, inflexibilidad mental y dificultad para la planificación secuencial de actividades. La afectación de la memoria, a diferencia de lo que ocurre en la EA, no es protagonista en el cuadro clínico y ni siquiera ha de estar afectada para poder diagnosticar DCV según los criterios diagnósticos empleados. Sin embargo, su afectación es muy frecuente y se caracteriza por la dificultad para recuperar información ya aprendida (memoria de trabajo). Por otro lado, la afectación subcortical produce fundamentalmente un trastorno de la marcha junto con caídas frecuentes, disartria, disfagia, labilidad emotiva (pseudobulbar) e incontinencia (Grau-Olivares & Arboix, 2009; Sociedad Andaluza de Neurología, 2019; Wahlund et al., 2009; Festa & Lazar, 2009).

Los infartos estratégicos subcorticales del caudado se caracterizan por alteraciones atencionales, de memoria, ejecutivas y conductuales y afasia (izquierdo) y heminegligencia (derecho). Cuando se lesiona el tálamo se presenta un síndrome disejecutivo, déficit de memoria episódica, afasia (izquierdo).

EVALUACIÓN Y CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

En el estudio del paciente con sospecha clínica de DCV, el proceso diagnóstico se fundamenta en tres puntos principales. En primer lugar, la anamnesis y la exploración neurológica. En segundo lugar, es preciso realizar una evaluación neuropsicológica

gica, con el fin de definir un perfil sindrómico y topográfico de las alteraciones cognitivas. Por último, las pruebas de neuroimagen demostrarán la existencia de lesiones vasculares compatibles con el diagnóstico, además de descartar otras posibles causas del deterioro.

Desde 1975, la escala de isquemia de Hachinski clásicamente proporciona un método diagnóstico para diferenciar la DV de la EA o la coexistencia de ambas entidades. En la última década, se han desarrollado nuevos criterios diagnósticos para ampliar el concepto de DCV, que incorporan criterios de neuroimagen, y que incluyen guías para determinar si el daño vascular se relaciona casualmente con deterioro cognitivo. Los criterios clásicos son los del *Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders*, fourth edition (DSM-IV) (American Psychiatric Association, 1995), los de la *International Classification of Disease*, tenth edition (ICD 10) (World Health Organization, 1993), los de la *State of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers* (ADDT) (Chui et al., 1992), los del *National Institute of Neurological Disorders and Stroke Association Internationale pour la Recherche et L'Enseignement en Neurosciences* (NINDS-AIREN) (Roman et al., 1993) y *Vascular Behavioral and Cognitive Disorders* (VASCOG). Los criterios más recientes de la *American Heart Association and American Stroke Association* (AHA-ASA) y los del DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013), se establecen, además de las categorías de DV probable y posible, las de DCLV probable y posible.

Desde el punto de vista del diagnóstico, clásicamente los pacientes con factores de riesgo y lesiones vasculares cerebrales se han relacionado íntimamente con el DCV más que a otros tipos de deterioro cognitivo, sin embargo, esta causalidad exclusiva de los factores de riesgo vascular derivada de los infartos que se pueden comprobar con neuroimagen a la presencia de un DCV actualmente es controvertida. En un extremo nos encontramos el paciente con factores de riesgo y lesiones vasculares cerebrales propio de un DCV y en el otro extremo pacientes que también presentan factores de riesgo vascular, pero desarrollan una EA con el sello anatomopatológico de ésta que son las placas de amiloide y los ovillos neurofibrilares y sin lesiones vasculares cerebrales. Sin embargo, con muchísima

frecuencia la DCV coexiste con la enfermedad de Alzheimer (EA), enmarcando el paciente correspondiente a las clásicamente denominadas *demencias mixtas*, que ya dejan obsoleto el término en los nuevos criterios diagnósticos para hablar ahora de *EA con presencia de patología vascular*. Se abren por tanto nuevas hipótesis que modificarían la clasificación clásica del deterioro cognitivo y que incita a pensar que podríamos estar ante un escenario sobre la misma enfermedad.

TRATAMIENTO

En el momento actual, no existe un tratamiento estandarizado para el DCV ni para la DV. Desde el punto de vista preventivo, se tiende a extrapolar de los estudios en prevención primaria y secundaria en la isquemia cardiaca y el infarto cerebral. Así, la evidencia científica sugiere, cada vez con más fuerza, que las medidas preventivas y modificación de los estilos de vida (ejercicio físico, dieta mediterránea) así como el control farmacológico de los factores de riesgo cardiovascular (HTA, dislipemia, diabetes...) pueden disminuir el DCV y la DV (Festa & Lazar, 2009). Por otro lado, el tratamiento del deterioro cognitivo con el empleo de inhibidores de acetilcolinesterasa (IACE) y el tratamiento para las alteraciones conductuales, en general no difiere del propuesto para el DCV y EA que será abordado en otro capítulo en profundidad.

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).
- El perfil neuropsicológico es variable y depende de los territorios afectados que resultan de lesiones vasculares cerebrales corticales y subcorticales. Predomina la alteración disejecutiva, el trastorno de la marcha y la apatía.
- Es importante la evaluación neuropsicológica exhaustiva por dominios cognitivos y la neuroimagen que manifieste la patología vascular.
- Los criterios diagnósticos recientes de la AHA-ASA y DSM-5 establecen categorías de DCLV probable y posible.

- Actualmente el término “demencia mixta” es obsoleto siendo más aceptado el de “EA con patología vascular”.

BIBLIOGRAFÍA

- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. American Psychiatric Publishing; 1994.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013.
- Bermejo-Pareja F, Benito-León J, Vega S Medrano, MJ, Román GC. Incidence and subtypes of dementia in three elderly populations of central Spain. *J Neurol Sci.* 2008; 264(1-2): 63-72.
- Chui H. Neuropathology lessons in vascular dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2005; 19(1): 45-52.
- Chui HC, Victoroff JI, Margolin D, Jagust W, Shankle R, Katzman R. Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the State of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers. *Neurology.* 1992; 42(3): 473-80.
- Festa JR, Lazar RM. *Neurovascular neuropsychology.* Springer; 2009.
- Gascón-Bayarri J, Reñé R, Del Barrio JL, de Pedro Cuesta J, Ramón JM, Manubens JM, et al. Prevalence of dementia subtypes in El Prat de Llobregat, Catalonia, Spain: The PRATICON study. *Neuroepidemiology.* 2007; 28(4): 224-34.
- Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, Decarli C, Greenberg SM, Iadecola C, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2011; 42(9): 2672-713.
- Grau-Olivares M, Arboix A. *Deterioro cognitivo de tipo vascular.* Madrid: Ergon; 2009.
- Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia. *Neuron.* 2013; 80(4): 844-66.
- O'Brien JT, Thomas A. Vascular dementia. *Lancet.* 2015; 386(10004): 1698-706.
- Rockwood K, Wentzel C, Hachinski V, Hogan DB, MacKnight C, McDowell I. Prevalence and outcomes of vascular cognitive impairment. *Neurology.* 2000; 54(2): 447-51.
- Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, et al. Vascular dementia: Diagnostic criteria for

research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*. 1993; 43(2): 250-60.

- Sociedad Andaluza de Neurología. Recomendaciones para el manejo del deterioro cognitivo; 2019.
- Wahlund LO, Erkinjuntti T, Gauthier S. Vascular cognitive impairment in clinical practice. Cambridge University Press; 2009.
- World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: Diagnostic criteria for research. World Health Organization; 1993.



María Bernal Sánchez-Arjona,
Marta Marín Cabañas

INTRODUCCIÓN

La hidrocefalia crónica del adulto (HCA) o hidrocefalia a presión normal es una causa de demencia reversible en nuestro medio y está infradiagnosticada. Tiene una prevalencia del 0,5-1,5% en mayores de 60 años y aumenta con la edad, siendo de un 6% en mayores de 80 años (Jaraj et al., 2014). La edad de inicio es alrededor de 70 años afectando por igual a ambos sexos. Se caracteriza por la tríada clínica alteración de la marcha, incontinencia de esfínteres y deterioro cognitivo progresivo, asociado a una dilatación del sistema ventricular. El tratamiento habitual consiste en la colocación de un sistema de derivación de líquido cefalorraquídeo (LCR) o shunt. Cuando el diagnóstico es correcto el cuadro clínico mejora de forma parcial o total, sin embargo hay un porcentaje de pacientes muy variable según las distintas series que no mejoran. Esta variabilidad puede ser debida a la inclusión de pacientes con hidrocefalias de diversas etiologías, la coexistencia con otras demencias como la enfermedad de Alzheimer, demencia vascular o parkinsonismos de tipo degenerativo, o bien el uso de distintos tipos de válvulas o dispositivos (Williams et al., 2016; Relkin et al., 2005). Por ello, dadas las características de estos pacientes (edad avanzada, factores de riesgo, comorbilidades) y el riesgo implícito del tratamiento quirúrgico, es importante hacer un diagnóstico adecuado del síndrome e identificar a los pacientes que se beneficiarían mejor de un tratamiento quirúrgico. Una adecuada evaluación clínica de estos pacientes, así como un enfoque multidisciplinar con Radiología y Neurocirugía, siguiendo un protocolo de abordaje que incluye exploraciones y técnicas invasivas predictoras de respuesta al shunt

(Benejam et al., 2008) son necesarios en esta patología que nos ocupa. El objetivo de esta guía es ponernos al día de este síndrome y familiarizarnos con los protocolos habitualmente utilizados transmitiendo nuestra práctica clínica en la Unidad de Memoria.

FISIOPATOLOGÍA

Se desconoce la causa de este síndrome, si bien se postulan diversos mecanismos como efecto masa directo por la presión, comprimiendo tracto piramidal, circuitos corticosubcorticales frontoestriatales y frontoreticulares; disminución de la reabsorción del LCR; disminución del flujo periventricular; disminución del aclaramiento glinfático. Se han involucrado factores genéticos al describirse familias con HCA familiar (Relkin et al. 2005).

EVALUACIÓN CLÍNICA

LA HCA es un diagnóstico clínico que se basa en una anamnesis, exploración neurológica y una prueba de neuroimagen TAC o RM. La presentación típica es un paciente mayor con trastorno de la marcha simétrico, de inicio insidioso de meses de evolución, que puede tener o no leve alteración cognitiva con o sin afectación de esfínteres, síntomas que aparecen más tardíamente. En la anamnesis hay que interrogar por otras causas de hidrocefalia secundaria, como cirugías intracraneales, hemorragias o procesos infecciosos del SNC.

La **alteración de la marcha** es el síntoma que aparece con mayor frecuencia (95% de los casos), así como el más precoz y el que mejor responde al tratamiento quirúrgico. Se caracteriza por la aparición de enlentecimiento con pasos cortos, a veces festinación, dificultad para iniciarla, así como dificultad para realizar el tándem y los giros. Es simétrico. Pueden tener caídas, retropulsión y antero pulsión. Posteriormente, si no se trata, pueden comenzar a ampliar la base de sustentación o presentar dificultad para la estabilidad del tronco, precisando silla de ruedas. Es difícil diferenciarla de otros parkinsonismos simétricos como la enfermedad por cuerpos de Lewy, o parkinsonismo vascular. Los hallazgos en la exploración de asimetría, espasticidad o piramidalismo deben hacernos sospechar

otra patología. El diagnóstico diferencial incluiría además de la enfermedad de Parkinson y otros parkinsonismos degenerativos, parkinsonismo iatrogénico por fármacos bloqueantes dopaminérgicos; enfermedad de Binswanger y parkinsonismo vascular; espondilosis cervical, artropatías y/o estenosis de canal lumbar; neuropatías periféricas; disfunción vestibular, entre otros.

La **alteración cognitiva** es de tipo subcortical con afectación de la atención y memoria de trabajo, así como las funciones ejecutivas, estando respetadas la memoria episódica, funciones visuoespaciales, lenguaje y praxias. Los pacientes tienen dificultades para tomar su medicación adecuadamente, o para manejar sus finanzas. Los fallos de memoria que refieren mejoran con la pista, pues el reconocimiento está intacto. Los tests cognitivos más empleados son el *Minimal State Examination* (MMSE) o bien la escala de evaluación cognitiva de Montreal (MoCA).

La apatía y/o síntomas depresivos como síntomas conductuales suelen estar presentes, no así la agresividad, ideas delirantes o alucinaciones, que apoyarían más un trastorno degenerativo tipo enfermedad de Alzheimer (EA). A veces puede existir patología degenerativa concomitante, en estos casos la respuesta al drenaje ventriculoperitoneal será menor.

La **afectación de esfínteres** es el síntoma menos frecuente, suele ser más tardío y se manifiesta como urgencia y frecuencia- más común- o rara vez con incontinencia urinaria y/o fecal que precisa pañales. Sin embargo, a veces la clínica urinaria puede deberse a un síndrome prostático o bien pacientes diabéticos con síndrome de urgencia incontinencia por detrusor hipoactivo, u otras patologías.

Habitualmente se utilizan escalas para medir el grado de afectación de los pacientes y qué síntomas tienen de la tríada característica. A su vez permiten hacer un seguimiento tras el tratamiento. La más empleada en nuestro medio es la NPH (Tabla 1).

Por otro lado, pacientes asintomáticos son remitidos por hallazgo de ventriculomegalia en TAC, sin clínica. Estos pacientes no reúnen criterios de HCA, pero sí pueden estar en riesgo de desarrollar los síntomas con el tiempo, de ahí la necesidad de evaluarlos en consulta periódicamente.

TABLA 1. Escala de hidrocefalia de presión normal (NPH) para la valoración de la tríada clínica.

Componentes de la escala	Puntuación
Marcha	
Deambulaci3n imposible	1
Puede caminar con ayuda	2
Intestabilidad. Caídas	3
Marcha anormal pero estable	4
Marcha normal	5
Funciones cognitivas	
Estado vegetativo	1
Demencia grave	2
Problemas de memoria y cambio de carácter	3
Problemas de memoria	4
La familia o el paciente no manifiestan problemas cognitivos	5
Control de esfínteres	
Incontinencia urinaria y fecal	1
Incontinencia urinaria continua	2
Incontinencia urinaria esporádica	3
Urgencia urinaria	4
Control normal de esfínteres	5

PRUEBAS DE NEUROIMAGEN

La TAC es una de las pruebas de neuroimagen más ampliamente utilizadas. La ventriculomegalia en esta técnica puede ser evaluada mediante el índice de Evans, siendo este $>0,31$ sugestivo de HCA. Dicho índice es el cociente entre el tamaño máximo entre las astas frontales, dividido por el diámetro máximo entre ambas tablas internas, en un corte axial a la altura de los caudados y del tercer ventrículo. La dilataci3n ventricular de la HCA es sobre todo a expensas de los ventrículos laterales, más concretamente de las astas frontales, y del tercer ventrículo. El cuarto ventrículo puede o no estar dilatado. El principal diagnóstico diferencial es con aquellas entidades que producen dilataci3n ventricular ex vacuo, es decir, motivada por la atrofia cerebral. La presencia de atrofia cortical generalizada y/o la dilataci3n de las cisuras perihipocámpicas apoyan más el diagnóstico de una EA (Benejam et al., 2008). Un hallazgo que se observa con frecuencia son los cambios de densidad/señal en la sustancia

blanca periventricular como consecuencia de la exudación de líquido o isquemia de la zona; las lesiones en sustancia blanca de tipo vascular no empeoran el pronóstico al shunt.

La resonancia magnética cerebral (RMN) nos permite complementar el estudio radiológico. Se han descrito determinados signos que filian con una mayor probabilidad el diagnóstico de HCA:

- Edema trans-ependimario o edema intersticial periventricular en secuencia FLAIR.
- Una desproporción de los espacios subaracnoideos de la cisura silviana (dilatados) y los presentes en la convexidad alta (colapsados), en dos cortes coronales consecutivos de RMN (patrón DESH: *disproportionately enlarged subarachnoid-space hydrocephalus*). Este signo se ha correlacionado de forma favorable con la respuesta al shunt en estos pacientes (Nakajima et al., 2008).
- El ángulo calloso $< 90^\circ$ en el corte coronal así como el vacío de señal en secuencias FLAIR en acueducto de Silvio por hiperaflujo, se han descrito como signos sugestivos de HCA si bien su valor pronóstico en la respuesta al shunt está más discutido

Recientemente se ha publicado la *Idiopathic NPH (normal pressure hydrocephalus) Radscale Score* que combina la presentación de estos signos radiológicos para poder diagnosticar mejor una probable HCA, de modo que una puntuación superior a 4, predice una mejor respuesta a la derivación ventriculoperitoneal (Kockum et al.; 2020) (Figura 1).

TÉCNICAS DIAGNOSTICAS PREDICTIVAS DE RESPUESTA AL SHUNT

Dado que la respuesta al tratamiento quirúrgico mediante shunt no es uniforme en todos los pacientes, existen pruebas para seleccionar al paciente que más se beneficiaría (Marmarou et al., 2005). A continuación las detallamos:

- **Tap test:** consiste en la realización de una punción lumbar y extracción de 30-40 cc de LCR. Se explora la marcha previamente y después de la misma. Esta técnica tiene una baja sensibilidad (37-75%) con gran número de falsos negativos, en cambio si tiene una alta especificidad (75-90%) con

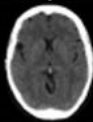
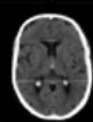
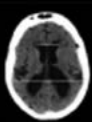
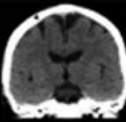
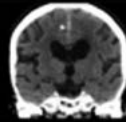
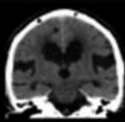
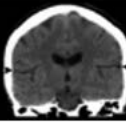
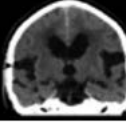
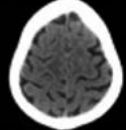
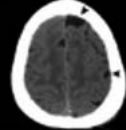
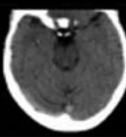
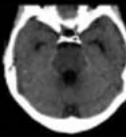
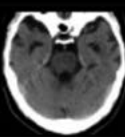
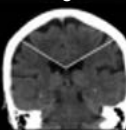
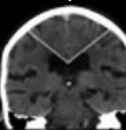
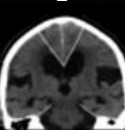
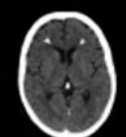
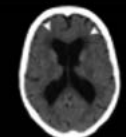
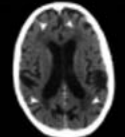
Índice de Evans 0= $\leq 0,25$ 1= $> 0,25-0,3$ 2= $> 0,3$	0 	1 	2 
Colapso de surcos 0= normal 1= cisura parafalcina 2= vértex	0 	1 	2 
Cisuras de Silvio 0= normales 1= agrandadas	0 	1 	
Surcos focales agrandados 0= ausentes 1= presentes	0 	1 	
Astas temporales 0= < 4 mm 1= 4-6 mm 2= ≥ 6 mm	0 	1 	2 
Ángulo calloso 0= $\geq 90^\circ$ 1= $90^\circ \rightarrow 60^\circ$ 2= $\leq 60^\circ$	0 	1 	2 
Hipodensidades periventriculares 0= ausentes 1= penachos frontales 2= áreas confluentes	0 	1 	2 

FIGURA 1. Idiopathic normal pressure hydrocephalus radscale score.

un valor predictivo positivo de respuesta al shunt del 95% (Halperin et al., 2015). Tiene además la ventaja que permite

analizar el LCR, para descartar otras patologías así como la determinación de proteínas indicativas de neurodegeneración como la *Beta-amiloide*, *Tau Total* y *Tau fosforilada*. Para medir la respuesta se aplica el “test de la marcha” consistente en medir los pasos y tiempo en segundos que tarda en recorrer 10 metros el paciente, antes y después de la punción en las primeras dos horas. Hay pacientes que mejoran en los días posteriores. Un 10% de mejoría en el tiempo o número de pasos, o bien un 20% de mejora en alguno de los dos, se considera respuesta positiva. Otro test empleado es el “Timed up and Go” (TUG), que mide el tiempo en segundos en el que el paciente debe levantarse, andar tres metros hacia delante, dar media vuelta hacia la silla y volver a sentarse. Una mejora en 3,5 segundos respecto al realizado previo a la punción se considera positivo para predecir repuesta al shunt.

- **Test de Katzman** (test de infusión): este es más sensible pero menos específico. Se basan en el cálculo del coeficiente de resistencia a la reabsorción del LCR (*resistance to outflow R-out*). La medición del R-out se puede hacer de varias formas, una de las más usadas es el test de infusión continua, que consiste en introducir mediante punción lumbar unos 50 ml de suero fisiológico durante 30 minutos (1,65 ml/min), lo que produciría un incremento inicial de la presión intracraneal (PIC) con una posterior fase de meseta. Otro método para el cálculo del R-out es el test del bolus, que consiste en infundir a través de una punción lumbar 4 ml de suero salino a una velocidad de 1 ml por segundo. Valores de R-out elevados predicen mejores resultados de la cirugía, aunque no existe acuerdo entre los diferentes autores en los puntos de corte, siendo valores inferiores a 10 negativos (Nakajima et al., 2021).
- **Drenaje lumbar externo:** mayor sensibilidad que la punción lumbar pero precisa ingreso y tiene riesgo de infección por lo que es la prueba menos utilizada.
- **Registro de monitorización intracraneal:** es el test más sensible y específico, aunque más invasivo y precisa ingreso hospitalario. Consiste en la implantación temporal de un sensor intracerebral en el quirófano, conectando posterior-

mente al paciente a un sistema de registro para observar el comportamiento de la PIC durante 48 a 72 horas. En estos pacientes, se observan las llamadas ondas B que son elevaciones de la PIC de escasa duración (2-3 minutos), de predominio en la fase de sueño REM. Se analiza el registro en base a: 1) presencia de ondas B de alta amplitud (> 10 mmHg respecto a línea de base) durante $> 20\%$ del registro nocturno; 2) amplitud de onda de > 4 mmHg durante $> 70\%$ del registro nocturno, > 5 mmHg durante $> 40\%$ del registro o > 6 mmHg durante $> 20\%$ del registro; y 3) relación presión-amplitud (RAP-Index) > 0 . Se realiza en los casos de alta sospecha de HCA donde las pruebas anteriores han sido negativas (Eide, 2018).

PROTOCOLO DE ACTUACIÓN

En nuestro centro los pacientes son derivados por sospecha clínica a la consulta de Memoria. Se realiza una anamnesis, examen físico y neurológico que permitan descartar otros diagnósticos de sospecha. Se realiza además una batería específica para HCA adecuada al corto tiempo de consultas que incluye: MMSE, test de la marcha (tiempo en segundos y número de pasos para caminar 10 metros en línea recta) y TUG (*test timed up and go*); escala modificada de Rankin y escala NPH.

Se evalúan los signos radiológicos característicos en TAC craneal y se complementa con una RM craneal. Estos son el índice de Evans; patrón DESH, sugestivo de bloqueo subaracnoideo suprasilviano, consistente en dilatación de cisuras de Silvio y estrechamiento de surcos en convexidad alta y en espacios subaracnoideos mediales parasagitales; disminución del ángulo calloso ($< 90^\circ$) y dilatación focal elíptica de surcos corticales aislados. También se evalúan signos concomitantes de patología cerebrovascular (leucoaraisis, infartos cerebrales, microsangrados) y de atrofia cortical.

Si los datos clínicos y radiológicos orientan a una posible HCA, se le propone punción lumbar diagnóstica (tap test). Si por el contrario hay datos discordantes y se baraja un origen degenerativo o copatología se plantea realización de DAT-scan en el caso de sospecha de sinucleopatía, o parkinsonismos atípicos tipo parálisis supranuclear progresiva, o bien RM columna

cervical o lumbar si se sospecha una mielopatía cervical o una estenosis de canal, respectivamente. Esto es, continuamos el estudio etiológico pues puede tratarse de una imagen de atrofia exvacuo o bien que la HCA concorra con otra enfermedad y la respuesta a la cirugía no va a ser la esperada.

Una vez que el paciente es referido para el tap test, en este procedimiento se extraen unos 30-40 cc de LCR y se reexplora al paciente en las dos horas siguientes, anotándose la mejoría o no, en número de pasos y segundos ($> 10\%$) en el test de la marcha y TUG ($> 3,5$ sg). Además se le llama en una semana para aclarar si ha habido alguna mejoría en los días siguientes en la marcha y/o esfínteres. Si la respuesta es positiva el paciente es derivado a Neurocirugía para colocación de drenaje ventriculoperitoneal. Sin embargo, si no hay mejoría pero el diagnóstico de sospecha sigue siendo una HCA probable se derivará para realización de test de infusión. Aquellos pacientes con R-out > 12 , son propuestos para válvula de derivación. En los casos que la R-out es dudoso entre 10-12 pero hay una alta sospecha de HCA se propone colocación de sensor de PIC para monitorización. En caso de valores inferiores de R-out no procedería la indicación de válvula. Por tanto la positividad de una sola de estas tres pruebas predictivas indicaría colocación de válvula (Figura 2).

En el procedimiento de la punción lumbar analizamos el LCR mediante bioquímica, y biomarcadores de enfermedad de Alzheimer. En la HCA, suelen estar disminuidos los tres marcadores, la *beta-amiloide*, por secuestro a nivel central, y las *Tau Total* y *Tau fosforilada*, al no tratarse de patología degenerativa (Miyajimaa et al., 2013). Si por el contrario hay sospecha de otras patologías se complementarían con estudios de microbiología/serología, citología y citometría, y/o BOC.

TRATAMIENTO

El tratamiento de elección sería una válvula de derivación ventriculoperitoneal. No se establecen recomendaciones claras en torno al tipo de válvula a implantar. No existe evidencia científica si los dispositivos Siphoguard, o antigravitatorios son mejores o no que las válvulas sin antisifón y dispositivos gravitacionales. Si bien, los primeros reducen la incidencia de

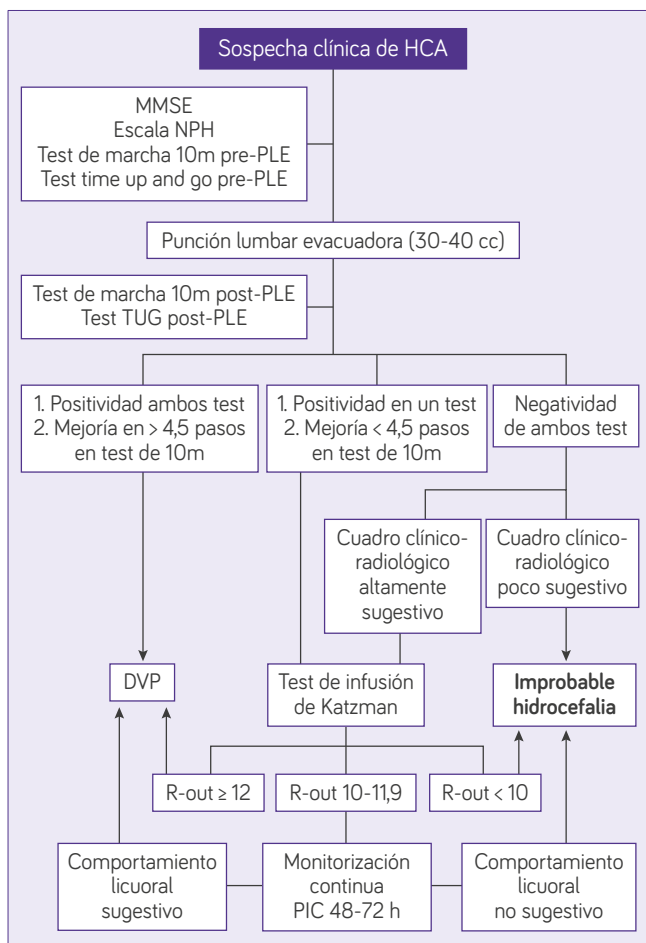


FIGURA 3. Algoritmo diagnóstico de HCA.

higromas subdurales, los segundos evitan el hiperdrenaje valvular (Farahmand et al., 2016).

Las tasas de complicaciones de la cirugía son variables según los distintos centros. Las más frecuentes serían: hemorragia cerebral aguda, hematoma subdural, higroma subdurales con o sin componente hemorrágico, crisis epilépticas, infección del shunt, malfuncionamiento de este, cefalea, tinnitus, hipocusia, paresias de pares oculo motores.

Es necesario un seguimiento de estos pacientes cada tres, seis meses y posteriormente anual, pues la respuesta al shunt es variable, siendo más llamativa en el primer año para el trastorno de la marcha y esfínteres, y más tardía para la alteración cognitiva. Entre un 20-27% de los casos no mostrarán mejoría clínica tras la implantación del shunt. Además, está descrito en la literatura que la evolución de la HCA termina provocando el empeoramiento del paciente varios años después de la implantación del shunt. Este empeoramiento secundario se cree debido a una necesidad de manejo de presiones progresivamente inferiores por parte del paciente, mejorando hasta en un 30% de los casos con el descenso de la presión de apertura valvular. A veces es necesario reprogramar la válvula o existe un malfuncionamiento del catéter. Por último la existencia de cuadros mixtos de patología degenerativa-HCA puede explicar con el tiempo el fallo del shunt (Carswell, 2023).

CONCLUSIÓN

La HCA constituye una entidad compleja, cuyo proceso diagnóstico y terapéutico debe implicar necesariamente al neurólogo. Un enfoque multidisciplinar a la hora de seleccionar a los pacientes que se beneficiarán mejor del tratamiento quirúrgico y un seguimiento longitudinal posterior de estos pacientes es fundamental para una atención adecuada de este síndrome.

RECOMENDACIONES

- El diagnóstico de HCA se basa en la tríada clásica: alteraciones de la marcha, deterioro cognitivo e incontinencia urinaria, asociado a una dilatación del sistema ventricular. De ellos, los dos primeros son los más frecuentes y precoces.
- La TAC y/o RM permiten el diagnóstico mediante signos radiológicos específicos: índice de EVANS $> 0,31$, ángulo calloso septal < 90 , patrón DESH, presencia de edema transependimario, vacío de señal en acueducto de Silvio y ausencia de atrofia cortical.
- El tap test confirma el diagnóstico y predice respuesta positiva al tratamiento quirúrgico pero tiene una baja sensibilidad, siendo necesarios ante dudas diagnósticas estudios

invasivos de la dinámica del LCR como el test de Kazman o la monitorización de la PIC.

- El tratamiento de elección son las técnicas de derivación de LCR.
- El abordaje multidisciplinar de esta patología es necesario para seleccionar los pacientes idóneos y poder tratar así un deterioro reversible.

BIBLIOGRAFÍA

- Benejam B, Poca MA, Junqué C, Solana E, Sahuquillo J. Alteraciones cognitivas en pacientes con hidrocefalia crónica del adulto (normotensiva). Propuesta de un protocolo para su evaluación clínica. *Neurocirugia (Astur)*. 2008; 19(4): 309-21.
- Carswell C. Idiopathic normal pressure hydrocephalus: historical context and a contemporary guide. *Pract Neurol*. 2023; 23(1): 15-22.
- Eide PK. The pathophysiology of chronic noncommunicating hydrocephalus: lessons from continuous intracranial pressure monitoring and ventricular infusion testing. *J Neurosurg*. 2018; 129(1): 220-33.
- Farahmand D, Sæhle T, Eide PK, Tisell M, Hellström P, Wikkelsö C. A double-blind randomized trial on the clinical effect of different shunt valve settings in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Neurosurg*. 2016; 124(2): 359-67.
- Halperin JJ, Kurlan R, Schwalb JM, Cusimano MD, Gronseth F, Gloss D. Practise guideline: Idiopathic normal pressure hydrocephalus: Response to shunting and predictors of response. Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2015; 85(23): 2063-71.
- Jaraj D, Rabiei K, Marlow T, Jensen C, Skoog I, Wikkelsø C. Prevalence of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurology*. 2014; 82(16): 1449-54.
- Kockum K, Virhammar J, Riklund K, Söderström L, Larsson EM, Laurell K. Diagnostic accuracy of the iNPH Radscale in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *PLoS One*. 2020; 15(4): e0232275.
- Marmarou A, Bergsneider M, Klinge P, Relkin N, Black PM. The value of supplemental prognostic tests for the preoperative assessment of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*. 2005; 57(3 Suppl): S17-28.

- Miyajima M, Nakajima M, Ogino I, Miyata H, Motoi Y, Arai H. Soluble amyloid precursor protein α in the cerebrospinal fluid as a diagnostic and prognostic biomarker for idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Eur J Neurol*. 2013; 20(2): 236-42.
- Nakajima M, Yamada S, Miyajima M, Ishii K, Kuriyama N, Kazui H, et al. Guidelines for management of idiopathic normal pressure hydrocephalus (third edition): endorsed by the Japanese Society of normal pressure hydrocephalus. *Neurol Med Chir*. 2021; 61(2): 63-97.
- Relkin N, Marmarou A, Klinge P, Bergsneider M, Black PM. Diagnosing idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*. 2005; 57(3 Suppl): S4-16.
- Williams MA, Malm J. Diagnosis and treatment of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Continuum*. 2016; 22(2): 579-99.



Mariam Nadia Afkir Ortega,
Vicente Serrano Castro

INTRODUCCIÓN

Las demencias rápidamente progresivas (DRP) representan un grupo de trastornos neurodegenerativos caracterizados por una rápida disminución de las capacidades cognitivas y funcionales. El concepto de DRP no ha sido formalmente definido, el criterio temporal más aceptado es de **1-2 años** desde el primer síntoma hasta la instauración de la demencia (en la mayoría de casos ocurre en **semanas o meses**) (Ballesta-Martínez et al., 2022). Las causas más frecuentes son neurodegenerativas (36-47%), cuyo ejemplo paradigmático son las prionopatías (13-30%), pero existe un grupo tratable y potencialmente reversible que supone un porcentaje importante (17-27%), en el que se incluyen causas disímunes e infecciosas.

Los neurólogos generalmente estamos familiarizados con los diagnósticos diferenciales de las demencias neurodegenerativas de progresión lenta, pero el diagnóstico de DRP implica un enfoque diagnóstico diferente. Este capítulo tiene como objetivo proporcionar una visión general de la literatura actual, incluyendo su presentación clínica, criterios diagnósticos, fisiopatología y enfoques de manejo práctico (Kopstein & Mohlman, 2023).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Las características clínicas de las DRP pueden variar dependiendo de la causa subyacente específica, pero hay algunas características comunes entre estos trastornos (Geschwind, 2015). Se incluyen:

- **Deterioro cognitivo:** disminución progresiva de la función cognitiva, que afecta a la memoria, la atención, el lenguaje, habilidades visoespaciales y funciones ejecutivas. La dis-

minución suele ser más pronunciada y rápida que la que se observa en otras formas de demencia.

- **Síntomas conductuales y psiquiátricos:** los pacientes con DRP a menudo muestran cambios en el comportamiento y la personalidad. Estos pueden incluir agitación, irritabilidad, cambios de humor, apatía, abstinencia social y desinhibición. También pueden aparecer síntomas psicóticos, como alucinaciones y delirios.
- **Síntomas motores:** algunos DRP están asociados con síntomas motores como mioclonías, parkinsonismo (rigidez, temblor y bradicinesia) y trastornos de la marcha.
- **Otros signos neurológicos:** dependiendo de la causa subyacente, los DRP pueden presentar signos neurológicos específicos. Por ejemplo, ciertas formas de DRP pueden mostrar signos de disfunción cerebelosa, signos piramidales o extrapiramidales. Pueden aparecer síntomas disautonómicos, en ocasiones, obligan a monitorizar al paciente incluso en una unidad de cuidados intensivos (pueden ser sugestivos de origen disimmune).
- **Progresión rápida de la enfermedad:** como su nombre indica, una de las características definitorias de los DRP es la rápida disminución de las capacidades cognitivas y funcionales. Esta rápida progresión distingue a los DRP de otras demencias y es un factor crucial en la evaluación diagnóstica.

CAUSAS

Las principales causas de DRP se resumen en la [Tabla 1](#).

En la mayoría de pacientes con DRP, las enfermedades priónicas son el diagnóstico neuropatológico más frecuente (67%), seguidas de las patologías neurodegenerativas no priónicas (17%), en su mayoría EA y demencia con cuerpos de Lewy, y de las enfermedades no neurodegenerativas (16%), habitualmente de causa autoinmune, metabólica, infecciosa o tumoral (Geschwind, 2016; Grau-Rivera et al., 2015).

ENFOQUE PRÁCTICO

En la práctica clínica, cuando nos enfrentamos a un paciente con una DRP, lo primero que debemos descartar es un cuadro

TABLA 1. Diagnóstico diferencial de DRP según etiología.

Neurodegenerativas
<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedades priónicas • Enfermedad de Alzheimer • Demencia con cuerpos de Lewy • Degeneración lobular frontotemporal (degeneración corticobasal) • Gliosis subcortical progresiva • Parálisis supranuclear progresiva
Tóxicos-metabólicas
<ul style="list-style-type: none"> • Alteraciones hidroelectrolíticas (sodio, potasio, magnesio, fósforo, calcio) • Alteraciones endocrinas (tiroides, paratiroides, adrenal) • Déficits vitamínicos (B1, B3, B12, ácido fólico) • Encefalopatía urémica o hepática • Hiper o hipoglucemia • Hipoxia o hipercapnia • Porfiria • Intoxicación por metales pesados (bismuto, litio, mercurio, manganeso) • Enfermedades mitocondriales • Drogas de abuso (alcohol, cocaína, <i>methylenedioxymethamphetamine</i>, otros)
Infecciosas
<ul style="list-style-type: none"> • Encefalitis víricas • Demencia asociada al VIH • Leucoencefalopatía multifocal progresiva • Infecciones fúngicas • Infecciones por amebas • Infecciones por espiroquetas • Infecciones por micobacterias • Enfermedad de Lyme • Panencefalitis esclerosante subaguda • Infecciones sistémicas en pacientes de edad avanzada o deterioro cognitivo previo
Vasculares
<ul style="list-style-type: none"> • Demencia multiinfarto • Infarto talámico o calloso • Angiopatía amiloide cerebral • Fístula dural arteriovenosa • Trombosis venosa • Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) • Hematoma subdural

.../...

TABLA 1 (Cont.). Diagnóstico diferencial de DRP según etiología.

Autoinmunes
<ul style="list-style-type: none"> • Encefalitis autoinmunes (Ac antineuropilo o paraneoplásicos) • Lupus sistémico • Encefalopatía de Hashimoto • Vasculitis primaria del SNC • Otras vasculitis con afectación del SNC • Encefalomielitis aguda diseminada • Sarcoidosis
Neoplasias
<ul style="list-style-type: none"> • Metástasis • Linfoma primario del SNC • Linfoma intravascular • Linfomatosis granulomatosa • Linfomatosis cerebri • Gliomatosis cerebri • Carcinomatosis meníngea
Iatrogénicas
<ul style="list-style-type: none"> • Fármacos: litio, metotrexato, esteroides, anticolinérgicos, otros
Otras
<ul style="list-style-type: none"> • Estado epiléptico no convulsivo • Hidrocefalia crónica del adulto

confusional agudo secundario a enfermedad o infección sistémica (sobre todo en personas de edad avanzada y/o deterioro cognitivo previo), posteriormente, debemos identificar las causas potencialmente tratables y curables, como enfermedades autoinmunes, infecciosas o metabólicas. Finalmente, nos centraremos en diagnosticar una enfermedad degenerativa de curso atípico o una enfermedad priónica, para, así, poder ofrecer al paciente el mejor manejo terapéutico, principalmente orientado hacia los cuidados paliativos. Se propone un algoritmo diagnóstico-terapéutico para el abordaje de las DRP (Figura 1) (Geschwind, 2016).

ENFERMEDADES PRIÓNICAS

El prototipo de DRP son las **enfermedades priónicas**. Las enfermedades priónicas pueden ocurrir por tres mecanismos: espontáneos (esporádicos), genéticos (familiares) y adquiridos

TABLA 2. Principales causas de enfermedades priónicas.

Esporádica/idiopática
<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica • Insomnio letal esporádico • Prionopatía sensible a la proteasa
Adquirida
<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob yatrogénica • Variantes de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob • Kuru
Genética
<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob familiar • Insomnio familiar fatal • Enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker • Enfermedades priónicas por inserción de octapéptidos

(infecciosos/ transmitidos) (Tabla 2). La **enfermedad esporádica de Creutzfeldt-Jakob** (ECJ) es la forma más común de enfermedad por priones humanos (Geschwind, 2015).

Las enfermedades priónicas están causadas por la conversión de la proteína priónica normal (PrPC) en una forma anormal de la proteína llamada prión (PrPSc). De hecho, el prión puede inducir un cambio conformacional de la PrPC, resultando en la producción de más priones, que se acumulan en el encéfalo provocando daño y muerte neuronal (Castillo-Juárez et al., 2022).

En humanos, las enfermedades priónicas son **infrecuentes** y su incidencia es de 1 a 1,5 casos por millón de habitantes y año. Las formas esporádicas son las más frecuentes, 80-95%; las genéticas representan el 10-15% y las adquiridas menos del 1% (Geschwind, 2015; Maddox et al., 2015; Instituto de Salud Carlos III, 2016).

En la enfermedad esporádica, se cree que la conversión de PrPC a PrPSc ocurre **espontáneamente** (o posiblemente a través de una mutación somática de PRNP). En las formas genéticas, se cree que las **mutaciones** en el gen de la proteína priónica, PRNP, hacen que el PrPC sea más susceptible de transformarse en PrPSc (por mal plegamiento). En las formas adquiridas, la PrPSc se **transmite** accidentalmente a una persona, lo que hace que su PrPC endógeno se transforme en más PrPSc (Geschwind, 2015).

Aunque las formas adquiridas son las menos frecuentes, a efectos epidemiológicos se podrían considerar las más importantes por la repercusión en la salud pública (enfermedades transmisibles).

Las **características clínicas** comunes a todas las enfermedades priónicas son:

- Periodo de incubación prolongado.
- Afectación exclusiva del sistema nervioso central. Desarrollo de una demencia rápidamente progresiva asociado o no a otros síntomas (*ver apartado Características clínicas*).
- Curso progresivo y uniformemente fatal.

Además, todas ellas comparten también **características neuropatológicas**:

- Pérdida neuronal, gliosis reactiva.
- Depósito de proteína priónica patológica. También puede aparecer un depósito de placas amiloideas.
- Presencia de vacuolas: que dan lugar al característico aspecto de esponja del cerebro de los pacientes afectados (*también conocidas como encefalopatías esponjiformes*).

Prionopatías esporádicas

Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) es una afección neurodegenerativa rápidamente progresiva, rara, transmisible y universalmente mortal causada por proteínas priónicas. Esta condición fue descrita por primera vez en 1920 por Hans Creutzfeldt, más tarde descrita en 1921 y 1923 por Alfons Jakob. La forma esporádica (ECJs) es la más frecuente (Gao et al., 2019; Navid et al., 2019). Por lo general, afecta a las personas mayores con una edad máxima de inicio entre 55 y 75 años, la edad media de muerte es de 68 años y la duración media de la enfermedad es de 4 a 5 meses (Sitammagari et al., 2023).

Características clínicas

Clásicamente, ECJs se presenta como una DRP con alteraciones conductuales, ataxia de la marcha, síntomas extrapiramidales y, finalmente, mioclonías (Geschwind, 2015-2016; Brown & Mastrianni, 2010). Proponemos una clasificación de los síntomas en tres categorías según la evolución temporal (Geschwind, 2015; Thomas et al., 2013):

- **Pródromos:** hasta un tercio de los pacientes presentan síntomas sistémicos inespecíficos unas semanas antes del primer contacto médico, como astenia/fatiga, cefalea, malestar, vértigo/mareos, patrones alterados de sueño y alimentación; difíciles de clasificar neuro-anatómicamente. También se han descrito trastorno del sueño, incontinencia urinaria, pérdida de apetito.
- **Primeros síntomas** (percibidos por la familia y motivo de consulta): alteración del comportamiento (irritabilidad, apatía), deterioro cognitivo progresivo (inatención, alteraciones visoperceptivas y espaciales), apraxia, negligencia o acalculia. Alteración de los movimientos oculares, disminución de la agudeza visual, metamorfosis y hemianopsia, que culmina en ceguera cortical (subtipo de Heidenhain) (Baiardi et al., 2016). Ataxia cerebelosa progresiva (subtipo de Brownell-Oppenheim) (Soto-Salazar et al., 2022). Más raramente, aparece un déficit cortical focal (afasia progresiva, hemiparesia progresiva, síndrome de mano ajena...).
- **Evolución y etapas avanzadas** (empeoran los síntomas previamente descritos y se van sumando otros déficits): síntomas piramidales y extrapiramidales (bradicinesia, distonía, rigidez), visuales, cerebelosos, cognitivos, mioclonías). En algunos casos también se han descrito síntomas psicóticos, y crisis epilépticas. La demencia se agrava y en estadios finales llegan a presentar **mutismo acinético**.

La ECJ puede afectar a prácticamente todas las áreas cerebrales, por lo que su presentación clínica puede imitar a otras enfermedades neurológicas o psiquiátricas, por lo que algunos autores la han llamado “la gran imitadora” (Paterson et al., 2012). La clave para la sospecha diagnóstica nos la dará la rapidez de instauración de los síntomas y el precipitado empeoramiento.

Diagnóstico

El diagnóstico definitivo de ECJs lo confiere el estudio neuropatológico (biopsia o autopsia). En 2017 se han actualizado los criterios diagnósticos (*National Creutzfeldt-Jakob Disease Research & Surveillance Unit* - www.cjd.ed.ac.uk/sites/default/files/criteria_0.pdf) que se exponen en la **Tabla 3**. En 2011, en Japón, se desarrolló una técnica capaz de detectar de PrPsc en

TABLA 3. Criterios diagnósticos de ECJs 2017.

ECJ definitiva
<ul style="list-style-type: none"> Síndrome neurológico progresivo y confirmación neuropatológica, inmunohistoquímica o bioquímica
ECJ probable
<ol style="list-style-type: none"> Deterioro cognitivo rápidamente progresivo + al menos dos de estos cuatro signos clínicos: <ul style="list-style-type: none"> Mioclonías Problemas visuales o cerebelosos Signos piramidales o extrapiramidales Mutismo acinético <p>+ al menos uno de estos tres resultados en pruebas complementarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> Presencia de complejos periódicos en EEG 14.3.3 positiva RM típica, definida como hiperseñal en caudado y putamen o al menos en dos regiones corticales (temporal, parietal, occipital) en secuencias DWI o FLAIR Deterioro neurológico rápidamente progresivo y positividad de RT-QuIC en LCR u otros tejidos
ECJ posible
<ol style="list-style-type: none"> Deterioro cognitivo rápidamente progresivo + al menos dos de estos cuatro signos clínicos (menos de 2 años): <ul style="list-style-type: none"> Mioclonías Problemas visuales o cerebelosos Signos piramidales o extrapiramidales Mutismo acinético

LCR (Atarashi, 2023): RT-quIC (*Real time quaking-induced conversion*) tiene una especificidad entre 99-100% y una sensibilidad de 80-95% para el diagnóstico de ECJs (Chatzikonstantinou et al, 2021).

Electroencefalograma

Se considera un trazado típico el constituido por **complejos de ondas agudas periódicas bi o trifásicas** con una duración de 100-600 ms y un intervalo entre complejos de 500-2.000 ms.

Tiene una sensibilidad del 65% y una especificidad del 74%. Aparecen ampliamente distribuidas sobre ambos hemisferios cerebrales, síncronas y simétricas. Al inicio, aparecen de forma ocasional, en respuesta a estímulos táctiles y auditivos. Poste-

riormente, se hacen continuos y se suma a un enlentecimiento de la actividad de fondo. No obstante, en diferentes fases de la enfermedad pueden observarse otro tipo de patrones, como la actividad delta rítmica intermitente frontal, el patrón alternante cíclico y el trazado de muy bajo voltaje (*low output electroencephalogram*).

Biomarcadores en LCR

En la literatura, la sensibilidad de 14-3-3 oscila entre el 57-95% y la especificidad entre el 40-95%. Otros marcadores de proteínas del LCR, como la tau total (T-tau) tiene una sensibilidad de 93% y una especificidad 83%. Actualmente, existe controversia en cuanto a la superioridad de un biomarcador sobre otro en los diferentes estudios. Se ha propuesto la t-Tau de LCR extremadamente elevado como biomarcador de diagnóstico para ECJs (>1.400 en algunos estudios, sin haber claro consenso), sin embargo, no se incluye en los criterios diagnósticos. La relación entre T-tau y tau fosforilado (T-tau/P-tau) también ha demostrado ser cada vez más un indicador útil del diagnóstico de la enfermedad en la ECJs, con sensibilidades que oscilan entre el 75% y el 94% y especificidades que van del 94% al 97%. Tanto la proteína 14.3.3 como T-tau son marcadores inespecíficos de lesión neuronal, por lo que se pueden producir falsos positivos en otras situaciones de destrucción neuronal rápida y grave (como ictus, encefalitis, crisis epilépticas repetidas, etc.) (Forner et al., 2015). Por ello, recientemente se ha introducido la **RT-qlC** como prueba diagnóstica válida, confiriendo un diagnóstico probable cuando es positiva en LCR (se ha informado también en mucosa olfativa) asociada a un deterioro neurológico rápidamente progresivo (Atarashi, 2023; Chatzikonstantinou et al., 2021). Además, el coste de la proteína 14.3.3 y la RT-qlC es similar en nuestro contexto sanitario.

Neuroimagen

Los hallazgos de RM en ECJs incluyen **alteraciones corticales en al menos dos regiones** (temporal, occipital o parietal) en las imágenes FLAIR o difusión (DWI) y la **hiperintensidad** uni o bilateral de la cabeza del núcleo **caudado** y el **putamen** en las imágenes potenciadas en T2, FLAIR o difusión. Se apunta que

en las secuencias DWI pueden aparecer dos patrones: hiperintensidad de las regiones corticales y las estructuras subcorticales (estriado y tálamo medial y/o posterior) o hiperintensidad exclusiva a nivel cortical (confiere mejor pronóstico). En un 7% de los pacientes con ECJs no se encuentra ningún cambio de señal y en un 2% la hiperintensidad se limita de forma exclusiva a los ganglios basales (Grandal & Moreno, 2012; Ortega-Cubero et al., 2011).

Existen diferentes estudios que muestran una sensibilidad y especificidad variables para la RM cerebral (60-92 y 81-95%, respectivamente). La secuencia DWI es la que mayor sensibilidad aporta. Se han descrito falsos positivos en diferentes enfermedades, fundamentalmente encefalitis, anoxia e intoxicación por monóxido de carbono (Zerr et al., 2009). En estudios de SPECT y PET con 18-FDG se ha observado hipoperfusión e hipometabolismo respectivamente, en las mismas localizaciones que las descritas previamente. De forma práctica, la importancia de la RM cerebral es mayor en pacientes con proteína 14-3-3 en el LCR o EEG negativos. Se ha apuntado que en el futuro la precisión diagnóstica por neuroimagen podría aumentar con el desarrollo de trazadores específicos para los depósitos de proteína priónica amiloide.

Insomnio letal esporádico

Fue descrita por primera vez en 1999. Tiene características clínicas y de pruebas complementarias similar a la forma familiar sin detectarse mutaciones en el gen PRNP ni tampoco historia familiar (Montagna et al., 2003).

Prionopatía sensible a la proteasa

En los últimos años, se ha identificado una nueva forma de ECJs, llamada **prionopatía sensible a la proteasa**, en la que hay una escasez de PrPSc resistente a la proteasa cuando se ejecuta en western blot. La presentación suele ser de una demencia típica, con características iniciales psiquiátricas o cognitivas, seguidas de parkinsonismo progresivo o ataxia. El polimorfismo del codón 129 parece tener un efecto significativo en la presentación fenotípica. La edad de inicio suele entre los 60-70 años, con una duración de la enfermedad entre 18 y 40 meses. Los

biomarcadores de EEG y LCR a menudo no son diagnósticos, y la resonancia magnética solo muestra atrofia (Geschwind, 2015).

Prionopatías adquiridas

Variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob

La variante de la ECJ (vECJ) afecta a pacientes jóvenes con una duración media entre 13 y 14 meses, y la edad media en el momento de la muerte es de **28 años**. Por lo general, comienza con síntomas psiquiátricos (alucinaciones, delirios), alteración de comportamiento (conductas agresivas) y **disestesias dolorosas**. El cuadro clínico se completa con un deterioro cognitivo progresivo, ataxia cerebelosa, mioclonías, corea, distonía, y/o trastornos visuales. La alteración más típica es la **hiperintensidad talámica medial y posterior**. El EEG no presenta actividad periódica y la proteína 14.3.3 solo se eleva en el 50% de los pacientes. Se han detectado priones en la sangre y la orina de los pacientes con vECJ sintomática, por lo que, hasta que se establezca la infectividad potencial de estos priones, se debe tener precaución al manipular los fluidos corporales y los tejidos de los pacientes con vECJ (Sitammagari et al., 2023). Es la única forma de enfermedad priónica humana que se sabe que se transmite directamente de los animales a los humanos (Geschwind, 2015).

Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob yatrogénica

La forma yatrogénica de ECJ (ECJy) ocurre por transmisión del prion a través de trasplantes de córnea infectados, electrodos de profundidad para EEG, transfusión sanguínea y, más comúnmente, en pacientes que recibieron hormona de crecimiento humana y trasplantes de injerto de duramadre. La incidencia de la enfermedad ha disminuido notablemente gracias a la introducción de extractos de hormonas de crecimiento recombinantes e injertos sintéticos de duramadre. El periodo de incubación varía de 5 a 42 años (media de 17 años). El fenotipo clínico y de RM cerebral se superpone con la ECJs (Geschwind, 2015).

Prionopatías genéticas

De forma general, se deben a mutaciones en el **gen PRNP**, se transmiten con herencia **autosómica dominante** y el diag-

nóstico se realiza con el estudio genético y las características anatomopatológicas.

Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob familiar

Es la forma **más común** de prionopatía genética. Causadas por más de 20 mutaciones del gen PRNP, más frecuentemente E200K. Se ha asociado a familias judías (sefardíes) y eslovacas. Inicio entre los 30-55 años. Las características clínicas, EEG, RM cerebral y biomarcadores (T-tau y proteína 14.3.3) no difieren respecto a ECJs. El diagnóstico definitivo es anatomopatológico y genético. La RT-*qu*LC se ha informado como válida para detectar priones en las formas genéticas en algún estudio (Sano et al., 2013) pero se necesitan más estudios para confirmarlo y todavía no se contempla en los criterios diagnósticos (Geschwind, 2015).

Insomnio familiar fatal

Es una forma muy rara de prionopatía asociada con una sola mutación puntual de PRNP, D178N con el codón cis 129M, con herencia autosómica dominante. Se presenta sobre los 40 años como **alteración del ritmo sueño-vigilia progresivo grave** durante varios meses, seguido de **disautonomía** (taquicardia, hiperhidrosis e hiperpirexia). Aunque el “insomnio” da el nombre a la enfermedad, la mayoría de pacientes presenta hipersomnolencia. Progresivamente, va asociando ataxia, mioclonías, temblor, crisis epilépticas, disartria y deterioro cognitivo (que en muchos pacientes es incluso más precoz). La media de supervivencia es de 18 meses. Se han reportado casos de ECJ familiar e insomnio familiar fatal dentro de la misma familia. El estudio polisomnográfico es muy útil para el diagnóstico: reducción del tiempo total de sueño y alteraciones de los grafoelementos del sueño, con reducción o incluso desaparición de husos de sueño y complejos K con entradas bruscas y cortas a sueño REM con o sin atonía muscular. El EEG en vigilia suele mostrar una lentificación difusa. Asimismo, la RM cerebral y los biomarcadores no suelen ser diagnósticos. Se ha informado que la FDG-PET puede mostrar hipometabolismo talámico y cingulado, incluso 1 año antes del inicio de la clínica (Geschwind, 2015).

Enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker

Generalmente, se presenta como una ataxia cerebelosa y parkinsonismo de progresión lenta con demencia de inicio tardío, de inicio entre la cuarta y sexta década con una supervivencia entre los 3,5 y 9,5 años. Se han descrito casos de paraparesia espástica. Actualmente, se ha relacionado con múltiples mutaciones del gen PRNP (P102L [apatía, depresión], P105L [paraparesia espástica], A117V, G131V, H187R, D202N, Q212P, Y145X, Q160X, F198S, Q217R, Y218N, Y226X, Q227X) con herencia autosómica dominante. La anatomía patológica revela abundantes placas de amiloide, incluyendo las placas de proteína priónica multicéntricas propias de esta entidad, así como ovillos neurofibrilares, pérdida neuronal y cambios espongiiformes a nivel de la corteza cerebral y cerebelosa. Las pruebas complementarias no ofrecen características distintivas respecto a ECJs (Geschwind, 2015).

Enfermedades priónicas por inserción de octapéptidos

Es una forma recientemente descrita de enfermedad priónica. Se han descrito pacientes con mutaciones puntuales o por inserción de octapéptidos que pueden presentar fenotipos variables, desde formas clínicas indistinguibles de ECJs a cuadros de demencia familiar acompañados o no de ataxia y/o trastornos motores inespecíficos clínicamente.

MANEJO TERAPÉUTICO DE ENFERMEDADES PRIÓNICAS

En la actualidad, no existe un tratamiento eficaz que revierta ninguna forma de enfermedad priónica. Se pueden aliviar los síntomas motores y psiquiátricos. Es importante aportar los **cuidados paliativos** necesarios para intentar preservar la calidad de vida de los pacientes y familiares. La doxiciclina en un estudio de fase 2 aleatorizado y controlado no mostró beneficio en la supervivencia de los pacientes en 2015, pero en 2017, un estudio abierto, que incluyó sujetos en fases más iniciales, sí que pudo mostrar un beneficio en la supervivencia en los pacientes homocigotos para metionina en el codón 129 (Varges et al., 2017).

La ECJ se considera en España una enfermedad de **declaración obligatoria**. A fin de evitar el contagio de la enfermedad entre humanos, se han implantado protocolos de control

infeccioso en actuaciones de riesgo. Pero no es preciso tomar ninguna medida de protección específica en el cuidado clínico habitual. No obstante, sí que pueden existir normativas específicas en cada CCAA respecto al manejo del cadáver (Agencia Estatal Boletín Oficial del Estado, 2015).

OTRAS DRP DE CAUSA NO PRIÓNICA

En general se trata de un diagnóstico extremadamente difícil que en la mayoría de series publicadas se realiza *post mortem*. Actualmente, no existen directrices firmes para el manejo de pacientes con DRP en los que las pruebas complementarias no han sido concluyentes para el diagnóstico de una enfermedad priónica. Se proponen algunas consideraciones prácticas en base a la literatura actual de las causas más frecuentemente identificadas.

Enfermedades neurodegenerativas

Las enfermedades neurodegenerativas son la segunda causa más frecuentes de DRP (tras las enfermedades priónicas). Existe un subgrupo de pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA) que se caracterizan por un curso clínico más rápido de lo habitual. Estos casos se identificaron inicialmente en cohorte de pacientes con DRP en los que el estudio neuropatológico reveló la presencia de EA como único hallazgo. De modo orientativo, se ha propuesto para su diagnóstico **una bajada anual de más de 6 puntos en el MMSE**, aunque las definiciones son variables y no existe consenso. Suelen fallecer en 1-3 años. Estos pacientes suelen presentar además **signos extrapiramidales y sintomatología psicótica**. Los biomarcadores fisiopatológicos resultan útiles en el diagnóstico diferencial, ayudando a descartar causas tratables (Geschwind, 2015).

DRP DE CAUSA DISINMUNE

Tras las enfermedades neurodegenerativas, las encefalitis disímunes son la causa más identificada como DRP. Se trata de una **causa tratable y reversible** en un porcentaje de pacientes, por lo que su estudio es muy importante. En el algoritmo diagnóstico se contempla la realización de estudio de anticuerpos (**antineuropilo y onconeuronales**) en las primeras aproxi-

maciones diagnósticas (Figura 1). Los anticuerpos anti-glioma inactivado 1 (LGI1), receptor anti-NMDA (NMDAR), receptor anti-ácido B-gamma-aminobutírico (GABABR) o proteína 2 asociada anti-contactina (CASPR2) son los anticuerpos más comunes que causan encefalitis disímmune y la cognición se ve afectada con frecuencia en todos estos subtipos. Otros anticuerpos a tener en cuenta son IGLON5 y DPPX (Bastiaansen et al., 2021).

Estos anticuerpos se estudian en las baterías comerciales, pero se han descrito **falsos negativos**, por lo que, cuando hay sospecha clínica (por las características descritas), se debe comprobar el resultado enviando muestra de sangre/LCR a centros de referencia e investigación.

Algunos **datos de causa autoímmune** incluyen: un inicio de síntomas subagudos y fluctuantes, presencia de crisis epilépticas, antecedentes personales de cáncer, la detección de un anticuerpo paraneoplásico o no paraneoplásico neuronal específico, otros marcadores séricos de autoinmunidad (como los **anticuerpos tiroideos**), un LCR inflamatorio (la pleocitosis es extremadamente rara en la enfermedad priónica (Geschwind, 2016), y una respuesta a la inmunoterapia (McKeon, 2016; Paterson et al., 2012).

En general, las encefalopatías asociadas con los antígenos de superficie neuronal tienen una mejor respuesta al tratamiento que las asociadas con los anticuerpos intraneuronales. Entre los anticuerpos intraneuronales, anti-Ma2, VGKC, anti-CV2 y AMPAR a menudo tienen una mejor respuesta al tratamiento. Los siguientes hallazgos clínicos y de laboratorio predijeron una buena respuesta al tratamiento inmunomodulador (corticoides e inmunoglobulinas): inicio subagudo, curso fluctuante, cefalea, temblor, pleocitosis del LCR o proteínas > 100 mg/dl (Paterson et al., 2012).

Asimismo, se debe evitar la inmunosupresión (tratamiento con corticoides) si la causa infecciosa y el linfoma siguen siendo posibles (en el linfoma, la corticoterapia puede producir necrosis de las células tumorales, lo que probablemente hará que las biopsias futuras no sean diagnósticas y retrasarán el tratamiento adecuado) (Paterson et al., 2012). No hay consenso sobre la terapia de mantenimiento con corticoides orales en pacientes que han mejorado inicialmente con terapia inmunomoduladora.

DRP de causa infecciosa

Si se sospecha de encefalitis viral, los antivirales deben iniciarse inmediatamente sin esperar los resultados de las pruebas complementarias. Se deben investigar VIH, sífilis y enfermedad de Lyme, ya que son tratables si se diagnostican a tiempo. Las infecciones fúngicas oportunistas como la aspergilosis y el criptococo podrían presentarse como DRP y se deben tener en cuenta, especialmente, en pacientes inmunodeprimidos. Aunque es rara, la enfermedad de Whipple del SNC se considera infradiagnosticada ya que podrían estar ausentes los síntomas típicos de afectación gastrointestinal y la miorritmia oculomasticatoria (Paterson et al., 2012).

DRP de causa tóxico-metabólica

Hay una considerable superposición clínica y de neuroimagen entre la **encefalopatía de Wernicke** y la ECJs. Las hiperintensidades FLAIR y DWI se observan en los cuerpos mamilares, el tectum y el tálamo medial en ambas entidades. Sin embargo, la afectación cortical focal de la **corteza motora primaria** puede ocurrir en la encefalopatía de Wernicke y suele estar **respetada en la ECJs**. La historia clínica de alcoholismo crónico asociada a la tríada clásica de alteraciones oculomotoras, ataxia y deterioro cognitivo puede ayudar en la sospecha. La encefalopatía de Wernicke siempre debe considerarse en pacientes con demencia rápidamente progresiva y pérdida de peso o **desnutrición** significativa (Resenbloom et al., 2015).

CONCLUSIONES

- El concepto de demencia rápidamente progresiva (DRP) no ha sido formalmente definido, el criterio temporal más aceptado es de **1-2 años** desde el primer síntoma hasta la instauración de la demencia (en la mayoría de casos ocurre en **semanas o meses**).
- Las características clínicas varían según la causa subyacente y se basan en un deterioro neurológico con un curso rápido. La presencia de síntomas psiquiátricos, **mioclonías**, **disautonomía** o alteración del **ciclo sueño-vigilia** nos debe hacer sospechar estas enfermedades.
- Las **enfermedades priónicas** son el diagnóstico neuropatológico más frecuente (67%), seguidas de las patologías

neurodegenerativas no priónicas (17%), en su mayoría EA y demencia con cuerpos de Lewy, y de las enfermedades no neurodegenerativas (16%), habitualmente de causa autoinmune, metabólica, infecciosa o tumoral.

- Para el manejo práctico, lo primero es **descartar un cuadro confusional agudo** secundario a una enfermedad sistémica. Seguidamente, debemos identificar las potencialmente **tratables** y, finalmente, nos centraremos en diagnosticar una causa **degenerativa**, en la mayoría enfermedades priónicas.
- La **enfermedad esporádica de Creutzfeldt-Jakob** (CJD) es la forma más común de enfermedad por priones humanos. El diagnóstico se basa en los **criterios de 2017**. Actualmente, la **RT-quIC** positiva en LCR en un contexto clínico adecuado otorga un diagnóstico de certeza para la ECJ esporádica, aunque el diagnóstico definitivo sigue siendo por anatomía patológica (habitualmente, **autopsia**).
- En la actualidad, no existe un tratamiento eficaz que revierta ninguna forma de enfermedad priónica. Se pueden aliviar los síntomas motores y psiquiátricos. Es importante aportar los **cuidados paliativos** necesarios para intentar preservar la calidad de vida de los pacientes y familiares.

BIBLIOGRAFÍA

- Atarashi R. RT-QuIC as ultrasensitive method for prion detection. *Cell Tissue Res.* 2023; 392(1): 295-300.
- Baiardi S, Capellari S, Ladogana A, Strumia S, Santangelo M, Pocchiari M, et al. Revisiting the Heidenhain Variant of Creutzfeldt-Jakob Disease: Evidence for Prion Type Variability Influencing Clinical Course and Laboratory Findings. *J Alzheimers Dis.* 2016; 50(2): 465-76.
- Ballesta-Martínez S, Espinosa-Rueda J, Tarí-Ferrer L, Cruells-Canales MJ, Lambea-Gil A. Rapidly progressive dementia as the initial presentation of human immunodeficiency virus infection. *An Sist Sanit Navar.* 2022; 45(2): e1002.
- Bastiaansen AEM, van Steenhoven RW, de Bruijn MAAM, Crijsen YS, van Sonderen A, van Coevorden-Hameete MH, et al. Autoimmune encephalitis resembling dementia syndromes. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021; 8(5): e1039.
- Brown K, Mastrianni JA. The prion diseases. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2010; 23(4): 277-98.

- Castillo-Juárez JC, Batres Godoy SS, Calderón MJ, Solís Aguilar R, Palencia AE, Silva Arévalo G. Enfermedades priónicas y enfermedades similares a priones. *Rev Neurol Neurocir Psiquiat*. 2022; 50(3): 94-105.
- Chatzikonstantinou S, Kazis D, Karantali E, Knights M, McKenna J, Petridis F, et al. A meta-analysis on RT-QuIC for the diagnosis of sporadic CJD. *Acta Neurol Belg*. 2021; 121(2): 341-9.
- Forner SA, Takada LT, Bettcher BM, Lobach IV, Tartaglia MC, Torres-Chae C, et al. Comparing CSF biomarkers and brain MRI in the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurol Clin Pract*. 2015; 5(2): 116-25.
- Gao LP, Shi Q, Xiao K, Wang J, Zhou W, Chen C, et al. The genetic Creutzfeldt-Jakob disease with E200K mutation: analysis of clinical, genetic and laboratory features of 30 Chinese patients. *Sci Rep*. 2019; 9(1): 1836.
- Geschwind MD. Prion diseases. *Continuum (Minneap Minn)*. 2015; 21(6 Neuroinfectious Disease): 1612-38.
- Geschwind MD. Rapidly progressive dementia. *Continuum (Minneap Minn)*. 2016; 22(2 Dementia): 510-37.
- Grandal Leiros B, Moreno Eguinoa L. Importancia de la neuroimagen para el diagnóstico de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2012; 47(2): 83-5.
- Grau-Rivera O, Gelpi E, Nos C, Gaig C, Ferrer I, Saiz A, et al. Neurological Tissue Bank Collaborative Group. Clinicopathological correlations and concomitant pathologies in rapidly progressive dementia: A brain bank series. *Neurodegener Dis*. 2015; 15(6): 350-60.
- Kim MQ, Geschwind MD. Clinical update of Jakob-Creutzfeldt disease. *Curr Opin Neurol*. 2015; 28(3): 302-10.
- Kopstein M, Mohlman DJ. HIV-1 Encephalopathy and aids dementia complex. 2022 Sep 20. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
- Maddox R, Person M, Minino A, Blevins J, Schonberger L, Belay E. Improving Creutzfeldt-Jakob disease incidence estimates by incorporating results of neuropathological analyses, United States, 2003-2011. *Prion*. 2015; 9: S55-6.
- McKeon A. Encefalopatías y demencias autoinmunes. *Continuum (Minneap Minn)*. 2016; 22(2 Demencia): 538-58.
- Montagna P, Gambetti P, Cortelli P, Lugaresi E. Familial and sporadic fatal insomnia. *Lancet Neurol*. 2003; 2(3): 167-76.
- Navid J, Day GS, Strain J, Perrin RJ, Bucelli RC, Dincer A, et al. Structural signature of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Eur J Neurol*. 2019; 26(8): 1037-43.

- Ortega-Cubero S, Luquín MR, Domínguez I, Arbizu J, Pagola I, Carmona-Abellán MM, Riverol M. Structural and functional neuroimaging in human prion diseases. *Neurologia*. 2013; 28(5): 299-308.
- Paterson RW, Takada LT, Geschwind MD. Diagnosis and treatment of rapidly progressive dementias. *Neurol Clin Pract*. 2012; 2(3): 187-200.
- Paterson RW, Torres-Chae CC, Kuo AL, Ando T, Nguyen EA, Wong K, et al. Differential diagnosis of Jakob-Creutzfeldt disease. *Arch Neurol*. 2012; 69(12): 1578-82.
- Reglamento (UE) 2015/728 de la Comisión de 6 de mayo de 2015 que modifica la definición de material especificado de riesgo establecida en el anexo V del Reglamento (CE). 2015; 12: 2014-5.
- Rosenbloom MH, Tartaglia MC, Forner SA, Wong KK, Kuo A, Johnson DY, et al. Metabolic disorders with clinical and radiologic features of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurol Clin Pract*. 2015; 5(2): 108-15.
- Sano K, Satoh K, Atarashi R, Takashima H, Iwasaki Y, Yoshida M, et al. Early detection of abnormal prion protein in genetic human prion diseases now possible using real-time QUIC assay. *PLoS One*. 2013; 8(1): e54915.
- Soto-Salazar LG, Favela-Aldaco S, Boland-Rodríguez E, González-Vergara LA, García-Villarreal F. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob: comunicación de un caso en Nuevo León, México. *Med Int Mex*. 2022; 38(4): 953-9.
- Sitammagari KK, Masood W. Creutzfeldt Jakob Disease. 2022 Mar 9. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan.
- Thomas JG, Chenoweth CE, Sullivan SE. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease via surgical instruments. *J Clin Neurosci*. 2013; 20(9): 1207-12.
- Varges D, Manthey H, Heinemann U, Ponto C, Schmitz M, Schulz-Schaeffer WJ, et al. Doxycycline in early CJD: a double-blinded randomised phase II and observational study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017; 88(2): 119-25.
- Vigilancia Epidemiológica de las Encefalopatías Espongiformes Transmisibles Humanas. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. 2018. <https://fundacionprionicas.org/wp-content/uploads/2018/07/Vigilancia-epidemiol%C3%B3gica.pdf>
- Zerr I, Kallenberg K, Summers DM, Romero C, Taratuto A, Heinemann U, et al. Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain*. 2009; 132(Pt 10): 2659-68. Erratum in: *Brain*. 2012; 135(Pt 4): 1335.



Marta Rodríguez Camacho,
Rocío Hervás Navidad

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer de inicio precoz (EAIP) se define como aquella en la que el comienzo de los síntomas se produce antes de los 65 años. Supone el 5-6% de todos los casos de enfermedad de Alzheimer y es la causa más frecuente de demencia neurodegenerativa de aparición precoz (Mendez et al., 2019). Incluso dentro de este grupo de inicio precoz, el riesgo de EA sigue aumentando con la edad, y el número de casos de EAIP aumenta exponencialmente a medida que la edad de inicio se acerca a los 65 años (Van der Flier et al., 2011; Lambert et al., 2014; Ayodele et al., 2021). La EAIP es una forma rara pero particularmente devastadora debido a su presentación en la edad media de la vida y ha sido menos estudiada que la forma de inicio tardío (EAIT).

La EAIP y la EAIT tienen características comunes, pero también muchas diferenciales (Tablas 1 y 2).

Las diferencias de la EAIP respecto a la EAIT incluyen un gran porcentaje de variantes fenotípicas no amnésicas, una mayor predisposición genética (mutaciones familiares y riesgo poligénico sumado) (Sirkis et al., 2022), curso más agresivo con alta tasa de mortalidad (Chang et al., 2017), retraso más frecuente en el diagnóstico (retraso promedio de alrededor de 1,6 años) (Van Vliet et al., 2013; Wattmo et al., 2017), mayor prevalencia de lesión cerebral traumática (que reduce la edad de aparición) (Mendez et al., 2015) y menores factores de riesgo vascular (Gerritsen et al., 2016). Además, los pacientes con EAIP presentan menor deterioro de la memoria semántica con mayor afectación de otros dominios cognitivos en la presentación, y mayores dificultades psicosociales.

TABLA 1. Adaptada de Van der Flier et al., 2011.

	EAIT	EAIP
Edad de inicio	> 65 años	< 65 años
Forma de presentación	Amnésica	No amnésica (visuoespacial, apraxia)
Evolución	Más lenta	Más rápida
Evaluación neuropsicológica	Afectación predominante amnésica	Mayor afectación de función ejecutiva, visuoespacial y praxias
Patología	Placas seniles y ovillos neurofibrilares	Placas seniles y ovillos neurofibrilares, preservación relativa de hipocampo
Biomarcadores en LCR	Disminución de $A\beta_{42}$ y aumento de tau y ptau	Disminución de $A\beta_{42}$ y aumento de tau y ptau
Genotipo ApoE	Favorecido por uno o dos alelos $\epsilon 4$	Favorecido por ausencia de alelos $\epsilon 4$
RM estructural	Atrofia hipocampal	Atrofia fronto/temporo-parietal
PET-FDG	Disminución de metabolismo en lóbulo temporal medial	Metabolismo disminuido en córtex temporo-parietal
PET ^{11}C-PiB	Captación aumentada	Captación aumentada (¿mayor en región parietal?)

Las características de neuroimagen de la EA de inicio precoz incluyen una mayor frecuencia de preservación del hipocampo y atrofia neocortical posterior, y más cambios conectómicos que afectan a las redes frontoparietales. Los pacientes con EAIP tienen mayor carga patológica (placas de amiloide y ovillos neurofibrilares) en comparación con la EAIT (Marshall et al., 2007; Palasí et al., 2015).

Su perfil clínico, a menudo heterogéneo, junto con el inicio en una edad temprana, hacen de la EAIP una entidad infradiagnosticada y con gran impacto a nivel psicosocial.

TABLA 2. Características de la enfermedad de Alzheimer de inicio precoz en comparación con la enfermedad de Alzheimer de inicio tardío.

- Gran porcentaje de variantes fenotípicas no amnésicas
- Predisposición genética: aproximadamente 1 de cada 10 pacientes tiene una enfermedad de Alzheimer familiar autosómica dominante (PSEN1, PSEN2, APP) y existe una puntuación de riesgo poligénico alta de genes de susceptibilidad
- Mayor frecuencia de APOE4 en la enfermedad de Alzheimer amnésica de inicio precoz, pero menor en las variantes fenotípicas
- Curso más agresivo con alta tasa de mortalidad
- Retraso en el diagnóstico de alrededor de 1,6 años
- Mayor prevalencia de lesión cerebral traumática y menores factores de riesgo vascular
- Déficits relativamente mayores en atención, funciones ejecutivas, praxias y funciones visuoespaciales
- Mayores problemas psicosociales
- Menor enfermedad del hipocampo y del lóbulo temporal mesial
- Mayor atrofia e hipometabolismo neocortical posterior versus atrofia e hipometabolismo temporal
- Mayor carga de ovillos neurofibrilares y placas neuríticas, especialmente en la neocorteza posterior
- Mayor participación de los tractos de sustancia blanca en áreas de asociación posterior y redes frontoparietales y mayor participación de redes neuronales de modo no predeterminado en lugar de la red de modo predeterminado

CUADRO CLÍNICO

La enfermedad de Alzheimer de inicio tardío se manifiesta en la mayoría de los casos como un síndrome amnésico progresivo al que posteriormente en el curso de la enfermedad se van afectando otros dominios. En el caso de la enfermedad de Alzheimer de inicio precoz, el curso es más agresivo y existe una mayor heterogeneidad clínica.

Respecto al perfil neuropsicológico, los pacientes con EAIP presentan peores puntuaciones en lenguaje escrito, función ejecutiva, atención, habilidades visuoespaciales y praxias; y mejores puntuaciones en memoria episódica y denominación por confrontación visual respecto a los pacientes con EAIT (Tellechea et al., 2018; Joubert et al., 2016). También se observa una peor

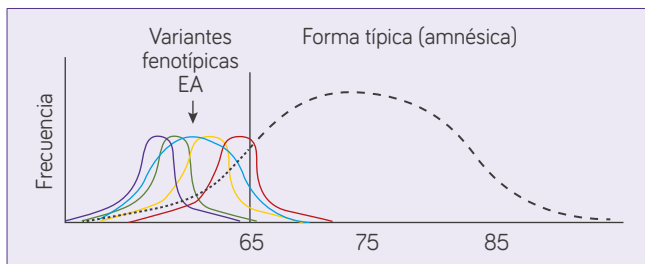


FIGURA 1. Adaptada de van der Flier WM et al. Lancet Neurol. 2010.

orientación temporal en el grupo con EAIT (Koss et al., 1996; Sá et al. 2012). En relación con los síntomas psicológicos y conductuales, un estudio mostró una frecuencia ligeramente mayor en el grupo de EAIT, aunque se describió una mayor frecuencia de disforia y apatía en el grupo de EAIP (Toyota et al., 2007).

Variantes fenotípicas de la enfermedad de Alzheimer de inicio precoz

Las **variantes no amnésicas** son particularmente características de la EA de inicio precoz (Figura 1). No se ha establecido una clasificación universalmente aceptada de las variantes fenotípicas. Las variantes comúnmente aceptadas son las que se presentan con una afectación predominante del lenguaje (**afasia progresiva primaria variante logopénica, APPvl**), o con afectación de funciones visuoespaciales o visuoperceptivas (**atrofia cortical posterior, ACP**), variante **conductual/disejcutiva** (también conocida como *variante frontal*) y varios síndromes parietales (como la variante **acalculia**). Hasta un 25% de pacientes con **síndrome corticobasal** de inicio precoz presenta anatomía patológica compatible con enfermedad de Alzheimer en estudios de autopsias (Lee et al., 2011), lo que indica otra variante fenotípica de la EAIP.

Estas variantes representan entre 1/5 y 2/3 de las personas con EA de inicio precoz esporádico (Mendez et al., 2019; Sirkis et al., 2022). En comparación con la forma amnésica típica, estas variantes fenotípicas presentan más frecuentemente preservación relativa de hipocampo y mayor densidad de ovillos neurofibrilares en regiones neocorticales posteriores precoces (Murray et al., 2011). A diferencia de la EA amnésica de inicio pre-

coz, las variantes fenotípicas tienden a estar menos asociadas con el alelo APOE4 (Smits et al., 2015; Van der Flier et al., 2011).

La afasia progresiva primaria variante logopélica es la variante fenotípica más frecuente de la EAIP (Mendez et al., 2019). La segunda variante más común de la EAIP es la atrofia cortical posterior (Mendez et al., 2019). Si bien la mayoría de los casos con ACP tienen una neuropatología subyacente de EA, son posibles otras etiologías neurodegenerativas, como la enfermedad de cuerpos de Lewy, la degeneración corticobasal y la enfermedad priónica (Crutch et al., 2017; Holden et al. 2020).

Los pacientes con EA también pueden presentar un síndrome corticobasal (SCB). A diferencia de la atrofia cortical posterior y la afasia progresiva primaria variante logopélica, el SCB no es muy predictivo de neuropatología subyacente de EA; menos de un tercio de los pacientes con SCB tienen EA (Di Stefano et al., 2016); la mayoría tienen una degeneración corticobasal (Shunsuke, 2022).

NEUROIMAGEN ESTRUCTURAL Y FUNCIONAL

RM estructural

Se ha descrito una mayor atrofia cortical global en los pacientes con EAIP respecto a los de inicio tardío, principalmente en áreas neocorticales en la EAIP, en contraste con la EAIT que involucra predominantemente a la corteza temporal medial (Contador et al., 2021; Migliaccio et al., 2015). En el caso de las variantes fenotípicas se ha descrito un patrón de atrofia cortical focal y cambios en la sustancia blanca correspondiente a las áreas cognitivas afectadas. Estos patrones de atrofia cortical regional están estrechamente relacionados con el patrón de distribución de la neuropatología tau (Nasrallah et al., 2018; Sintini et al., 2019).

PET ¹⁸F-fluorodesoxiglucosa (PET-FDG)

El patrón de afectación típico de la EA en estudios PET consiste en un hipometabolismo del cíngulo posterior, corteza temporoparietal posterior y la región anterior de la zona medial de ambos lóbulos temporales. Este hipometabolismo resulta más marcado en pacientes con EAIP comparados con los de

EAIT con el mismo grado de afectación clínica (Tellechea et al., 2018).

PET-amiloide

Dado que el depósito de β -amiloide se incrementa con la edad, el PET-amiloide es una prueba particularmente útil en el diagnóstico diferencial de pacientes con sospecha de EAIP dado que presenta mayor especificidad en este grupo de pacientes. La relación entre la ubicación de la carga amiloide en la PET no se corresponde estrechamente con los síntomas clínicos. La señal PET amiloide tampoco muestra una clara relación con la edad de inicio o la gravedad de la clínica (La Joie et al., 2021).

PET-tau

En el caso del PET-tau existe una mayor correlación clínico-patológica, existiendo mayor retención del radiotrazador a nivel del neocórtex, corteza prefrontal y áreas premotoras en EAIP; y a nivel del lóbulo temporal en pacientes con EAIT. En las formas atípicas existe correlación entre el patrón de atrofia cortical en cada uno de los síndromes y el patrón de captación del radiotrazador (Schöll et al., 2017). Por ejemplo, los pacientes con ACP tienen una señal alta en PET-tau en la corteza occipital y parietal, los pacientes con APPvI tienen una mayor carga en las áreas temporoparietales izquierdas, y los pacientes con EA amnésica tienen una señal más alta en el lóbulo temporal medial en PET-tau (Nasrallah et al., 2018; Sintini et al., 2019). Del mismo modo, los pacientes con SCB debido a neuropatología de EA tienen señal de PET-tau en las áreas perirrolándicas (Smith et al., 2017; Ali et al., 2018).

Los patrones de PET-tau basales también pueden predecir la gravedad y la distribución regional de la futura atrofia cerebral, especialmente en pacientes con EAIP (La Joie et al., 2020).

BIOMARCADORES DE LCR

De manera similar a la enfermedad de Alzheimer de inicio tardío, existe una disminución de β -amiloide 42 ($A\beta_{42}$) y un aumento de tau total (t-tau) y tau fosforilada (p-tau) en el LCR en pacientes con EAIP.

No existen muchos estudios que evalúen los niveles de biomarcadores en pacientes con EAIP esporádica. Sin embargo, un metaanálisis reciente sugiere que los cambios en $A\beta_{42}$, t-tau, y p-tau son generalmente consistentes entre las formas genéticas y esporádicas de la EAIP, con posible excepción de la t-tau que puede mostrar niveles más elevados en pacientes con EAIP mendeliana (Kaur et al., 2020). Por otro lado, según un estudio anterior, los niveles de $A\beta_{42}$ en LCR eran significativamente más bajos en la EAIP que en la EAIT (Andreasen et al., 1999), de acuerdo con la idea de una mayor carga patológica en la EAIP.

Pocos estudios han comparado directamente biomarcadores en variantes típicas vs atípicas de EAIP. Se ha descrito un nivel más alto de t-tau en LCR en las formas atípicas, independientemente de la duración de la enfermedad y la severidad clínica, lo cual indica un mayor grado de degeneración en estos pacientes (Koric et al., 2010).

GENÉTICA

La gran mayoría de los pacientes con EA de inicio precoz tienen una forma esporádica. Aproximadamente el 11% de aquellos con EA de inicio precoz tienen EA familiar asociada con una de las tres **mutaciones autosómicas dominantes** conocidas: proteína precursora de amiloide (APP), presenilina 1 (PSEN1) o presenilina 2 (PSEN2). Estas tres mutaciones patogénicas, que conducen a una escisión o agregación aberrante de la proteína precursora de amiloide, tienen una presentación clínica típica amnésica, se asocian con una mayor prevalencia de síntomas neurológicos no cognitivos (cefalea, mioclonías, crisis epilépticas, paraparesia espástica, inestabilidad de la marcha, síndrome pseudobulbar o hiperreflexia), angiopatía amiloide más extensa, y morfología y distribución atípicas de la placa de amiloide (Joshi et al., 2012).

Además de los genes familiares de EA, existe un riesgo poligénico de EA a partir de varios genes de susceptibilidad, pero ninguno aumenta el riesgo tanto como la presencia del alelo APOE4.

El **alelo 4 del gen APOE** representa el principal factor de riesgo genético para el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer (Reitz et al., 2020); está presente en aproximadamente un 20-25% de la población general y en un 50-65% en pacientes

con enfermedad de Alzheimer. La presencia de un alelo APOE4 en heterocigosis multiplica por 3 el riesgo de desarrollar EA (Sirkis et al., 2022) y recientemente se ha descrito la presencia del alelo APOE4 en homocigosis como una variante de la enfermedad de Alzheimer genética con una penetrancia cercana al 100% (Fortea et al., 2024).

Respecto a la presentación clínica, la presencia de este alelo es más frecuente entre los pacientes con formas de presentación típicas y se correlaciona con una mayor atrofia en lóbulo temporal medial y, sobre todo, del hipocampo (Tellechea et al., 2018).

Existe escasa información sobre posibles variantes genéticas en pacientes con formas de presentación atípica. Un porcentaje elevado de pacientes con EAIP no presenta una mutación en los genes APP, PSEN1, PSEN2, por lo que resulta lógico pensar que deben existir otras variantes genéticas y mecanismos implicados en este grupo (Ayodele et al., 2021). Los estudios de genoma y exoma completo indican más de 20 loci para genes involucrados en diferentes vías metabólicas, cada uno de los cuales agrega un pequeño riesgo contribuyente para la EA de inicio precoz. Estos incluyen genes como SORL1, TREM2 o ABCA7 (Sirkis et al., 2022).

Por otro lado, la enfermedad de Alzheimer en pacientes con **síndrome de Down** (SD) está considerada una forma genética de EA. El gen de la proteína precursora de amiloide (APP) se encuentra en el cromosoma 21, por lo que en los pacientes con SD existe una sobreexpresión de este gen (Fortea et al., 2018). A la edad de 40 años todos los pacientes con SD presentan cambios neuropatológicos típicos de EA (placas de amiloide y ovillos neurofibrilares). La prevalencia de deterioro cognitivo aumenta exponencialmente en estos pacientes a partir de los 40 años, siendo de un 75% en mayores de 65 años. La forma de presentación clínica es variada, se ha descrito mayor frecuencia de síntomas disejecutivos y conductuales (apatía, depresión). La epilepsia se asocia frecuentemente a la EA en pacientes con SD (hasta en un 80% de los casos) (Fortea et al., 2021).

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Se han observado los mismos cambios neuropatológicos (placas de amiloide y ovillos neurofibrilares) en EAIP y EAIT.

No obstante, existen algunas peculiaridades en los pacientes con EAIP:

- Mayor carga de placas de amiloide, especialmente en la neocorteza posterior (Palasí et al., 2015).
- Mayor carga de patología tau en región parietal y precúnea y, en menor medida, en corteza frontal (Palasí et al., 2015).
- Tasas de atrofia más rápidas en el precúneo bilateral y en los lóbulos parietal y temporal superior (Fiford et al., 2018).
- Preservación relativa de hipocampo, particularmente entre las variantes no amnésicas, con mayor afectación de la neocorteza correspondiente.
- Mayor afectación de sustancia blanca y vulnerabilidad selectiva de las neuronas de proyección larga que involucran las regiones parietales y cíngulo posterior y median las funciones frontoparietales en lugar de la afectación temporal mesial de la EAIT (Mendez et al., 2019).

Existe correlación significativa entre la localización y la densidad de los ovillos neurofibrilares y los síntomas cognitivos, el flujo sanguíneo cerebral, la atrofia y las alteraciones funcionales en EAIP (Kawakatsu et al., 2017).

MANEJO CLÍNICO

El manejo de la EA de inicio precoz es similar al de la EA de inicio tardío, pero con un énfasis especial en áreas cognitivas específicas, así como apoyo psicosocial y educación al paciente y familiares más apropiada para la edad.

El uso de IACE y memantina están indicados en pacientes con EA de inicio precoz con las mismas indicaciones y protocolos de dosis que en pacientes con EA de inicio tardío.

El manejo de la EAIP puede diferir de la EAIT cuando se enfoca en el manejo de déficits cognitivos y conductuales específicos. Por ejemplo, los pacientes con atrofia cortical posterior se benefician de técnicas, terapias y adaptaciones dirigidas a las alteraciones visuales, los pacientes con síndrome corticobasal pueden beneficiarse de terapia ocupacional dirigida a la apraxia ideomotora (Mendez et al., 2019).

Un aspecto fundamental de la evaluación de estos pacientes consiste en determinar la presencia de antecedentes familiares y la necesidad de pruebas y asesoramiento genéticos. En caso

de historia familiar de EA de inicio precoz, es aconsejable realizar asesoramiento genético antes de realizar un análisis genético para los genes PSEN1, PSEN2 y APP, ya que la EA familiar conlleva implicaciones para otros miembros de la familia, incluida la posibilidad de reconocer portadores presintomáticos de estos genes, con las correspondientes implicaciones para su bienestar psicológico y su futuro (Mendez et al., 2019).

El apoyo psicosocial es de vital importancia en el manejo de la EA de inicio precoz. En comparación con los pacientes con EA de inicio tardío, los pacientes con EA de inicio precoz presentan una situación previa de independencia total y alta productividad, y presentan generalmente niveles más altos de conciencia de enfermedad y ansiedad generalizada temprana (Joshi et al., 2017) con un riesgo potencialmente mayor de suicidio (Baptista et al., 2017). Se requieren esfuerzos especiales para brindar apoyo psicológico o psiquiátrico y utilizar grupos de apoyo apropiados para la edad y recursos comunitarios.

RECOMENDACIONES FINALES

- Las manifestaciones clínicas de la EAIP son heterogéneas, con mayor frecuencia de formas atípicas en su presentación.
- Es importante valorar posibles formas genéticas y proporcionar asesoramiento genético al paciente y a sus familiares.
- La EAIP tiene un alto impacto psicosocial para el paciente y su entorno, por lo que es importante su identificación, manejo clínico y el apoyo psicológico al paciente y la familia

BIBLIOGRAFÍA

- Ali F, Whitwell J, Martin P, Senjem M, Knopman D, Jack C, et al. [¹⁸F] AV-1451 uptake in corticobasal syndrome: the influence of beta-amyloid and clinical presentation. *J Neurol*. 2018; 265(5): 1079-88.
- Alladi S, Xuereb J, Bak T, Nestor P, Knibb J, Patterson K, et al. Focal cortical presentations of Alzheimer's disease. *Brain J Neurol*. 2007; 130(Pt 10): 2636-45.
- Andreasen N, Hesse C, Davidsson P, Minthon L, Wallin A, Winblad B, et al. Cerebrospinal fluid beta-amyloid(1-42) in Alzheimer disease: differences between early- and late-onset Alzheimer disease and stability during the course of disease. *Arch Neurol*. 1999; 56(6): 673-80.

- Ayodele T, Rogaeva E, Kurup JT, Beecham G, Reitz C. Early-Onset Alzheimer's Disease: What Is Missing in Research? *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2021; 21(2): 4.
- Baptista MAT, Santos RL, Kimura N, Barbeito Lacerda I, Nascimento Dourado MC. Disease awareness may increase risk of suicide in young onset dementia: a case report. *Dement Neuropsychol.* 2017; 11(3): 308-11.
- Chang KJ, Hong CH, Lee KS, Kang DR, Lee JD, Choi SH, et al. Mortality risk after diagnosis of early-onset Alzheimer's disease versus late-onset Alzheimer's disease: a propensity score matching analysis. *J Alzheimers Dis.* 2017; 56(4): 1341-8.
- Contador J, Pérez-Millán A, Tort-Merino A, Balasa M, Falgàs N, Olives J, et al. Longitudinal brain atrophy and CSF biomarkers in early-onset Alzheimer's disease. *Neuroimage Clin.* 2021; 32: 102804.
- Crutch SJ, Schott JM, Rabinovici GD, Murray M, Snowden JS, van der Flier WM, et al; Alzheimer's Association ISTAART Atypical Alzheimer's Disease and Associated Syndromes Professional Interest Area. Consensus classification of posterior cortical atrophy. *Alzheimers Dement.* 2017; 13(8): 870-84.
- Di Stefano F, Kas A, Habert MO, Decazes P, Lamari F, Lista S, et al. The phenotypical core of Alzheimer`disease-related and norelated coticobasal síndrome variants: a systematic clinical,-neuropsychological,imaging and biomarker study. *Alzheimer`s Dement J Alzheimers Assoc.* 2016; 12(7): 786-95.
- Fiford CM, Ridgway GR, Cash DM, Modat M, Nicholas J, Manning EN, et al. Patterns of progressive atrophy vary with age in Alzheimer's disease patients. *Neurobiol Aging.* 2018; 63: 22-32.
- Fortea J, Illán-Gala I, Molinuevo JL. Enfermedad de Alzheimer en discapacitados. En: Manzo MS, Fortea J, Villarejo A, Sánchez del Valle R, eds. *Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología.* Luzán 5; 2018.
- Fortea J, Pegueroles J, Alcolea D, Belbin O, Dols-Icardo O, Vaqué-Alcázar L, et al. APOE4 homozygosity represents a distinct genetic form of Alzheimer's disease. *Nat Med.* 2024; 30(5): 1284-91.
- Fortea J, Zaman SH, Hartley S, Rafii MS, Head E, Carmona-Iragui M. Alzheimer's disease associated with Down syndrome: a genetic form of dementia. *Lancet Neurol.* 2021; 20(11): 930-42.
- Frisoni GB, Pievani M, Testa C, Sabattoli F, Bresciani L, Bonetti M, et al. The topography of grey matter involvement in early and late onset Alzheimer's disease. *Brain.* 2007; 130(Pt 3): 720-30.

- Gerritsen AA, Bakker C, Verhey FR, de Vugt ME, Melis RJ, Koopmans RT. Prevalence of comorbidity in patients with young-onset Alzheimer disease compared with late-onset: A comparative cohort study. *JAMDA*. 2016; 17(4): 318-23.
- Holden S, Bettcher B, Pelak V. Update on posterior cortical atrophy. *Curr Opin Neurol*. 2020; 33(1): 68-73.
- Joshi A, Ringman JM, Lee AS, Juarez KO, Mendez MF. Comparison of clinical characteristics between familial and non-familial early onset Alzheimer's disease. *J Neurol*. 2012; 259(10): 2182-8.
- Joubert S, Gour N, Guedj E, Didic M, Guériot C, Koric L, et al. Early-onset and late-onset Alzheimer's disease are associated with distinct patterns of memory impairment. *Cortex*. 2016; 74: 217-32.
- Kaur G, Poljak A, Braidy N, Crawford JD, Lo J, Sachdev PS. Fluid Biomarkers and APOE status of early onset Alzheimer's disease variants: A systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis*. 2020; 75(3): 827-43.
- Kawakatsu S, Kobayashi R, Hayashi H. Typical and atypical appearance of early-onset Alzheimer's disease: a clinical, neuroimaging and neuropathological study. *Neuropathology*. 2017; 37(2): 150-73.
- Koga S, Josephs KA, Aiba I, Yoshida M, Dickson DW. Neuropathology and emerging biomarkers in corticobasal syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2022; 93(9): 919-29.
- Koric L, Felician O, Guedj E, Hubert AM, Mancini J, Boucraut J, et al. Could clinical profile influence CSF biomarkers in early-onset Alzheimer disease?. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2010; 24(3): 278-83.
- Koss E, Edland S, Fillenbaum G, Mohs R, Clark C, Galasko D, et al. Clinical and neuropsychological differences between patients with earlier and later onset of Alzheimer's disease: A CERAD analysis. Part XII. *Neurology*. 1996; 46(1): 136-41.
- Lambert MA, Bickel H, Prince M, Fratiglioni L, von Strauss E, Frydecka D, et al. Estimating the burden of early onset dementia; systematic review of disease prevalence. *Eur J Neurol*. 2014; 21(4): 563-9.
- La Joie R, Visani AV, Lesman-Segev OH, Baker SL, Edwards L, Iaccarino L, et al. Association of APOE4 and clinical variability in Alzheimer disease with the pattern of Tau- and amyloid-PET. *Neurology*. 2021; 96(5): e650-61.
- Lee SE, Rabinovici GD, Mayo MC, Wilson SM, Seeley WW, DeArmond SJ, et al. Clinicopathological correlations in corticobasal degeneration. *Ann Neurol*. 2011; 70(2): 327-40.

- Marshall GA, Fairbanks LA, Tekin S, Vinters HV, Cummings JL. Early-onset Alzheimer's disease is associated with greater pathologic burden. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2007; 20(1): 29-33.
- Mendez MF, Lee AS, Joshi A, Shapira JS. Nonamnestic presentations of early-onset Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2012; 27(6): 413-20.
- Mendez MF, Paholpak P, Lin A, Zhang JY, Teng E. Prevalence of traumatic brain injury in early versus late-onset Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2015; 47(4): 985-93.
- Mendez MF. Early-onset Alzheimer disease. *Neurol Clin.* 2017; 35(2): 263-81.
- Mendez MF. Early-onset Alzheimer disease and its variants. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2019; 25(1): 34-51.
- Migliaccio R, Agosta F, Possin K, Canu E, Filippi M, Rabinovici G, et al. Mapping the progression of atrophy in early and late onset Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2015; 46(2): 351-64.
- Migliaccio R, Agosta F, Rascovsky K, Karydas A, Bonasera S, Rabinovici GD, et al. Clinical syndromes associated with posterior atrophy: early age at onset AD spectrum. *Neurology.* 2009; 73(19): 1571-8.
- Murray ME, Graff-Radford NR, Ross OA, Petersen RC, Duara FM, Dickson DW. Neuropathologically defined subtypes of Alzheimer's disease with distinct clinical characteristics: a retrospective study. *Lancet Neurol.* 2011; 10(9): 785-96.
- Nasrallah IM, Chen YJ, Hsieh M-K, Phillips JS, Ternes K, Stokbower GE, et al. 18F-Flortaucipir PET/MRI correlations in nonamnestic and amnestic variants of Alzheimer disease. *J Nucl Med Publ Soc Nucl Med.* 2018; 59(2): 299-306.
- Palasí A, Gutiérrez-Iglesias B, Alegret M, Pujadas F, Olabarrieta M, Liébana D, et al. Differentiated clinical presentation of early and late-onset Alzheimer's disease: is 65 years of age providing a reliable threshold? *J Neurol.* 2015; 262(5): 1238-46.
- Reitz C, Rogaeva E, Beecham GW. Late-onset vs nonmendelian early-onset Alzheimer disease: a distinction without a difference? *Neurol Genet.* 2020; 6(5): e512.
- Sá F, Pinto P, Cunha C, Lemos R, Letra L, Simões M, Santana I. Differences between early and late-onset disease in neuropsychological tests. *Front Neurol.* 2012; 3: 81.
- Schöll M, Ossenkoppele R, Strandberg O, Palmqvist S, Swedish BioFINDER study; Jögi J, et al. Distinct 18F-AV-1451 tau PET retention patterns in early- and late-onset Alzheimer's disease. *Brain.* 2017; 140(9): 2286-94.

- Sintini I, Schwarz CG, Martin PR, Graff-Radford J, Machulda MM, Senjem ML, et al. Regional multimodal relationships between tau, hypometabolism, atrophy, and fractional anisotropy in atypical Alzheimer's disease. *Hum Brain Mapp.* 2019; 40(5): 1618-31.
- Sirkis DW, Bonham LW, Johnson TP, La Joie R, Yokoyama JS. Dissecting the clinical heterogeneity of early-onset Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry.* 2022; 27(6): 2674-88.
- Smith R, Schöll M, Widner H, van Westen D, Svenningsson P, Hägerström D, et al. In vivo retention of 18F-AV-1451 in corticobasal syndrome. *Neurology.* 2017; 89(8): 845-53.
- Smits LL, Pijnenburg YA, van der Vlies AE, Koedam ELGE, Bouwman FH, Reuling IEW, et al. Early onset APOE E4-negative Alzheimer's disease patients show faster cognitive decline on non-memory domains. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015; 25(7): 1010-7.
- Tellechea P, Pujol N, Esteve-Belloch P, Echeveste B, García-Eulate MR, Arbizu J, et al. Early- and late-onset Alzheimer disease: Are they the same entity? *Neurologia (Engl Ed).* 2018; 33(4): 244-53.
- Tourinho Baptista MA, Santos RL, Kimura N, Barbeito Lacerda I, Nascimento Dourado MC. Disease awareness may increase risk of suicide in young onset dementia: a case report. *Dement Neuropsychol.* 2017; 11(3): 308-11.
- Toyota Y, Ikeda M, Shinagawa S, Matsumoto T, Matsumoto N, Hokoishi K, et al. Comparison of behavioral and psychological symptoms in early-onset and late-onset Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2007; 22(9): 896-901.
- Van der Flier WM, Pijnenburg YA, Fox NC, Scheltens P. Early onset versus late-onset Alzheimer's disease: the case of the missing APOE.4 allele. *Lancet Neurol.* 2011; 10(3): 280-8.
- Van Vliet D, de Vugt ME, Bakker C, Pijnenburg YAL, Verhoeven Dassen MJFJ, Koopmans RTCM, et al. Time to diagnosis in young-onset dementia as compared with late-onset dementia. *Psychol Med.* 2013; 43(2): 423-32.
- Wattmo C, Wallin ÅK. Early- versus late-onset Alzheimer's disease in clinical practice: cognitive and global outcomes over 3 years. *Alzheimers Res Ther.* 2017; 9(1): 70.



Lina Carazo Barrios,
José Antonio Reyes Bueno

INTRODUCCIÓN: CONCEPTO E IMPACTO

El **deterioro cognitivo subjetivo (DCS)** o **queja cognitiva subjetiva (QCS)** se define como la autopercepción de la pérdida de rendimiento previo en uno o más dominios cognitivos que no se manifiesta en forma de déficits cognitivos en la exploración neuropsicológica (Sociedad Española de Neurología [SEN], 2018) y que no ocasiona dificultades o deterioro funcional en la persona. Por otro lado, las personas que no refieren un deterioro subjetivo de la memoria y que no muestran alteraciones en la exploración neuropsicológica, pero que expresan preocupación por su salud cognitiva debido a razones diversas (historia familiar de deterioro cognitivo, trabajo en asistencia sanitaria, historia médica personal, etc.) se denominan “**worried-well**”.

El término fue acuñado hace una década para designar una situación cada vez más frecuente, en el contexto de una población cada vez más envejecida y cada vez más preocupada, informada y sensibilizada por su salud cognitiva. Suscita un interés creciente a clínicos y a investigadores, ya que existe evidencia que apunta a que podría constituir el estadio inicial, preclínico, del continuo constituido por el deterioro cognitivo leve (DCL) y el deterioro cognitivo con repercusión funcional. Además, se asocia con un mayor riesgo de presentar anomalías en los biomarcadores de enfermedad de Alzheimer (EA), así como un mayor riesgo de deterioro cognitivo en el futuro (Jessen et al., 2014a). Estos pacientes con DCS que presentan un riesgo aumentado tienen características heterogéneas, y quedan por definir las características clínicas y epidemiológicas que permitan identificarlos con mayor precisión, para así poder evaluarlos, caracterizarlos y, en caso necesario, tratarlos. El diagnóstico precoz tiene

importantes beneficios: acceso a tratamientos e intervenciones farmacológicas y no farmacológicas que retrasen el deterioro, soporte multidisciplinar a pacientes y familiares, planificación y toma anticipada de decisiones, reducción de costes sanitarios y sociales, etc. (Alzheimer 's Association, 2023).

Sin embargo, el DCS es también altamente inespecífico. Se asocia con una multitud de otras patologías como la ansiedad, distimia, enfermedades neurológicas no neurodegenerativas, trastornos del neurodesarrollo, secuelas de enfermedades neurológicas, etc. Puede tratarse incluso de una condición no patológica, asociada al envejecimiento normal o a rasgos de personalidad.

Son necesarios estudios longitudinales y prospectivos, también estudios poblacionales y estudios clínicos que nos permitan caracterizar con detalle el DCS y así ofrecer un diagnóstico correcto y concreto. Los esfuerzos investigadores y clínicos deben dirigirse a, por un lado, ser capaces de detectar a los pacientes con DCS que presenten un riesgo aumentado de progresión, y por otro lado, a poder identificar con cierto grado de certeza a los pacientes que presentan un DCS debido a enfermedades de otro tipo (psiquiátricas, sistémicas, etc.) para que se puedan beneficiar de un tratamiento correcto y dirigido y no someterse a pruebas complementarias, exploraciones o tratamientos innecesarios.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia y prevalencia del DCS es desconocida. Varía según el tipo de población analizada, su nivel educativo, sus comorbilidades e incluso su procedencia. La incidencia global de deterioro cognitivo y enfermedad de Alzheimer en pacientes con DCS es de 17,7 por 1.000 personas-año, en oposición a 14,2 por 1.000 personas-año en controles sin DCS. Sin embargo, la incidencia de deterioro cognitivo y enfermedad de Alzheimer en personas con DCS es más elevada cuando se trata de participantes reclutados en clínicas de memoria, y los participantes reclutados en este tipo de entornos presentan también una mayor incidencia de enfermedades neurodegenerativas diferentes a la EA (Snitz et al., 2018; Slot et al., 2019; Pike et al., 2022). No obstante, los datos epidemiológicos

TABLA 1. Criterios diagnósticos de DCS (2014). Tomado de Jessen et al., 2014a.

Criterios diagnósticos
<ol style="list-style-type: none"> 1. Declinar autopercebido y persistente en la capacidad cognitiva, en comparación con un estado previo normal y no relacionado con un evento o desencadenante agudo 2. Resultados normales en test cognitivos validados y estandarizados, con respecto a los niveles normales para su edad, sexo y nivel educativo <p><i>Ambos criterios deben estar presentes</i></p>
Criterios de exclusión
<ol style="list-style-type: none"> 1. Presencia de deterioro cognitivo leve, o enfermedad de Alzheimer en cualquier estadio 2. Presencia de una enfermedad neurológica (salvo el deterioro cognitivo), psiquiátrica, cualquier otra patología médica, uso de medicación o abuso de sustancias, que pueda explicar el deterioro

disponibles están limitados aún por la gran heterogeneidad de las poblaciones analizadas (Rabin et al., 2015; Mitchell et al., 2014): características demográficas, criterios diagnósticos, herramientas de valoración neuropsicológica, análisis de biomarcadores, etc. Igual que se conocen con bastante certeza los factores demográficos más frecuentes en pacientes con EA y DCL (edad avanzada, nivel educativo disminuido y género femenino), aquellos presentes con más frecuencia en el DCS no se conocen con claridad, y tampoco si podrían ser comunes a ambas patologías.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS: CONCEPTUALIZACIÓN CLÍNICA

Los criterios diagnósticos del DCS descritos inicialmente en 2014 (Jessen et al., 2014a) y en uso actualmente se muestran en la [Tabla 1](#).

Debemos considerar que es la exploración neuropsicológica normal, y no patológica, la que define el cuadro. Esto permite establecer un punto de normalidad cognitiva a partir del cual se podrá realizar un seguimiento posterior. Por otro lado, la asociación del DCS con enfermedades psiquiátricas y rasgos de

personalidad es frecuente e importante. Sin embargo, la presencia de una enfermedad psiquiátrica de entidad suficiente para justificar la presencia de quejas cognitivas constituye un criterio de exclusión (hablaríamos entonces de un deterioro cognitivo subjetivo asociado a la enfermedad psiquiátrica). Los pacientes con ansiedad y síntomas depresivos pueden presentar un deterioro cognitivo, y los pacientes con deterioro cognitivo pueden presentar síntomas de apatía, nerviosismo, tristeza, etc. Diferenciar y definir claramente estos cuadros continúa siendo un reto diagnóstico.

EXPLORACIÓN NEUROPSICOLÓGICA

La evaluación neuropsicológica es una herramienta poderosa que permite orientar, confirmar y concretar de forma objetiva y cuantificable los síntomas cognitivos que refiere el paciente. Sin embargo, no existe un consenso con respecto a qué test cognitivos aplicar en cada caso y la elección de unos u otros varía en función de factores como el nivel cultural del paciente, los síntomas predominantes que aqueje o incluso la idiosincrasia de cada profesional o de cada centro. Además, los test cognitivos breves más frecuentes (MSME, MoCA, etc.) pueden mostrar una precisión diagnóstica limitada (Jessen et al., 2020). Todo esto dificulta su aplicación en el DCS y la homogeneización y reproducibilidad de los resultados obtenidos en la evaluación cognitiva.

Se han desarrollado test cognitivos específicos para la evaluación de pacientes con DCS, especialmente su severidad (Rabin et al., 2015). Algunos ejemplos son la versión autoadministrada de la **escala de medida de cognición diaria (ECog)** (Farias et al., 2008), el índice de cambio cognitivo (**Cognitive Change Index**) (Rattanabannakit et al., 2016), el **cuestionario de deterioro cognitivo subjetivo (SCD-Q)** (Rami et al., 2014), la **entrevista estructurada para evaluación del DCS** (Miebach et al., 2019), o incluso un acercamiento usando una **entrevista breve de dos preguntas** acerca del grado de preocupación asociado al DCS (Jessen, 2010). Estas herramientas han sido validadas, pero ninguna puede considerarse *gold standard* en la valoración del DCS y presentan gran heterogeneidad y variabilidad (Rabin et al., 2015), lo que dificulta su uso generalizado y por

tanto su aplicabilidad global en el contexto clínico (Molinuevo et al., 2017).

En ausencia de un test cognitivo común, proponemos el uso de baterías o test que evalúen múltiples dominios cognitivos y para las que se disponga de datos de normalidad ajustados a la edad, el sexo y el nivel educativo; la puntuación debe situarse en la normalidad o por encima de ella (Jessen et al., 2020) en las herramientas elegidas.

SÍNTOMAS DE ALARMA: DETERIORO COGNITIVO SUBJETIVO “PLUS”

La mayoría de los pacientes con DCS no desarrollará en el futuro un deterioro cognitivo leve o enfermedad de Alzheimer; sin embargo, esta progresión sí ocurre en un porcentaje de personas mayor al esperable por la edad y el nivel educativo en pacientes con DCS con respecto a pacientes sanos, con un riesgo aproximado del doble (OR= 2,48) (Pike et al., 2022; Mitchell et al., 2014).

Así, la presencia de DCS constituye un indicador temprano de deterioro cognitivo futuro en determinados individuos (Slot et al., 2019). La identificación de estos individuos con DCS que están en riesgo de progresión y de presentar una EA subyacente en estado preclínico se sitúa en el corazón de los esfuerzos investigadores. Para ello se han desarrollado los criterios de **DCS “plus”** (Jessen et al., 2014a), de uso extendido y creciente pero no validados prospectivamente, aunque se han aplicado en estudios en los que han demostrado tener una potencia importante a la hora de predecir la conversión a DCL y EA (Pike et al., 2022) (Tabla 2).

Estos criterios no deben aplicarse de forma estricta y rígida, sino más bien como un conjunto de características clínicas que conforman un perfil de riesgo incrementado. Un metaanálisis muy reciente (Li et al., 2023) informa de que todos ellos de forma independiente comportan un aumento significativo del riesgo de desarrollo de deterioro cognitivo neurodegenerativo, pero los que tienen un mayor peso son **la presencia de APOE ε4 o biomarcadores de patología amiloide, la edad de inicio a partir de 60 años, la presencia de tabaquismo activo y la confirmación del deterioro por parte de un informante.**

TABLA 2. Criterios de DCS “plus”. En la mitad superior de la tabla aparecen los criterios originalmente descritos en 2014, y en la mitad inferior otros añadidos en estudios recientes, referenciados en la tabla.

Deterioro cognitivo subjetivo "PLUS": criterios originales (Jessen et al., 2014a)

1. Deterioro subjetivo en la memoria por encima de otros dominios cognitivos
2. Inicio en los 5 años previos
3. Edad de inicio > 60 años
**En pacientes menores de 60 años, la probabilidad de que el DCS se deba a una patología secundaria (ej. distimia) y no a un proceso neurodegenerativo latente es mayor, sin embargo, evidencia reciente indica que los pacientes menores de 70 años presentan un mayor riesgo de progresión que los más ancianos (Pike, 2022).*
4. Presencia de preocupación con respecto al deterioro
**En los pacientes con DCS que expresan preocupación por el deterioro, el riesgo de desarrollar deterioro cognitivo posteriormente se multiplica por 2 con respecto a pacientes con DCS que no expresan preocupación por el deterioro (Sociedad Española de Neurología, 2018), y se observa además una mayor deposición de amiloide cerebral (Verfaillie, 2019). Incluso hay autores que apuntan a que los pacientes con DCS que no expresan preocupación presentan un riesgo de deterioro cognitivo neurodegenerativo similar al de la población general, no suponiendo por tanto un claro marcador de riesgo (Hopper, 2023; Jessen, 2014b).*
5. Percepción subjetiva de capacidad cognitiva menor a personas de similar edad
6. Confirmación del deterioro por parte de un informante
7. Presencia de alelo APOE ε4 o biomarcadores de patología amiloide

Criterios adicionales (Jessen et al., 2020; Li et al., 2023)

1. Deterioro consistente y constante en el tiempo
2. Búsqueda de asistencia médica con respecto al deterioro
3. Presencia de comorbilidades psiquiátricas
4. Menor nivel de escolaridad
5. Tabaquismo activo

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico inicial del DCS descansa sobre una anamnesis cognitiva exhaustiva y detallada, tanto al paciente como al informador, que al inicio permitirá orientar el cuadro y decidir sobre posibles estudios complementarios o intervenciones. La

evidencia indica que un paciente con DCS, por el mero hecho de consultar por este síntoma, presenta un mayor riesgo de progresión, por lo que proponemos que todos los pacientes que cumplan criterios de DCS se sometan a una anamnesis orientada y a un *screening* etiológico básico (Jessen et al., 2020):

- **Patologías neurológicas:** enfermedad de Parkinson, enfermedad cerebrovascular, enfermedades desmielinizantes, tóxicas o carenciales como la esclerosis múltiple, la hipovitaminosis B12, traumatismo craneoencefálico, etc.
- **Patologías psiquiátricas:** la mayoría de enfermedades psiquiátricas (depresión, ansiedad, esquizofrenia, trastorno bipolar, etc.) pueden cursar con síntomas cognitivos. La depresión mayor es un potente factor de riesgo de desarrollo de deterioro cognitivo neurodegenerativo (Köhler et al., 2010; Korczyn & Halperin, 2009), tendiendo un carácter acumulativo y “dosis-dependiente” (a más episodios depresivos, mayor riesgo) (Dotson et al., 2010) y condicionando un deterioro más rápido (Wilson et al., 2004). Además, existen algunas variables psicosociales y rasgos de personalidad (neuroticismo, baja autoconciencia, escaso soporte familiar y social, mala autopercepción del estatus social, etc.) o niveles elevados de estrés, que cuando se asocian a un DCS pueden implicar un mayor riesgo de progresión a deterioro cognitivo. No obstante, la interacción entre los trastornos del ánimo y el DCS es muy compleja, ya que la presencia de quejas cognitivas puede ser un reflejo de un trastorno de ánimo subyacente, facilitado por la baja autoestima que a este trastorno anímico acompaña: la presencia de quejas cognitivas podría constituir un indicador más de la salud mental que de la salud cognitiva del paciente (Hopper et al., 2023). La literatura al respecto es muy variable: algunos estudios analizan el antecedente o la presencia actual de trastornos del ánimo, otros excluyen pacientes con cualquier diagnóstico previo de depresión o ansiedad, y otros (la minoría) sí analizan la presencia de depresión como una variable modificadora del riesgo de progresión del DCS.

RECOMENDACIÓN:

El objetivo último debe ser discriminar entre los pacientes con una enfermedad psiquiátrica como la ansiedad o la

depresión en entidad, intensidad y frecuencia suficiente como para provocar un deterioro cognitivo, de aquellos con un DCS propiamente dicho que asocia síntomas leves de ansiedad y distimia, los cuales pueden formar parte del propio proceso del DCS o ser incluso una reacción adaptativa normal a la aparición de estos déficits cognitivos autopercibidos, de forma incluso más manifiesta en personas jóvenes, con actividad laboral o familiar normal y con una demanda funcional elevada. Debemos evitar atribuir cualquier síntoma o queja cognitiva a un antecedente remoto de ansiedad o distimia o a la presencia de síntomas leves o de aparición reciente. De nuevo, la historia clínica será nuestra arma más poderosa.

- **Patologías somáticas intercurrentes o concurrentes** que pueden cursar con síntomas cognitivos: diabetes, patología tiroidea descompensada, hipertensión, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, anemia o ferropenia, hepatopatías y nefropatías descompensadas, enfermedades infecciosas activas o deficiencias nutricionales.
- **Consumo de sustancias o drogas** que pueden provocar síntomas cognitivos: sedantes e hipnóticos, anticolinérgicos, opioides, corticoides, neuromoduladores, etc. El uso de drogas como el cannabis, o el consumo de alcohol pueden cursar de forma similar.

Un diagnóstico complementario dirigido a descartar todas estas patologías puede comportar un coste excesivo y ser poco eficiente y difícilmente asumible en el sistema sanitario actual. Por tanto, los estudios complementarios a realizar deberán estar marcados por la historia previa del paciente, sus antecedentes, sus circunstancias vitales y personales, su situación sociofamiliar, etc. Una aproximación al *screening* etiológico en un paciente con DCS sería, al menos, realizar una **analítica global con parámetros de función hepatorenal, tiroidea, perfil férrico, cribado de diabetes y patología tiroidea, y en casos seleccionados determinación de vitamina B12 y ácido fólico.**

En caso de que se identifique una causa del DCS, el manejo pasará lógicamente por su corrección o tratamiento. Si no la hubiera, los pacientes que refieran un **DCS persistente y uno o varios de los criterios de DCS “plus”** pueden beneficiarse de una valoración del riesgo cognitivo: una prueba de neuroimagen

TABLA 3. Continuum clínico de la EA. Tomado de Jack et al., 2019.

Stage 1	Stage 2	Stage 3	Stage 4	Stage 5	Stage 6
No objective or subjective evidence for cognitive decline or impairment and no behavioral symptoms	Subjective or subtle objective cognitive decline (or both), and not meeting criteria for impairment; mild, recent onset behavioural symptoms could co-occur or could be the predominant symptom	Objective cognitive decline to the level of impairment, and mild functional impairment possible, but independence preserved	Mild dementia	Moderate dementia	Severe dementia

cerebral seguida de otros estudios complementarios si se considera que tienen indicación (estudios analíticos más avanzados o incluso estudio de biomarcadores moleculares o genéticos). Los pacientes identificados como de alto riesgo tras este *screening* serán subsidiarios de un seguimiento clínico estrecho y, de forma primordial, de modificación de los factores de riesgo.

DCS Y BIOMARCADORES

El uso de biomarcadores diagnósticos en la EA ha supuesto un cambio de paradigma en esta patología, permitiendo establecer un diagnóstico molecular con un grado de certeza elevado y detectar y confirmar el diagnóstico en casos sospechosos en estadios muy precoces, o incluso en fases preclínicas de la enfermedad. El sistema de **clasificación A/T/N (amiloide, Tau, neurodegeneración)** se utiliza de manera extendida en estudios de investigación y en el ámbito clínico en todo el mundo (Jack et al., 2016). Este sistema ha permitido también delinear el continuum clínico-patológico de la EA: en pacientes con presencia de biomarcadores de patología amiloide, se definen 6 estadios conforme el deterioro empeora y ocasiona más incapacidad funcional (Tabla 3) (Jack et al., 2019).

Cómo relacionar el sistema de clasificación A/T/N con el DCS, y dónde ubicar el DCS en este continuum continúan siendo incógnitas abiertas en este campo. Existe evidencia creciente que aplica el sistema de clasificación de biomarcadores a cohortes de pacientes con DCS, e indica que si bien la mayoría de los que consultan tienen un perfil de biomarcadores normal, la positividad de biomarcadores (sobre todo amiloide) es más frecuente en personas con DCS, e implica un mayor riesgo de progresión del deterioro cognitivo y de desarrollo de EA, así como una velocidad de progresión del deterioro más rápida (Jack et al., 2019; Ebenau et al., 2020; Soldan et al., 2019). Además, la presencia y la severidad del DCS se asocia con una mayor carga de depósito de amiloide y de Tau cerebral, mayores grados de atrofia, cambios microestructurales y cambios en la activación funcional (Verfaillie et al., 2019; Amariglio et al., 2012; Buckley et al., 2017). Así, parece existir una asociación bidireccional: la presencia de EA preclínica es más probable en personas con DCS, y las personas con DCS que tienen positividad de biomarcadores progresan más rápido y con mayor probabilidad hacia DCL.

Por tanto, con la evidencia disponible, se puede localizar el DCS dentro del continuum clínico de la EA. La entidad denominada “EA preclínica” según la terminología de la NIA-AA (Jack et al., 2017), que comprende los estadios 1 y 2 del continuum (Sperling et al., 2011), define a pacientes con un estado y función cognitiva normal, pero con positividad de biomarcadores de patología amiloide. El DCS puede encuadrarse en el estadio 2, una etapa transicional en la que la cognición no es completamente normal (en oposición al estadio 1), y esta anormalidad sutil se refleja en la percepción subjetiva del deterioro sin reflejar aún alteraciones en la exploración neuropsicológica. A partir del estadio 3 se inicia la fase de DCL.

A pesar de esta cantidad creciente de evidencia, los datos disponibles son aún evidencia de origen grupal, y quedan aún por conocer puntos fundamentales como el valor predictivo positivo y negativo de los biomarcadores para predecir progresión de DCS a DCL, su cambio longitudinal a lo largo del continuum EA, etc.

TRATAMIENTO

Recomendaciones generales

El tratamiento del deterioro cognitivo se abordará en detalle en otro capítulo de la presente guía. No obstante, el tratamiento del DCS presenta algunas particularidades. Las intervenciones farmacológicas y no farmacológicas van destinadas a frenar o incluso evitar la progresión de DCS a DCL, pero una gran parte de pacientes con DCS no entran en la categoría de EA preclínica y no progresarán en el futuro. Por lo tanto, es fundamental tranquilizar a los pacientes que consultan por este motivo. **La consulta médica por DCS puede ser un momento idóneo para informar al paciente y dar recursos para modificar en la medida de lo posible los factores de riesgo que pueda presentar**, los cuales son responsables de hasta un 40% de casos (Frisoni et al., 2023).

Intervenciones no farmacológicas

Las intervenciones no farmacológicas cuentan con evidencia creciente sobre su efectividad en el tratamiento del DCS (Roheger et al., 2021; Brioschi et al., 2021): se contemplan programas educativos (Bhome et al., 2018), ejercicio físico (Voss et al., 2019), entrenamiento cognitivo, y otras intervenciones que son también útiles en el DCL, por lo tanto, no sorprende que sean efectivas en el tratamiento del DCS. Las intervenciones basadas en la psicoeducación y la psicoterapia podrían ser beneficiosas también para mejorar la metacognición, es decir, la percepción de la propia función cognitiva, la preocupación o ansiedad y la baja autoestima derivada. Los pacientes con DCS podrían beneficiarse de intervenciones psicoeducativas independientemente de la etiología de su deterioro (Bhome et al., 2018).

Intervenciones farmacológicas

Los nootrópicos, sustancias de potenciación cognitiva o “smart-drugs” hasta la fecha no han demostrado evidencia suficiente para recomendar su uso (Brioschi et al., 2021). Las intervenciones no farmacológicas han podido demostrar su efectividad por encima de las farmacológicas hasta el momento presente.

CONCLUSIONES

- El **deterioro cognitivo subjetivo se define** como la percepción subjetiva de tener una función cognitiva peor o de haber perdido rendimiento cognitivo en comparación con un nivel de rendimiento previo normal, sin reflejarse esta pérdida en la exploración neuropsicológica.
- El DCS se asocia a un mayor riesgo de progresión a deterioro cognitivo leve, sobre todo en pacientes que presentan alguna de las características de alarma que definen el **DCS “plus”**, de los cuales las más importantes son la presencia de APOE ε4 o biomarcadores de patología amiloide, la edad de inicio a partir de 60 años, la presencia de tabaquismo activo y la confirmación del deterioro por parte de un informante.
- Como primer paso en el **estudio etiológico**, se debe realizar una historia clínica completa que descarte la presencia de enfermedades neurológicas, psiquiátricas, metabólicas, cardíacas o hepatorrenales, y el consumo de fármacos o sustancias que puedan interferir en la función cognitiva. Posteriormente, se puede realizar un cribado analítico básico. En los pacientes que presenten características de DCS “plus” se puede plantear realizar una prueba de neuroimagen cerebral y, en caso de estar indicado, estudios analíticos avanzados o determinación de biomarcadores.
- Los pacientes con DCS presentan con mayor frecuencia depósitos de amiloide, mayor presencia de Tau y cambios estructurales y funcionales que se relacionan con un mayor riesgo y mayor velocidad de progresión del deterioro cognitivo. El DCS en pacientes con presencia de biomarcadores de amiloide podría encuadrarse dentro de la definición de enfermedad de Alzheimer preclínica, en el estadio 2 de la NIA-AA.
- El manejo del DCS se basa sobre todo en la modificación de los factores de riesgo. Se pueden emplear estrategias no farmacológicas, como intervenciones educativas, ejercicio físico o estrategias de entrenamiento cognitivo. Los nootrópicos, sustancias de potenciación cognitiva o “smart-drugs” estudiados aún no han demostrado evidencia suficiente para recomendar el uso.

BIBLIOGRAFÍA

- Alzheimer's Association. 2023 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.* 2023; 19(4): 1598-695.
- Amariglio RE, Becker JA, Carmasin J, Wadsworth LP, Lorus N, Sullivan C, et al. Subjective cognitive complaints and amyloid burden in cognitively normal older individuals. *Neuropsychologia.* 2012; 50(12): 2880-6.
- Bhome R, Berry AJ, Huntley JD, Howard RJ. Interventions for subjective cognitive decline: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2018; 8(7): e021610.
- Brioschi Guevara A, Bieler M, Altomare D, Berthier M, Csajka C, Dautricourt S, et al. Protocols for cognitive enhancement. A user manual for Brain Health Services—part 5 of 6. *Alzheimers Res Ther.* 2021; 13(1): 172.
- Buckley RF, Hanseeuw B, Schultz AP, Vannini P, Aghjayan SL, Properzi MJ, et al. Region-specific association of subjective cognitive decline with tauopathy independent of global β -amyloid burden. *JAMA Neurol.* 2017; 74(12): 1455-63.
- Dotson VM, Beydoun MA, Zonderman AB. Recurrent depressive symptoms and the incidence of dementia and mild cognitive impairment. *Neurology.* 2010; 75(1): 27-34.
- Ebenau JL, Timmers T, Wesselman LMP, Verberk IMW, Verfaillie SCJ, Slot RER, et al. ATN classification and clinical progression in subjective cognitive decline: The SCIENCE project. *Neurology.* 2020; 95(1): e46-58.
- Farias ST, Mungas D, Reed BR, Cahn-Weiner D, Jagust W, Baynes K, et al. The measurement of everyday cognition (ECog): Scale development and psychometric properties. *Neuropsychology.* 2008; 22(4): 531-44.
- Frisoni GB, Altomare D, Ribaldi F, Villain N, Brayne C, Mukadam N, et al. Dementia prevention in memory clinics: recommendations from the European task force for brain health services. *Lancet Reg Health Eur.* 2023; 26: 100576.
- Hopper S, Hammond NG, Taler V, Stinchcombe A. Biopsychosocial correlates of subjective cognitive decline and related worry in the canadian longitudinal study on aging. *Gerontology.* 2023; 69(1): 84-97.
- Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Feldman HH, Frisoni GB, et al. A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. *Neurology.* 2016; 87(5): 539-47.
- Jack CR, Wiste HJ, Therneau TM, Weigand SD, Knopman DS, Mielke MM, et al. Associations of amyloid, tau, and neurode-

generation biomarker profiles with rates of memory decline among individuals without dementia. *JAMA*. 2019; 321(23): 2316-25.

- Jessen F, Amariglio RE, Boxtel M, Breteler M, Ceccaldi M, Chéte-
lat G, et al. A conceptual framework for research on subjective
cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers
Dement*. 2014a; 10(6): 844-52.
- Jessen F, Amariglio RE, Buckley RF, Van Der Flier WM, Han Y,
Molinuevo JL, et al. The characterisation of subjective cognitive
decline. *Lancet Neurol*. 2020; 19(3): 271-8.
- Jessen F, Wolfsgruber S, Wiese B, Bickel H, Mösch E, Kadusz-
kiewicz H, et al. AD dementia risk in late MCI, in early MCI, and
in subjective memory impairment. *Alzheimers Dement*. 2014b;
10(1): 76-83.
- Jessen F. Prediction of Dementia by Subjective Memory Impair-
ment: Effects of severity and temporal association with cognitive
impairment. *Arch Gen Psychiatry*. 2010; 67(4): 414-22.
- Köhler S, Van Boxtel MPJ, Van Os J, Thomas AJ, O'Brien JT, Jolles
J, et al. Depressive symptoms and cognitive decline in commu-
nity-dwelling older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2010; 58(5): 873-9.
- Korczyn AD, Halperin I. Depression and dementia. *J Neurol Sci*.
2009; 283(1-2): 139-42.
- Li H, Tan CC, Tan L, Xu W. Predictors of cognitive deterioration
in subjective cognitive decline: evidence from longitudinal stu-
dies and implications for SCD-plus criteria. *J Neurol Neurosurg
Psychiatry*. 2023; 94(10): 844-54.
- Miebach L, Wolfsgruber S, Polcher A, Peters O, Menne F, Luther
K, et al. Which features of subjective cognitive decline are rela-
ted to amyloid pathology? Findings from the DELCODE study.
Alzheimers Res Ther. 2019; 11(1): 66.
- Mitchell AJ, Beaumont H, Ferguson D, Yadegarfar M, Stubbs B.
Risk of dementia and mild cognitive impairment in older peo-
ple with subjective memory complaints: meta-analysis. *Acta
Psychiatr Scand*. 2014; 130(6): 439-51.
- Molinuevo JL, Rabin LA, Amariglio R, Buckley R, Dubois B, Ellis
KA, et al. Implementation of subjective cognitive decline criteria
in research studies. *Alzheimers Dement*. 2017; 13(3): 296-311.
- Pike KE, Cavuoto MG, Li L, Wright BJ, Kinsella GJ. Subjective
cognitive decline: level of risk for future dementia and mild
cognitive impairment, a meta-analysis of longitudinal studies.
Neuropsychol Rev. 2022; 32(4): 703-35.
- Rabin LA, Smart CM, Crane PK, Amariglio RE, Berman LM, et
al. Subjective cognitive decline in older adults: an overview of

- self-report measures used across 19 international research studies. *J Alzheimers Dis.* 2015; 48(s1): S63-86.
- Rami L, Mollica MA, García-Sánchez C, Saldaña J, Sanchez B, Sala I, et al. The Subjective Cognitive Decline Questionnaire (SCD-Q): A validation study. *J Alzheimers Dis.* 2014; 41(2): 453-66.
 - Rattanabannakit C, Risacher SL, Gao S, Lane KA, Brown SA, McDonald BC, et al. The cognitive change index as a measure of self and informant perception of cognitive decline: relation to neuropsychological tests. *J Alzheimers Dis.* 2016; 51(4): 1145-55.
 - Roheger M, Hennersdorf X, Riemann S, Flöel A, Meinzer M. A systematic review and network meta-analysis of interventions for subjective cognitive decline. *Alzheimers Dement Transl Res Clin Interv.* 2021; 7(1): e12180.
 - Slot RER, Sikkes SAM, Berkhof J, Brodaty H, Buckley R, Cavedo E, et al. Subjective cognitive decline and rates of incident Alzheimer's disease and non-Alzheimer's disease dementia. *Alzheimers Dement.* 2019; 15(3): 465-76.
 - Snitz BE, Wang T, Cloonan YK, Jacobsen E, Chang CH, Hughes TF, et al. Risk of progression from subjective cognitive decline to mild cognitive impairment: The role of study setting. *Alzheimers Dement.* 2018; 14(6): 734-42.
 - Sociedad Española de Neurología. Guía oficial de práctica clínica en demencia. Madrid. Ediciones SEN; 2018.
 - Soldan A, Pettigrew C, Fagan AM, Schindler SE, Moghekar A, Fowler C, et al. ATN profiles among cognitively normal individuals and longitudinal cognitive outcomes. *Neurology.* 2019; 92(14): e1567-79.
 - Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, et al. Toward defining the preclinical stages of 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(3): 280-92.
 - Verfaillie SCJ, Timmers T, Slot RER, Van Der Weijden CWJ, Wesselman LMP, Prins ND, et al. Amyloid- β load is related to worries, but not to severity of cognitive complaints in individuals with subjective cognitive decline: The SCIENCE Project. *Front Aging Neurosci.* 2019; 11: 7.
 - Voss MW, Soto C, Yoo S, Sodoma M, Vivar C, Van Praag H. Exercise and hippocampal memory systems. *Trends Cogn Sci.* 2019; 23(4): 318-33.

- Wilson RS, Mendes De Leon CF, Bennett DA, Bienias JL, Evans DA. Depressive symptoms and cognitive decline in a community population of older persons. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004; 75(1): 126-9.



Ernesto García Roldán, Emilio Franco Macías

INTRODUCCIÓN

El trastorno cognitivo funcional (TCF) es una causa frecuente de pérdida de memoria subjetiva y de deterioro cognitivo leve. Su prevalencia se ha ido incrementado en las consultas especializadas en trastornos de memoria. Es una entidad diferente a la pseudodemencia depresiva y a los trastornos conversivos o facticios (Schmidtke et al., 2008). Su diagnóstico se basa en la detección de síntomas y signos positivos en la anamnesis y en el examen cognitivo, dentro de un ejercicio clínico que supone una vuelta a la forma clásica de trabajar en consultas especializadas en trastornos de memoria (McWhirter et al., 2020).

Un mejor conocimiento de las características clínicas del TCF y realizar su diagnóstico de una forma más directa, diferenciándolo del deterioro cognitivo de causa neurodegenerativa y evitando un proceso laborioso y prolongado de incertidumbre, repetición de pruebas complementarias y revisiones en consultas, es necesario para no acrecentar la ansiedad del paciente, dirigir su tratamiento de una forma apropiada y mejorar la operatividad de consultas especializadas que tienen una perspectiva de sobrecarga en los próximos años.

DEFINICIÓN Y POSICIÓN NOSOLÓGICA

El TCF es un síndrome clínico caracterizado por uno o más síntomas cognitivos que no son mejor explicados por otra condición médica o psiquiátrica –aunque pueden existir comorbilidades– que causan sustancial distrés en el paciente y repercusión funcional, incluyendo el área social u ocupacional. La característica positiva clave es la presencia de inconsistencia interna, observada o medida (McWhirter et al., 2023; Ball et al., 2020).

En ocasiones, la queja cognitiva del TCF puede acompañar a otros síntomas como fatiga y dolor, formando parte de un síndrome más amplio de trastorno neurológico funcional, y ser formulada en consultas de Neurología no cognitiva. El TCF puede estar desencadenado o complicar evolutivamente a trastornos, como el traumatismo craneoencefálico leve y el llamado COVID prolongado (McWhirter et al., 2023).

En el TCF pueden existir síntomas depresivos leves, como anhedonia, falta de motivación y fatiga, pero la semiología cognitiva es diferente a la del deterioro cognitivo asociado a depresión emergente tardía que probablemente alberga una causa neurodegenerativa. En el TCF también puede existir ansiedad fóbica ante la expectativa a padecer una enfermedad neurodegenerativa y alimentada por experiencias previas en las que el paciente cree que se han banalizado sus síntomas. Otra relación compleja es con la personalidad obsesiva y perfeccionista. El TCF puede prevalecer en personas con este rasgo, que han alcanzado logros académicos y laborales, que definen su memoria previa como perfecta y que son particularmente sensibles al fallo (Stone et al., 2015).

EPIDEMIOLOGÍA

Ha habido un incremento progresivo de la prevalencia de TCF en clínicas especializadas en trastornos de memoria. Según estudios el síndrome puede dar cuenta del 12-56% de las derivaciones a estas unidades. Este aumento de prevalencia está en la línea del incremento global del número de pacientes referidos por problemas de memoria, que en países como Reino Unido se ha cuadruplicado en los últimos años (Stone et al., 2015).

BASE FISIOPATOLÓGICA

La base del TCF parece estar en la atención y la metacognición. El modelo explicativo principalmente propuesto involucra varios factores en la génesis, como situaciones de mayor demanda cognitiva o preocupación por síntomas somáticos que incidirían sobre una cognición previa perseverativa, probablemente asociada a personalidad obsesiva, y que llevaría a una disminución de recursos atencionales con presentación de lapsus cognitivos con repercusión funcional. Ahí emerge el

segundo factor, la metacognición, que lleva a una percepción negativa del problema, con interpretación catastrófica de los lapsus, miedo a padecer deterioro cognitivo y depresión. Se termina desarrollando una fobia a actividades con demanda cognitiva, con conductas de evitación de estas y también comportamientos obsesivos centrados en comprobaciones, avisos y notas, con excesiva preocupación y rumiación que descentra al paciente favoreciendo más fallos de atención y alimentando este círculo vicioso (McWhirter et al., 2020; McWhirter et al., 2023).

CLÍNICA

El paciente frecuentemente acude solo a la consulta. Si acude acompañado, una primera característica puede ser la desproporción entre la queja cognitiva formulada por él y la no preocupación que parece transmitir el acompañante, siendo el primero, y no el segundo, el que toma la iniciativa en la entrevista. Es frecuente que pueda traer consigo una lista con las quejas de memoria (Ball et al., 2020).

El paciente puede formular, con cierta ansiedad, una queja pormenorizada, con detalles de citas y médicos, de cómo en consultas previas sus síntomas han podido ser infravalorados con ligereza. Puede referir explícitamente que su memoria previa ha sido excelente, lo que contrasta con los fallos que presenta ahora, que puede describir como catastróficos (McWhirter et al., 2020).

Un dato objetivo, ya demostrando “inconsistencia interna”, es la respuesta larga y elaborada, con lenguaje conservado, que dará cuando el profesional pregunte por el motivo de consulta. La descripción de sus problemas cognitivos, detallada, con muchos ejemplos de lapsus y de fallos de memoria acaecidos en los últimos meses apoya que la memoria episódica y el uso del lenguaje están conservados. A la cuestión de apertura, una respuesta del paciente superior en duración a un minuto es discriminativa de TCF (Jones et al., 2016). Otra clave que denota “inconsistencia interna” es que el paciente pueda funcionar en una ocupación cognitivamente demandante o que los fallos ocurran solo en situaciones particulares.

Un síntoma que el paciente suele referir con detalle son lapsus, bloqueos cognitivos de corta duración y que pueden

llevar a situaciones embarazosas durante una exposición en público o durante conversaciones informales con otras personas. En línea con la “inconsistencia interna”, estos lapsus no impiden un funcionamiento normal, a pesar de que ocurran dentro de actividades complejas como conduciendo durante un viaje (McWhirter et al., 2023).

En la anamnesis, el paciente, cuando no se siente examinado, es capaz de responder de manera rápida e ininterrumpida y con detalle a las cuestiones, incluyendo aquellas que requieren información personal, añadiendo voluntariamente información adicional que no le ha sido solicitada. Pueden en su exposición utilizar fórmulas de tipo “como he dicho antes” aludiendo a una información que ya ha dado respondiendo a una cuestión anterior, lo que denota que funciona la memoria de trabajo y que son conscientes de la repetición. En el mismo sentido, son capaces de responder a preguntas compuestas, que son aquellas en las se formula más de una cuestión, de nuevo poniendo de manifiesto el funcionamiento de la memoria de trabajo.

En otras ocasiones, el paciente más que “lapsus” de corta duración percibe lo que se ha llamado “nube cognitiva”, algo descrito como la sensación de vivir en situación perenne de embotamiento o bajo rendimiento cognitivo.

Otra queja que el paciente suele percibir como grave es el olvido puntual de material muy aprendido, como el PIN y las contraseñas.

También puede formular queja de pérdida de memoria autobiográfica, tanto remota como reciente.

Un elemento importante diferencial para el clínico es que los fallos que el paciente cuenta pueden ser experimentados por la mayoría de las personas sanas.

El curso longitudinal del problema de memoria puede ser inestable o fluctuante.

Un dato clave es que la vivencia que el paciente tiene de estos fallos es catastrófica, en línea con el fracaso en la metacognición que es una de las bases que sustenta este síndrome. A menor escala, lo que los anglosajones denominan “worried well” (preocupación excesiva por fallos que están dentro del rango de experiencia normal), está en la misma línea.

TABLA 1. Características clínicas típicas de trastornos funcionales cognitivos con respecto a las características más comunes en enfermedades neurodegenerativas.

Diferencias entre trastorno cognitivo funcional y enfermedades neurodegenerativas	
Trastornos cognitivos funcionales	Enfermedades neurodegenerativas
Muy preocupado por el problema de memoria	Menos preocupado que el acompañante
Contesta de forma independiente, con respuestas muy detalladas y prolongadas	Suele apoyarse en el informante, da respuestas escuetas y sin mucho detalle
Capaz de responder a preguntas con múltiples componentes	Solo capaz de responder a preguntas con un único componente
Puede referir pérdida de memoria para eventos autobiográficos, incluso remotos	Presenta relativa preservación de la memoria de eventos autobiográficos remotos
Queja de pérdida de memoria para períodos y eventos específicos	La queja de memoria no se circunscribe a períodos o eventos específicos
La queja de memoria puede estar dentro de la experiencia de la mayoría de las personas sanas	La queja de memoria sobrepasa la experiencia de las personas sanas
Suele presentar curso fluctuante y variable	El curso suele ser deletéreo y progresivo

Modificado de Whirter et al., 2023.

Estos síntomas generan unos comportamientos reactivos que empeoran aún más la situación. El miedo a los lapsus lleva a un comportamiento obsesivo de excesivas comprobaciones o anotaciones para evitar errores, con repercusión funcional, haciendo que las actividades del paciente se vuelvan más lentas y laboriosas. Por otra parte, los fallos percibidos pueden llevar a una ansiedad fóbica a cualquier actividad que tenga cierta exigencia cognitiva, con una conducta de evitación. Los síntomas van progresivamente emergiendo ante situaciones de menor demanda cognitiva y la evitación puede llevar a una situación extrema de incapacidad funcional (McWhirter et al., 2023).

EXPLORACIÓN COGNITIVA Y NEUROPSICOLÓGICA

Un primer dato en la exploración es que la realización de estos pacientes en pruebas para detectar simulación de problemas de memoria, ya sean sistematizadas y largas, como “TOMM” (una prueba de memoria de reconocimiento visual de 50 ítems para detectar simuladores), o breves, como el “test de la moneda en la mano” (una prueba a pie de cama, con el mismo objetivo) es normal.

Por otra parte, en las baterías cognitivas habituales para deterioro cognitivo, las puntuaciones totales de los pacientes con TCF pueden estar en un rango alto o normal, o bien caer por debajo de estándares, en un rango de deterioro cognitivo. No es, por tanto, el resultado cuantitativo en estos test lo que ayuda a considerar o descartar el diagnóstico, sino de nuevo ciertas características cualitativas objetivables durante la evaluación (McWhirter et al., 2023):

- El paciente puede mostrarse ansioso, con estrés, durante la evaluación, negándose incluso a intentar una respuesta ante algunos ítems, lo que puede explicarse por la ansiedad fóbica que ha podido desarrollar frente a tareas de demanda cognitiva.
- Puede mostrar evidencia de autoevaluación continua durante el test, calificándose negativamente, lo que puede estar en relación con el fracaso de la metacognición.
- Puede comenzar bien el test, pero venirse completamente abajo ante un pequeño error, lo que puede relacionarse con el perfeccionismo y el fracaso de la metacognición.
- En relación con fluctuaciones, puede puntuar de forma inconsistente en diferentes test que evalúan un mismo dominio cognitivo, lo que pone de manifiesto la inconsistencia interna.
- Las puntuaciones pueden ser más altas en pruebas o partes de pruebas en las que el acceso es menos explícito (por ejemplo, mayor puntuación en recuerdo diferido que en el registro inicial de la información), denotando inconsistencia interna.

Un tercer aspecto interesante es la administración de cuestionarios *ad hoc* para el diagnóstico y monitorización del TCF, como las versiones de 10 y de 22 ítems del “Inventario de Trastorno de Memoria Funcional” (Schmidtke et al., 2009).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Una primera consideración es el diagnóstico diferencial con un trastorno conversivo o facticio. Como diferencia objetiva, la puntuación en test para simulación es normal en pacientes con TCF.

El segundo grupo de diagnóstico diferencial es con causa neurodegenerativa como enfermedad de Alzheimer. Las características cualitativas que muestra el paciente con TCF durante la anamnesis y los test cognitivos (acude solo, más preocupación del paciente que del acompañante, respuestas pormenorizadas con lenguaje conservado, capaz de responder a preguntas compuestas, valencia catastrófica para fallos de índole general) son muy discriminativas frente al paciente con enfermedad de Alzheimer típica (no acude solo, más preocupación en el acompañante, latencia prolongada en las respuestas que son cortas y con lenguaje menos elaborado, anosognosia). Las puntuaciones totales en los test cognitivos pueden también estar por debajo de los puntos de corte estandarizados en los pacientes con TCF (Ball et al., 2020).

Un aspecto de interés en el diagnóstico diferencial es no interpretar como TCF fallos que son muy elocuentes de variantes atípicas de enfermedad de Alzheimer o de otras causas de deterioro cognitivo, como la dificultad concreta para comprender una palabra única de cierta complejidad semántica (demencia semántica); la mejor percepción de un objetivo en movimiento que estático (atrofia cortical posterior); la conservación de la memoria implícita (Korsakoff); una mayor dificultad en el reconocimiento que en el recuerdo (afectación perirrinal); mayor dificultad en tareas de la vida diaria que en test cognitivos que usan lápiz y papel (daño prefrontal dorsolateral); fluctuaciones cognitivas (apnea del sueño, demencia con cuerpos de Lewy, delirium) (Ball et al., 2020).

WORK UP

Los antecedentes, la anamnesis y la observación de la interacción del paciente durante la entrevista clínica y durante el examen cognitivo son las claves para el diagnóstico de TCF.

En los antecedentes, conviene determinar si existe apnea del sueño; medicaciones con efecto sedante; si ha habido algún evento vital que haya podido ser desencadenante (TCE banal,

COVID); y si concurren en el paciente otras consultas por síntomas dentro del espectro de trastorno funcional (fatiga, dolor).

Las características cualitativas que emergen de la observación de la interacción del paciente durante la anamnesis y el examen cognitivo ya han sido referidas en apartados anteriores. Puede ser interesante registrar la entrevista, con permiso del paciente, para realizar una evaluación retrospectiva más detallada, incluso cronometrando, por ejemplo, la respuesta a la pregunta de apertura de la anamnesis (Jones et al., 2016).

La realización será normal en test de detección de simuladores. Puede tener valor diagnóstico la realización por encima de puntos de corte estandarizados en la exploración neuropsicológica ampliada, pero puntuaciones bajas no excluyen el TCF y no se recomienda la exploración neuropsicológica exhaustiva, en la que un resultado bajo puede perpetuar dudas diagnósticas y fomentar la ansiedad del paciente a padecer una enfermedad neurodegenerativa.

La misma prudencia ha de aplicarse al uso repetido o escalado de pruebas de neuroimagen o de biomarcadores específicos, ya que hallazgos incidentales pueden consolidar la problemática del paciente.

PRONÓSTICO

Es difícil encontrar datos fehacientes respecto al pronóstico del TCF. Un primer hándicap es la diferente nosología y criterios diagnósticos empleados. Una forma indirecta de medir la frecuencia y el pronóstico de este síndrome es analizar los casos de deterioro cognitivo leve no progresivo, que quedarían fuera de la trayectoria biológica de la enfermedad de Alzheimer.

En un estudio que incluyó seguimiento longitudinal de 46 pacientes, los síntomas fueron persistentes en el 85% de los casos. Una limitación de estos datos es cuál es el pronóstico cuando se intenta una aproximación terapéutica individualizada (Blackburn et al., 2014).

TRATAMIENTO

La experiencia clínica apoya una aproximación individualizada al tratamiento basada en la fisiopatología concreta de cada paciente, las circunstancias y las comorbilidades.

Si se cuenta con un neuropsicólogo en consulta, puede ser el profesional más adecuado para trabajar con el paciente, si bien la propia consulta debe servir para dar una primera explicación al paciente sobre qué le está ocurriendo. Pequeñas respuestas a pautas conductuales menores pueden ser significativas para consolidar una alianza terapéutica.

Son útiles las siguientes aproximaciones:

- Explicar al paciente la naturaleza del TCF y qué mecanismos lo ponen en marcha:
 - Explicar al paciente cómo funciona la memoria, particularmente la importancia que la atención tiene en el aprendizaje de nueva información.
 - Identificar ejemplos en la vida del paciente que demuestran una cognición preservada, ilustrando inconsistencia.
 - Explicar cómo se genera el trastorno, el círculo vicioso de pérdida de atención, fallo en la metacognición y conducta de evitación.
- Ayudar a identificar factores que facilitan la pérdida de atención:
 - Disminuir el exceso de atención a síntomas somáticos (dolor, fatiga).
 - Evitar pérdida de atención por excesivo estímulo medioambiental (ruido o múltiples tareas al mismo tiempo).
 - Evitar carga excesiva de responsabilidad (redistribuir tareas del hogar entre la familia o cargas entre compañeros de trabajo).
 - Intentar reducir comportamientos de excesivo chequeo, anotaciones y alarmas, que consumen tiempo y atención.
- Tratar comorbilidades:
 - Evitar fármacos con efectos secundarios cognitivos.
 - Identificar y tratar depresión y trastornos de ansiedad.
 - Tratamiento óptimo de problemas médicos (diabetes, apnea del sueño).
- Reeducar la metacognición:
 - Explicar al paciente que los lapsus de memoria son frecuentes y los padecen también las personas sanas.
 - Aprender a aceptar los fallos dentro de realizaciones que son globalmente buenas.
 - Intentar reducir la vivencia catastrófica de los fallos.

RECOMENDACIONES

- La clave del diagnóstico del TCF está en la observación de la interacción del paciente durante la anamnesis y la exploración cognitiva.
- La inconsistencia interna, los fallos en la metacognición y las conductas de evitación de tareas con demanda cognitiva o de excesivas anotaciones y comprobaciones son los síntomas y signos más característicos de este trastorno.
- El paciente con TCF puede mostrar puntuaciones altas o bajas en los test cognitivos. Es más importante la observación de su interacción durante la entrevista o el examen. Puntuaciones bajas en los test cognitivos o hallazgos incidentales en las pruebas complementarias pueden generar incertidumbre diagnóstica y retrasar el correcto tratamiento de este síndrome, que se basa en la reeducación.

BIBLIOGRAFÍA

- Ball HA, McWhirter L, Ballard C, Bhome R, Blackburn DJ, Edwards MJ, et al. Functional cognitive disorder: dementia's blind spot. *Brain*. 2020; 143(10): 2895-903.
- Blackburn DJ, Wakefield S, Shanks MF, Harkness K, Reuber M, Venneri A. Memory difficulties are not always a sign of incipient dementia: a review of the possible causes of loss of memory efficiency. *Br Med Bull*. 2014; 112(1): 71-81.
- Jones D, Drew P, Elsey C, Blackburn D, Wakefield S, Harkness K, et al. Conversational assessment in memory clinic encounters: interactional profiling for differentiating dementia from functional memory disorders. *Aging Ment Health*. 2016; 20(5): 500-9.
- McWhirter L, Carson A. Functional cognitive disorders: clinical presentations and treatment approaches. *Pract Neurol*. 2023; 23(2): 104-10.
- McWhirter L, Ritchie C, Stone J, Carson A. Functional cognitive disorders: a systematic review. *Lancet Psychiatry*. 2020; 7(2): 191-207.
- Schmidtke K, Metternich B. Validation of two inventories for the diagnosis and monitoring of functional memory disorder. *J Psychosom Res*. 2009; 67(3): 245-51.
- Schmidtke K, Pohlmann S, Metternich B. The syndrome of functional memory disorder: definition, etiology, and natural course. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2008; 16(12): 981-8.
- Stone J, Pal S, Blackburn D, Reuber M, Thekkumpurath P, Carson A. Functional (Psychogenic) Cognitive Disorders: A Perspective from the Neurology Clinic. *J Alzheimers Dis*. 2015; 48 Suppl 1: S5-17.



Beatriz Espejo Martínez, Santiago Posik Rosati

INTRODUCCIÓN

Existe una clara asociación entre la patología psiquiátrica y el riesgo de padecer demencia, sin embargo, la naturaleza de ésta aún no ha sido aclarada. Tampoco se conoce la dirección causal entre ambas, es decir, los síntomas psiquiátricos podrían considerarse factores de riesgo para una futura demencia o bien podrían representar marcadores tempranos de su neuropatología.

Hoy día es bien conocido que la fase preclínica de la demencia puede comenzar décadas antes de sus manifestaciones cognitivas y funcionales, por lo que podríamos pensar que aquella sintomatología detectada cerca de su diagnóstico forma parte de sus manifestaciones iniciales.

Por otro lado, a pesar de que *The Lancet Dementia Commission* identifica la depresión en edades tardías de la vida como uno de los 12 factores de riesgo modificables en la prevención de la demencia, la relación de esta última con otras enfermedades mentales no ha sido aún aclarada dada la escasez de estudios de calidad. Por tanto, el mejor conocimiento de la relación entre demencia y enfermedad psiquiátrica podría tener una importante implicación en factores como la prevención de la demencia y el manejo de enfermedades psiquiátricas en edades avanzadas.

En este capítulo intentaremos conocer la naturaleza de la asociación entre ambas y hablaremos sobre las patologías psiquiátricas en las que se ha observado una conexión más importante, así como del deterioro cognitivo intrínseco que ellas mismas conllevan.

DETERIORO COGNITIVO EN PATOLOGÍAS PSIQUIÁTRICAS

Trastornos afectivos

Los trastornos afectivos se caracterizan por una alteración del humor o de la afectividad, por lo general en el sentido de la depresión y en el de la euforia. La mayoría de estos trastornos tienden a ser recurrentes (DSM-5, 2024). Son muy frecuentes en las personas mayores e influyen decisivamente en su calidad de vida, supervivencia y el estrés del cuidador. Frecuentemente acompañan a la discapacidad, enfermedades crónicas, deterioro cognitivo y cambios psicosociales significativos en la vida del paciente. Además, en el anciano con asiduidad pasan desapercibidos, por lo que quedan sin diagnosticar y tratar (Agüera et al., 2021).

Depresión

La depresión es un trastorno psicológico que altera los pensamientos y conducta de la persona que lo padece, dificultando las relaciones intra e interpersonales. El *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales* (DSM-5, 2024) incluye la clínica cognitiva dentro de sus nueve síntomas relevantes. Un individuo diagnosticado de depresión debe presentar al menos cinco de los siguientes diariamente o casi todos los días durante un periodo de dos semanas, siendo necesaria la presencia de un estado de ánimo decaído, desinterés y disminución de la gratificación.

- Estado de ánimo depresivo la mayor parte del día.
- Marcada disminución del interés o placer en todas o casi todas las actividades la mayor parte del día.
- Incremento o pérdida representativa de peso o apetito.
- Insomnio o hipersomnia.
- Perturbación psicomotora detectada por un informante externo.
- Fatiga o menor energía.
- Sensación de incapacidad o culpa desmesurada.
- **Dificultad para concentrarse.**
- Ideas constantes de muerte, intento o planeación de suicidio.

La depresión es el trastorno afectivo más frecuente dentro de la psicopatología geriátrica, con una prevalencia del 10-15% y una proporción algo más elevada en mujeres. Afecta a un 50% de los ancianos médicamente enfermos y se calcula que entre el 10-45% de las personas > 65 años presentan en algún momento sintomatología depresiva (Blazer, 2003).

Es frecuente que el **paciente anciano** valore su estado anímico como normal ante problemas de salud u otro tipo. Esto conlleva un retraso en la búsqueda de ayuda. Su diagnóstico es esencialmente clínico y puede reconocerse más fácilmente si se tienen en cuenta una serie de características:

- Los síntomas psicóticos asociados a los cuadros afectivos graves son más frecuentes y es importante que cuando se acompañan de alguna afectación cognitiva, no se confundan con los síntomas psicóticos propios de la demencia. Es frecuente la presencia de más de un tipo de delirio a la vez. En hombres, los delirios hipocondríacos suelen ser predominantes; en las mujeres predominan los delirios de tipo persecutorio. La presencia de síntomas psicóticos en la depresión incrementa el riesgo de suicidio, y la asociación de depresión psicótica y deterioro cognitivo implica peor pronóstico en todos los casos.
- La agitación o la inhibición psicomotriz también son más frecuentes en los cuadros afectivos graves en esta edad.
- Son habituales las quejas somáticas, a veces de corte hipocondríaco, pérdida significativa de apetito y de peso, y las conductas regresivas.
- La afectación del rendimiento cognitivo puede recordar a un cuadro de deterioro cognitivo con repercusión funcional (clásicamente llamado “pseudodemencia depresiva”, hoy día este término se encuentra en desuso). Se trata de un deterioro cognitivo en un paciente con trastorno psiquiátrico primario, donde la afectación cognitiva es reversible y se da en ausencia de un proceso neuropatológico primario. Aunque la depresión es su causa más frecuente, puede darse en numerosos cuadros psiquiátricos.

Existen una serie de factores asociados a la aparición de clínica cognitiva en los pacientes con depresión (McIntyre et al., 2013) (Tabla 1).

TABLA 1. Depresión y deterioro cognitivo: factores asociados.

- Edad del paciente
- Edad de inicio del cuadro depresivo (aparición tardía)
- Gravedad de la sintomatología depresiva
- Frecuencia de los episodios
- Duración de la enfermedad
- Traumas en la infancia
- Subtipo depresivo mayor
- Comorbilidad psiquiátrica (p. ej., pacientes con trastorno bipolar)
- Persistencia de los síntomas (sin remisión)
- Resistencia a tratamientos

El perfil neuropsicológico en estos pacientes es fundamentalmente subcortical y está caracterizado por un pobre aprendizaje y recuerdo, pero buen recuerdo facilitado y reconocimiento de objetos/personas en los test. Presentan también disfunción ejecutiva con conservación de las funciones visoespaciales y orientación. Los pacientes aquejan dificultades de concentración, olvidos frecuentes con dificultad para encontrar las palabras, dificultades de planificación o priorización de acciones y un pensamiento enlentecido, con lenguaje y respuestas lentas (Winsenbach et al., 2012).

Cuando el nivel cognitivo está comprometido, las escalas utilizadas normalmente para la valoración de depresión tienen escasa validez, por lo que es preferible utilizar instrumentos validados en estas condiciones. En este sentido, el más usado y validado en castellano es la escala de Cornell (Pujol et al., 2001) y suele recomendarse su aplicación cuando la puntuación del *Mini Mental State Examination* sea igual o inferior a 18 puntos. Dada la dificultad en la valoración clínica de los síntomas depresivos en los pacientes con demencia, la familiarización con este tipo de instrumentos puede servir de ayuda en su seguimiento terapéutico (Pujol et al., 2001).

Depresión y demencia

Las relaciones entre depresión y demencia son motivo de estudio, interés y controversia. Se plantea el significado de la depresión como síntoma inicial de la demencia, la frecuencia con que la depresión se presenta en diferentes tipos de demencia e incluso sobre el papel que la depresión juega como factor

de riesgo. En estos pacientes la depresión puede representar una reacción de ajuste ante la percepción de pérdida cognitiva pero también puede ser el reflejo del daño cerebral subyacente.

La evidencia sugiere una relación bidireccional en la que los síntomas depresivos interfieren en el correcto procesamiento cognitivo y, a la vez, la demencia es un factor de riesgo para que se presenten síntomas depresivos (Sánchez Ayala, 1999).

Se estima que entre un 19-57% de ancianos deprimidos sufren demencia y que alrededor del 8-15% de demencias diagnosticadas son en realidad depresiones.

La depresión se ha objetivado en el 35-50% de los pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA), degeneración frontotemporal, demencia con cuerpos de Lewy y enfermedad de Parkinson. Porcentajes menores se han observado en la parálisis supranuclear (18%) y mayores en la degeneración corticobasal (74%) (Newman, 1999; Cummings & Masterman, 1999; Ballard et al., 1996).

La presencia de demencia incipiente duplica la probabilidad de desarrollar una depresión, la depresión parece representar un factor de riesgo para el desarrollo de EA, y el trastorno depresivo mayor (TDM) grave aumenta el riesgo de EA en cinco veces (Chen et al., 2008; Cha et al., 2014). Por otro lado, la presencia de pseudodemencia implica depresión con peor pronóstico.

Los datos fundamentales para el diagnóstico diferencial entre un cuadro depresivo genuino y una demencia se recogen en las [Tablas 2 y 3](#) (Agüera et al., 2021).

Dado que es muy frecuente que una demencia curse con síntomas depresivos, siempre que los constatemos, está indicada una prueba terapéutica con fármacos antidepresivos. Si se trata de una depresión, se producirá una mejoría global, y si se trata de una demencia, la mejoría se limitará a los síntomas afectivos (Agüera et al., 2021).

Entre las características clínicas que los cuadros depresivos adquieren en la demencia destaca la remisión espontánea en periodos relativamente breves de tiempo en un porcentaje elevado de casos, lo que puede tener importantes implicaciones para el diagnóstico y tratamiento. Por otro lado, los pacientes con depresión y demencia presentan mayor dependencia emocional del ambiente y pequeños cambios en este tienden a generar

TABLA 2. Diferencias entre depresión y demencia.

Rasgo diferenciador	Depresión	Demencia
Inicio	Brusco (días)	Gradual (meses)
Humor triste	Siempre	Ocasional
Anhedonia	Siempre	Apatía ± anhedonia
Quejas somáticas	Frecuentes	Raras
Deterioro cognitivo	Déficit ejecutivo inconsistente	Deterioro global consistente
Actitud en la exploración	Indiferencia (“no sé”)	Ansiedad (“giro suplicante”)
Vivencia del deterioro	Subjetivo > Objetivo	Negación
Ritmos circadianos	Mejor por la tarde	Peor por la tarde

TABLA 3. Diferencias clínicas entre pseudodemencia depresiva y demencia.

	Pseudodemencia depresiva	Demencia
Momento de inicio	Preciso	Impreciso
Instauración de síntomas	Rápida	Lenta
Historia de depresión	Sí	No
Antecedentes familiares	Sí	No
Quejas de memoria	Múltiples	Anosognosia
Respuestas “no sé”	Frecuentes	Raras
Variación circadiana	Sí	No
Síntomas neurológicos	No	Sí
Memoria reciente o remota	Similar	Reciente peor
Sentimientos de culpa	Sí	No

mayores niveles de estrés con respuestas de peor estado de ánimo, ansiedad y preocupación. Cuando el ambiente se normaliza, los pacientes refieren menos síntomas depresivos.

Por tanto, la existencia de depresión en algún momento del curso evolutivo de una demencia es un hecho muy común, así como su asociación a un peor pronóstico del deterioro cogni-

TABLA 4. Criterios operativos para la depresión vascular.

- Evidencia clínica de enfermedad vascular o factores de riesgo vascular
- Presencia de lesiones isquémicas detectadas en neuroimagen
- Inicio de depresión, o cambio de curso, en la tercera edad
- Deterioro cognitivo
- Enlentecimiento psicomotor
- Ideación depresiva limitada
- Baja conciencia de enfermedad
- Ausencia de historia familiar de trastornos afectivos
- Discapacidad física

tivo, de la situación clínica general del paciente y del grado de sobrecarga sobre su entorno más cercano.

Concepto de depresión vascular

La aparición de cuadros depresivos de inicio tardío, por primera vez y sin antecedentes previos a lo largo de la vida, ha llevado al intento de conceptualizar distintos subtipos de depresión en los que el factor orgánico se halla más representado. El paradigma de esta depresión de inicio tardío es la denominada depresión vascular (Alexopoulos et al., 1997; Diniz et al., 2013) (Tabla 4) de la que, a día de hoy, aún se debate su existencia en la literatura científica. En estos casos pueden evidenciarse frecuentemente anomalías en la neuroimagen, menor frecuencia de historia familiar, peor respuesta a tratamientos convencionales, mayor riesgo de evolución a demencia y una mortalidad más temprana, generalmente a expensas de patología vascular.

Trastorno bipolar

El trastorno bipolar es un trastorno del estado del ánimo, crónico y recurrente, con un curso clínico heterogéneo, que se manifiesta principalmente por episodios alternantes de sintomatología depresiva (episodios depresivos) y periodos de exaltación del humor e incremento de la vitalidad (episodios maníacos o hipomaníacos), intercalados con periodos de eutimia. El subtipo I (que alterna episodios maníacos [graves, duraderos e incluso con síntomas psicóticos que pueden requerir hospitalización] con episodios de depresión y/o eutimia) afecta aproximadamente al 1,06% de la población, mientras que el II (que alterna episodios hipomaníacos

[menos duraderos, menos intensos y sin síntomas psicóticos] con episodios depresivos, generalmente más graves que en el tipo I, y/o eutimia) afecta al 1,57% (Kessing & Andersen, 2017).

Esta enfermedad está asociada a un incremento en el riesgo de suicidio, muerte prematura y grado de discapacidad. La presencia de deterioro cognitivo se ha asociado con un aumento de la disfuncionalidad, siendo propuesto como un marcador de neuroprogresión (Agüera et al., 2021).

El deterioro cognitivo es una característica común entre los pacientes con trastorno bipolar, tanto durante el curso del episodio afectivo (depresión o manía) como en estados eutímicos; sin embargo, es difícil estimar su prevalencia (Burdick et al., 2010). Hay estudios que sugieren que el 64,4% de los pacientes durante el episodio depresivo, y el 57,1% de los pacientes eutímicos diagnosticados de trastorno bipolar presentan deterioro cognitivo en uno o varios dominios (Kessing & Andersen, 2004).

En general, los dominios cognitivos más afectados en esta enfermedad son las funciones ejecutivas y memoria verbal, ambos estrechamente relacionados también con la edad del paciente (Robinson & Ferrier, 2006; Orellana et al., 2006). Otros frecuentemente alterados son atención, memoria visual, velocidad de procesamiento y habilidades motoras. Estas alteraciones aparecen incluso durante los estados eutímicos y a pesar de los tratamientos con estabilizadores del ánimo, neurolépticos o politerapia (Clemente et al., 2015). Además, son más prominentes en pacientes con episodios afectivos agudos (Kessing & Andersen, 2004).

A pesar de cierta controversia en la literatura, una revisión sistemática reciente concluye que, a mayor número, severidad y duración de episodios afectivos y de la enfermedad en sí, mayor es el riesgo de desarrollar alteraciones cognitivas disfuncionales (Arts et al., 2008; Liou et al., 2023). A su vez, la presencia de deterioro cognitivo en estos pacientes aumenta el número y duración de los episodios, por lo que estaríamos ante una relación bidireccional.

Actualmente se conoce también el efecto deletéreo sobre la cognición que tienen los tratamientos utilizados en el trastorno bipolar, bien de forma directa o por secundarismo. Sin embargo, esto no explica completamente el patrón de afectación cognitiva

en la enfermedad ni su incremento a lo largo de la evolución. La secuencia en la elección del tratamiento, además, es muy heterogénea, pasando de la monoterapia a la combinación de varios fármacos, con importantes variaciones en el régimen de dosis, e incluso con la utilización concomitante de terapia electroconvulsiva. Por último, la discontinuación de las terapias farmacológicas utilizadas para la enfermedad bipolar, incluso a pesar de haber sido pautadas durante largos periodos de tiempo, da lugar a la reversibilidad de los déficits cognitivos causados (Burdick, 2010).

Trastorno bipolar y demencia

Uno de los mayores estudios realizados sobre trastorno bipolar y demencia muestra un incremento del riesgo de esta última del 6% tras cada episodio (y no solo depresivo mayor) sufrido a lo largo de la vida del paciente. El riesgo es aún mayor cuando el episodio ha requerido de hospitalización (Diniz et al., 2017). Hay estudios que refieren que el diagnóstico de trastorno bipolar incrementa el riesgo de demencia por 2,36 (Blazer, 2017; Forlenza & Aprahamian, 2013), y metaanálisis recientes indican que las personas con trastorno bipolar tienen 2,96 probabilidades más de desarrollar demencia que los controles (Osher et al., 2011).

Mención especial merece la relación y el complicado diagnóstico diferencial entre el trastorno bipolar de inicio tardío (TB-IT) y la demencia frontotemporal (DFT), fundamentalmente su variante clínica conductual (Deep & Jeste, 2004). En la [tabla 5](#) se muestran características de cada una que pueden ayudarnos en este proceso.

TABLA 5. Comparación entre las principales características de la DFT y el TB-IT.

	DFT	TB-IT
Edad	<ul style="list-style-type: none"> Entre los 45 y los 60 años 	<ul style="list-style-type: none"> Mayores de 40 años (20% de los TB)
Ant. familiares	<ul style="list-style-type: none"> El 40% tienen antecedentes de trastornos psiquiátricos El 10% de enfermedades degenerativas 	<ul style="list-style-type: none"> El 40% de los TB tienen antecedentes de trastornos psiquiátricos La frecuencia en los de inicio tardío sería menor

.../...

TABLA 5 (Cont.). Comparación entre las principales características de la DFT y el TB-IT.

	DFT	TB-IT
Síntomas clínicos	<ul style="list-style-type: none"> • Declinación en conducta social • Embotamiento emocional • Pérdida temprana del <i>insight</i> • Declinación en la higiene y aseo personal • Rigidez mental e inflexibilidad • Distractibilidad e impersistencia • Hiperoralidad y cambios dietarios • Comportamiento estereotipado y perseverativo 	<p>Episodios de al menos una semana con:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Autoestima exagerada • Disminución de la necesidad de dormir • Verborreico • Fuga de ideas o experiencia subjetiva de que el pensamiento está acelerado • Distractibilidad • Aumento de la actividad intencionada • Estado de ánimo depresivo • Pérdida de interés o de la capacidad para el placer
Síntomas motores	<ul style="list-style-type: none"> • Falta de espontaneidad y escasez de palabras • Ecolalia, mutismo • Reflejos primitivos • Incontinencia • Tensión arterial lábil • Extrapiramidalismo (10%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Extrapiramidalismo (56%) (fundamentalmente de origen farmacológico)
Neuro-psicología	<ul style="list-style-type: none"> • Déficit en funciones ejecutivas, toma de decisiones y teoría de la mente • Conservación relativa de memoria episódica y funciones visuoespaciales 	<ul style="list-style-type: none"> • Déficit en atención, funciones ejecutivas, velocidad de procesamiento, memoria visual y verbal • Déficit en velocidad de procesamiento y memoria episódica son sobresalientes
Neuro-imágenes	<ul style="list-style-type: none"> • Atrofia en lóbulos frontales y polo temporal • Hiopoflujo o hipometabolismo frontal en SPECT y PET 	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperintensidades en sustancia blanca en secuencias T2
Evolución	<ul style="list-style-type: none"> • Invariablemente progresiva • Sobrevida 2 a 8 años (menor si hay síntomas motores) 	<ul style="list-style-type: none"> • Declinación cognitiva en relación a duración de la enfermedad y cantidad de episodios

Con respecto a la edad del paciente, en la mayoría de estudios realizados no existe diferencia entre el deterioro cognitivo detectado en jóvenes y ancianos, sin embargo, es indiscutible que el paciente anciano tiene un mayor riesgo de progresión a demencia en su evolución (Kessing & Andersen, 2017).

Por último, la interacción entre factores intrínsecos del trastorno bipolar como la susceptibilidad genética, y otras comorbilidades (obesidad, diabetes, apnea del sueño) y hábitos de vida no saludables (sedentarismo, dieta inadecuada, hábitos tóxicos, etc.) que frecuentemente se asocian a esta enfermedad, hacen que el riesgo de desarrollar demencia sea aún mayor (Velosa et al., 2020; Kawada, 2023).

Trastornos psicóticos

Los trastornos psicóticos se definen como una falsa interpretación global o parcial de la realidad y se reflejan en una defectuosa percepción e interpretación del ambiente, en falsas creencias y en patrones de lenguaje y comportamiento secundariamente desorganizados. Son enfermedades mentales graves en las que los delirios y las alucinaciones son prominentes (DSM-5, 2024).

Los síntomas psicóticos son más frecuentes en la población anciana, situándose la prevalencia en muestras comunitarias entre el 0,2% y el 5%. En residencias geriátricas aumentan notablemente para colocarse alrededor del 10%. Probablemente esto se deba a dos fenómenos epidemiológicos: el mayor número de pacientes esquizofrénicos jóvenes que alcanzan la tercera edad y la mayor frecuencia de demencia con el envejecimiento poblacional (Agüera et al., 2021). Se ha observado que las alucinaciones y las ideas delirantes se asocian con un incremento en la incidencia de demencia y mayor mortalidad global en esta muestra de pacientes.

Esquizofrenia

Según la Clasificación Internacional de las Enfermedades, 10ª edición (CIE-10), la esquizofrenia se caracteriza por distorsiones de la percepción, del pensamiento y de las emociones, así como manifestaciones afectivas inapropiadas. En general se conservan tanto la claridad de la conciencia como la capacidad

intelectual. La esquizofrenia se ha conceptualizado como un trastorno de la conectividad, que involucra al sistema prefrontal y sus conexiones talámico-estriatales, temporales, talámico-cerebelares y parietales. Esta alteración explicaría los síntomas de la esquizofrenia, su déficit cognitivo y los hallazgos en neuroimágenes morfológicas y funcionales (Rodríguez-Jiménez et al., 2012).

Se trata de uno de los problemas de salud mental más desafiantes del mundo. Su prevalencia alcanza aproximadamente el 1% de la población, con una leve preponderancia en varones. Las primeras descripciones sistemáticas de pacientes esquizofrénicos realizadas a comienzos del siglo pasado por Emil Kraepelin definían la esquizofrenia como un proceso patológico que ocurría en el contexto de una relativa normalidad premórbida, con un deterioro cognitivo y social que solo se desarrollaba con posterioridad a los primeros episodios psicóticos, lo que le llevó a considerarla una “demencia precoz”. Estudios contemporáneos han demostrado la aparición de un “declive cognitivo” en asociación con etapas tempranas de la enfermedad, sin que exista completo acuerdo sobre la extensión en la que este fenómeno se produce: si en el periodo prodrómico algunos años previos a la psicosis, o de forma concomitante a la emergencia de esta (Howard, 2004).

Aunque no existe mucha información sobre su prevalencia, el déficit cognitivo en la esquizofrenia es un síntoma nuclear, de difícil tratamiento y que tiene especial relevancia en el pronóstico y capacidad funcional de los pacientes (Blazer, 2017), ya que determina el nivel de discapacidad en mayor medida que los síntomas positivos y negativos propios de la enfermedad (Hoff & Kremen, 2003; Palmer et al., 1997). De hecho, la respuesta a los programas de rehabilitación, así como la habilidad para resolver problemas y el nivel de funcionamiento en la comunidad son aspectos determinados por funciones cognitivas.

Los trastornos cognitivos en pacientes con esquizofrenia han sido descritos décadas antes de la introducción de la medicación antipsicótica y no parecen ser producto de sus efectos secundarios (Joyce et al., 2005). **Por un lado**, no se han encontrado correlaciones entre la severidad de las alucinaciones o delirios y la severidad de los déficits cognitivos. De hecho, estos últimos se detectan a menudo antes de que se inicie la psicosis o ya son

severos durante el primer episodio de la enfermedad (Gopal & Variend, 2005). Los trastornos de la atención y de la memoria de trabajo anteceden el comienzo de la psicosis y permanecen estables después de que la psicosis se ha resuelto, lo cual sugiere su independencia de los síntomas positivos (Blanchard et al., 1994). **Por otro lado**, tampoco parecen ser causados por los síntomas negativos de la enfermedad, sino que ambos aspectos se relacionan de forma compleja: las alteraciones cognitivas se asocian más con la pobreza del lenguaje y una peor función social y ocupacional, pero se asocian menos con el aplanamiento afectivo (Harvey et al., 1996; O'Carroll, 2000). En relación al tratamiento con antipsicóticos, el que los trastornos cognitivos hayan sido observados en pacientes jóvenes antes de que recibieran antipsicótico alguno apunta en contra de dicha posibilidad (Gopal & Variend, 2005; Mishara & Goldberg, 2004). Asimismo, los antipsicóticos tienen cierto efecto positivo en dominios cognitivos como la atención pese a que deterioran la destreza motora (Cummings, 1993).

El **perfil neuropsicológico** típico del paciente esquizofrénico consta de déficits en abstracción y funciones ejecutivas, memoria, procesamiento psicomotor, atención y velocidad perceptual-motora. Estos déficits están presentes al inicio y también previos al comienzo de la enfermedad, tal y como refieren varios estudios sobre asociación entre pobre funcionamiento premórbido y disfunción neurocognitiva en el primer episodio de psicosis (Fuller et al., 2002).

Por tanto, se puede decir que en la esquizofrenia son múltiples procesos cognitivos los que se alteran, y esto afecta de forma significativa al funcionamiento social de los pacientes. Estos trastornos pueden presentarse incluso antes del diagnóstico de la enfermedad en personas genéticamente vulnerables. El marcado deterioro funcional y compromiso social de la esquizofrenia lleva a la necesidad de involucrar el aspecto cognitivo en el tratamiento y rehabilitación de los pacientes con esta enfermedad (Haas et al., 2001).

RECOMENDACIONES FINALES

- Hoy sabemos que ciertos trastornos mentales, como la depresión mayor, el trastorno bipolar o la esquizofrenia,

presentan clínica de deterioro cognitivo entre sus manifestaciones. Además, estas enfermedades son consideradas, en mayor o menor medida, factores de riesgo para el desarrollo de demencia.

- La mayoría de los estudios realizados hasta el momento han incluido periodos de seguimiento insuficientes, por lo que serían necesarios estudios con periodos de seguimiento mayores que nos permitan dilucidar si las enfermedades psiquiátricas son factores de riesgo causales o forman parte de los cambios preclínicos en la demencia.
- El seguimiento y monitorización de la trayectoria del deterioro cognitivo en estos pacientes podría ser de gran utilidad en un futuro próximo para el conocimiento adecuado de la relación entre demencia y enfermedad psiquiátrica, que podría tener una importante implicación en factores como la prevención de la demencia, a día de hoy, una de las mayores prioridades de salud pública.

BIBLIOGRAFÍA

- Agüera Ortiz L, Martín Carrasco M, Sánchez Pérez M. *Psiquiatría geriátrica*. Elsevier Health Sciences; 2021.
- Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Campbell S, Silbersweig D, Charlson M. 'Vascular depression' hypothesis. *Arch Gen Psychiatry*. 1997; 54(10): 915-22. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1997.01830220033006>.
- Arts B, Jabben N, Krabbendam L, van Os J. Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychol Med*. 2008; 38(6): 771-85. <https://doi.org/10.1017/S0033291707001675>.
- Ballard C, Bannister C, Solis M, Oyebode F, Wilcock G. The prevalence, associations and symptoms of depression amongst dementia sufferers. *J Affect Disord*. 1996; 36(3-4): 135-44. [https://doi.org/10.1016/0165-0327\(95\)00072-0](https://doi.org/10.1016/0165-0327(95)00072-0).
- Blanchard JJ, Kring AM, Neale JM. Flat affect in schizophrenia: a test of neuropsychological models. *Schizophr Bull*. 1994; 20(2): 311-25. <https://doi.org/10.1093/schbul/20.2.311>.
- Blazer DG. Depression in late life: review and commentary. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2003; 58(3): 249-65. <https://doi.org/10.1093/gerona/58.3.m249>.
- Blazer D. Bipolar disorder and dementia: weighing the evidence. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2017; 25(4): 363-4. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2016.12.009>.

- Burdick KE, Goldberg JF, Harrow M. Neurocognitive dysfunction and psychosocial outcome in patients with bipolar I disorder at 15-year follow-up. *Acta Psychiatr Scand.* 2010; 122(6): 499-506. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2010.01590.x>.
- Cha DS, Carvalho AF, Rosenblat JD, Ali MM, McIntyre RS. Major depressive disorder and type II diabetes mellitus: mechanisms underlying risk for Alzheimer's disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2014; 13(10): 1740-9. <https://doi.org/10.2174/1871527313666141130204535>.
- Chen R, Hu Z, Wei L, Qin X, McCracken C, Copeland JR. Severity of depression and risk for subsequent dementia: cohort studies in China and the UK. *Br J Psychiatry.* 2008; 193(5): 373-7. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.107.044974>.
- Clemente AS, Diniz BS, Nicolato R, Kapczinski FP, Soares JC, Fermo JO, Castro-Costa É. Bipolar disorder prevalence: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Braz J Psychiatry.* 2015; 37(2): 155-61. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2012-1693>.
- Cummings JL. Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol.* 1993; 50(8): 873-80. <https://doi.org/10.1001/archneur.1993.00540080076020>.
- Cummings JL, Masterman DL. Depression in patients with Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry.* 1999; 14(9): 711-8. .
- Deep CA, Jeste DV. Bipolar disorders in older adults: a critical review. *Bipolar Disord.* 2004; 6: 343-67.
- Diniz BS, Butters MA, Albert SM, Dew MA, Reynolds CF 3rd. Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies. *Br J Psychiatry.* 2013; 202(5): 329-35. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.112.118307>.
- Diniz BS, Teixeira AL, Cao F, Gildengers A, Soares JC, Butters MA, Reynolds CF 3rd. History of bipolar disorder and the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2017; 25(4): 357-62. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2016.11.014>.
- DSM-5-TR® Manual Diagnóstico y Estadístico de Los Trastornos Mentales de American Psychiatric Association | España | Editorial Médica Panamericana." Accessed February 28, 2024. <https://www.medicapanamericana.com/es/libro/dsm-5-tr-manual-diagnostico-y-estadistico-de-los-trastornos-mentales>.
- Forlenza OV, Aprahamian I. Cognitive impairment and dementia in bipolar disorder. *Front Biosci (Elite Ed).* 2013; 5(1): 258-65. <https://doi.org/10.2741/e613>.

- Fuller R, Nopoulos P, Arndt S, O'Leary D, Ho BC, Andreasen NC. Longitudinal assessment of premorbid cognitive functioning in patients with schizophrenia through examination of standardized scholastic test performance. *Am J Psychiatry*. 2002; 159(7): 1183-9. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.7.1183>.
- Gopal Y, Variend H. First-episode schizophrenia: review of cognitive deficits and cognitive remediation. *Adv Psychiatr Treat*. 2005; 11(1): 38-44. <https://doi.org/10.1192/apt.11.1.38>.
- Haas GL, Keshavan MS, Dickey JA, Sweeny JA, Dew MA. Patterns of premorbid psychosocial dysmaturations predict neurocognitive deficits in working memory and psychomotor speed. *Schizophr Res*. 2001; 49: 108.
- Harvey PD, Lombardi J, Leibman M, White L, Parrella M, Powchik P, Davidson M. Cognitive impairment and negative symptoms in geriatric chronic schizophrenic patients: a follow-up study. *Schizophr Res*. 1996; 22(3): 223-31. [https://doi.org/10.1016/s0920-9964\(96\)00075-8](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(96)00075-8).
- Hoff AL, Kremen WS. Neuropsychology in schizophrenia: An update. *Curr Opin Psychiatr*. 2003; 16(2): 149-55. <https://doi.org/10.1097/00001504-200303000-00003>.
- Howard R. Understanding and treating cognition in schizophrenia: A Clinician's Handbook, By Philip D. Harvey and Tonmoy Sharma, Martin Dunitz, London, U.K; 2002. p. 177. *Int Psychogeriatr*. 2004; 16(2): 249-50. <https://doi.org/10.1017/S1041610204280371>.
- Joyce EM, Hutton SB, Mutsatsa SH, Barnes TR. Cognitive heterogeneity in first-episode schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 2005; 187: 516-22. <https://doi.org/10.1192/bjp.187.6.516>.
- Kawada T. Dementia risk in patients with bipolar disorder. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2023; 38(1): e5864. <https://doi.org/10.1002/gps.5864>.
- Kessing LV, Andersen PK. Does the risk of developing dementia increase with the number of episodes in patients with depressive disorder and in patients with bipolar disorder? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004; 75(12): 1662-6. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.031773>.
- Kessing LV, Andersen PK. Evidence for clinical progression of unipolar and bipolar disorders. *Acta Psychiatr Scand*. 2017; 135(1): 51-64. <https://doi.org/10.1111/acps.12667>.
- Liou YJ, Tsai SJ, Bai YM, Chen TJ, Chen MH. Dementia risk in middle-aged patients with schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder: a cohort study of 84,824 subjects. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2023; 273(1): 219-27. <https://doi.org/10.1007/s00406-022-01389-6>.

- McIntyre RS, Cha DS, Soczynska JK, Woldeyohannes HQ, Gallagher LA, Kudlow P, et al. Cognitive deficits and functional outcomes in major depressive disorder: determinants, substrates, and treatment interventions. *Depress Anxiety*. 2013; 30(6): 515-27. <https://doi.org/10.1002/da.22063>.
- Mishara AL, Goldberg TE. A meta-analysis and critical review of the effects of conventional neuroleptic treatment on cognition in schizophrenia: opening a closed book. *Biol Psychiatry*. 2004; 55(10): 1013-22. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.01.027>.
- Newman SC. The prevalence of depression in Alzheimer's disease and vascular dementia in a population sample. *J Affect Disord*. 1999; 52(1-3): 169-76. [https://doi.org/10.1016/s0165-0327\(98\)00070-6](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(98)00070-6).
- O'Carroll R. Cognitive impairment in schizophrenia. *Adv Psychiatr Treat*. 2000; 6(3): 161-8. <https://doi.org/10.1192/apt.6.3.161>.
- Orellana G, Slachevsky A, Silva J. Neurocognitive models of schizophrenia: the prefrontal cortex role. *Rev Chil Neuro-Psiquiat*. 2006; 44(1): 39-47.
- Osher Y, Dobron A, Belmaker RH, Bersudsky Y, Dwolatzky T. Computerized testing of neurocognitive function in euthymic bipolar patients compared to those with mild cognitive impairment and cognitively healthy controls. *Psychother Psychosom*. 2011; 80(5): 298-303. <https://doi.org/10.1159/000324508>.
- Palmer BW, Heaton RK, Paulsen JS, Kuck J, Braff D, Harris MJ, Zisook S, Jeste DV. Is it possible to be schizophrenic yet neuropsychologically normal? *Neuropsychology*. 1997; 11(3): 437-46. <https://doi.org/10.1037//0894-4105.11.3.437>.
- Pujol J, Aspiazu P, Salamero M, Cuevas R. Sintomatología depresiva de la demencia. Escala de Cornell: validación de la versión en castellano. *Rev Neurol*. 2001; 33(4): 397-8.
- Robinson LJ, Ferrier IN. Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: a systematic review of cross-sectional evidence. *Bipolar Disord*. 2006; 8(2): 103-16. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2006.00277.x>.
- Rodríguez-Jiménez R, Bagney A, García-Navarro C, Aparicio AI, López-Anton R, Moreno-Ortega M, et al. The MATRICS consensus cognitive battery (MCCB): co-norming and standardization in Spain. *Schizophr Res*. 2012 Feb;134(2-3):279-84. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.11.026>.
- Sánchez Ayala I. Depresión, deterioro cognitivo y demencia: unas relaciones polémicas. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 1999; 34:

123-4. <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-geriatria-gerontologia-124-articulo-depresion-deterioro-cognitivo-demencia-unas-13006075>.

- Velosa J, Delgado A, Finger E, Berk M, Kapczinski F, de Azevedo Cardoso T. Risk of dementia in bipolar disorder and the interplay of lithium: a systematic review and meta-analyses. *Acta Psychiatr Scand.* 2020; 141(6): 510-21. <https://doi.org/10.1111/acps.13153>.
- Weisenbach SL, Boore LA, Kales HC. Depression and cognitive impairment in older adults. *Curr Psychiatry Rep.* 2012; 14(4): 280-8. <https://doi.org/10.1007/s11920-012-0278-7>.



Marta Rodríguez Camacho,
Beatriz Espejo Martínez

INTRODUCCIÓN

Los síntomas psicológicos y conductuales (SPCD) han sido ampliamente descritos en los pacientes con deterioro cognitivo. Clásicamente se han considerado un epifenómeno o una complicación de estos procesos, probablemente debido a la concepción de los síntomas cognitivos como fundamentales y diferenciales en las demencias (“paradigma cognitivo”).

Se estima que existe una alta prevalencia de SPCD en pacientes con demencia (Steinberg et al., 2008; Lycketsos et al., 2002); y prácticamente todos los pacientes con enfermedad de Alzheimer en fase de demencia presentarán uno o varios SPCD (García-Martín et al., 2022). Por lo tanto, resulta poco plausible separar estos síntomas de los procesos de neurodegeneración y de los procesos de adaptación del propio órgano afectado.

Todos los SPCD generan sufrimiento, estrés y deterioro de la calidad de vida del paciente y de las personas de su entorno, agravando el deterioro cognitivo y funcional, produciendo más discapacidad y mayores tasas de institucionalización (Olazarán et al., 2012). Pueden aparecer en cualquier momento de la enfermedad, son más impredecibles y variables que los síntomas cognitivos; aunque la mayoría son más frecuentes a medida que el deterioro cognitivo es más severo.

Es de vital importancia su identificación, la búsqueda de causas modificables y su adecuado manejo prestando especial atención a las medidas no farmacológicas.

La etiología de los SPCD es multifactorial y obedece a factores biológicos, psicológicos y ambientales. Dentro de los factores biológicos cabe destacar el **síndrome confusional agudo** como resultado de alteraciones tóxico-metabólicas, malestar o dolor

TABLA 1.

	Síndrome confusional	SPCD
Inicio y curso	Agudo-subagudo, fluctuante	Progresivo, larga evolución
Atención	Alterada	Estable, a veces con patrones horarios (agitación vespertina)
Conducta	Impredecible	Relativamente predecible
Signos físicos	Taquicardia, temblor, sudoración, alteración de temperatura	Ausentes
Causa y manejo	Tóxico-metabólica, manejo médico urgente	Abordaje biopsicosocial

Adaptada de Olazarán et al., 2012.

del paciente. Es importante su identificación y el tratamiento de la causa subyacente, en ocasiones de gravedad (Tabla 1).

Los factores psicológicos juegan un papel crucial en los SPCD, entendiéndose como tal los rasgos de personalidad previa del paciente relacionados con la capacidad de adaptación y recursos para gestionar retos y dificultades. Parte de estos síntomas podrían encontrarse en relación con intentos fallidos de adaptarse a las modificaciones fisiopatológicas y del entorno.

Por último, existen factores ambientales relacionados con los SPCD. Por ejemplo, se ha relacionado la utilización de iluminación más intensa de lo habitual y la reducción del ruido con mejoría del sueño y los SPCD en pacientes institucionalizados (Fleming & Purandare, 2010). Las sujeciones físicas como medida de seguridad se han relacionado también con conductas autolesivas, agitación y agresividad (Cohen & Werner, 1995).

Las medidas no farmacológicas y el abordaje del paciente desde una perspectiva psicosocial son la base del manejo de los SPCD (Cummings et al., 2024).

A lo largo de este capítulo realizaremos un recorrido por los principales SPCD y su manejo, y dedicaremos un apartado a exponer el concepto de deterioro comportamental leve y sus implicaciones.

EVALUACIÓN

Para la evaluación de los síntomas psicológicos y conductuales en los pacientes con deterioro cognitivo, debe realizarse una entrevista clínica con el paciente y otra con un informador fiable. Es importante incidir en el curso de los síntomas y en las situaciones en las que aparecen, con el fin de buscar factores posiblemente modificables relacionados. Puede ser útil preguntar por la relación con la persona cuidadora y tener presente la posibilidad de sobrecarga del cuidador/a.

Existen distintas escalas para la valoración de estos síntomas. Una de las más utilizadas sería el "*Neuropsychiatric Inventory*" (Cummings et al., 1994) (Anexo I). En pacientes con demencia tipo Alzheimer, la escala BEHAVE-AD (Reisberg, 1996) puede resultar útil.

Otras escalas más específicas serían:

- Agitación: *Cohen-Mansfield Agitation Inventory* (CMAI).
- Agresividad: *The Rating Scale for Aggression Behaviors in the Elderly* (RAGE).
- Depresión: *Cornell Scale for Depression in Dementia* (CSSD).
- Apatía: APADEM-NH.
- Demencias frontales: *Frontal Behavioural Inventory* (FBI).

SÍNTOMAS PSICOLÓGICOS Y CONDUCTUALES ASOCIADOS AL DETERIORO COGNITIVO

A continuación, se resumen los principales SPCD y sus características fundamentales (Olazarán et al., 2012; Cummings et al., 2024):

- **Psicosis:**
 - Ilusiones: percepciones distorsionadas.
 - Delirios: de robo, de perjuicio. Interpretaciones erróneas (no encuentra objetos y cree que se los han robado), identificaciones erróneas (delirio de Capgras: cree que su familiar es un extraño).
 - Alucinaciones: percepciones erróneas. Más frecuentemente visuales o auditivas, pero pueden ser de cualquier modalidad sensitiva.
- **Agitación:** hiperactividad física o mental. Empujones, golpes, gritos, resistencia a los cuidados. Raramente la familia lo describe como agitación (nerviosismo, agresividad, irritabilidad).

- **Agresividad:** conducta física o verbal que puede causar daño físico o psicológico.
- **Depresión:** tristeza, anhedonia, sentimiento de culpa, falta de esperanza. Malestar significativo y/o pérdida de funcionalidad. Frecuentemente se acompaña de síntomas de ansiedad.
- **Apatía:** falta de iniciativa, disminución de interés y disminución de expresividad o respuesta emocional.
- **Desinhibición:** comportamiento social inapropiado, pérdida de modales o decoro, conductas impulsivas.
- **Otros:** aumento o disminución de apetito, vocalizaciones repetidas, hiperactividad motora, irritabilidad, euforia.

MANEJO CLÍNICO

Terapias no farmacológicas

Existe un alto índice de respuesta a placebo en los ensayos clínicos dirigidos a SPCD, lo cual pone de manifiesto el poder de las intervenciones no farmacológicas y el abordaje psicosocial del paciente para aliviar estos síntomas (Cummings et al., 2024).

El entrenamiento de las personas al cargo de los cuidados del paciente ha demostrado en algunos estudios ser la intervención no farmacológica con mayor eficacia para el control de los SPCD (Bessey & Walaszek, 2019). Las opciones de manejo no farmacológico incluyen modificaciones del entorno, programas de ejercicio físico (Barreto, 2015), musicoterapia, terapia lumínica (Scales et al., 2018), terapia manual, terapia de reminiscencia (Irazoki et al., 2017; Woods et al., 2018), intervenciones con animales y actividades combinadas (arte, música y ejercicio), así como la retirada de medicación potencialmente inductora de agitación.

Tratamiento farmacológico (Cummings et al., 2024)

Las intervenciones farmacológicas están indicadas en pacientes cuyos síntomas no son manejables mediante medidas no farmacológicas, resultando disruptivas para el paciente o para su entorno.

- Es importante el tratamiento con inhibidores de la acetilcolinesterasa y con memantina para pacientes que tienen indicación.

- Es necesario revisar periódicamente la indicación del tratamiento farmacológico y valorar reducción de dosis o suspensión de este.
- Individualizar tratamiento en función de comorbilidades y resto de tratamiento farmacológico del paciente, así como del perfil de potenciales efectos adversos del fármaco.
A continuación, se exponen los principales grupos de fármacos y sus recomendaciones en pacientes con SPCD.

Benzodiazepinas

Opción terapéutica simple en el manejo de la ansiedad. No obstante, su uso se ha relacionado con problemas cognitivos, psicomotores y respiratorios a largo plazo, así como con efecto paradójico en pacientes con deterioro cognitivo.

Antidepresivos

Son útiles en el manejo de ansiedad y depresión en pacientes con demencia, así como otros síntomas como agitación, trastorno de control de impulsos o desinhibición.

- *Inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS)*: perfil de efectos adversos aceptable (síntomas índole gastrointestinal y con menor frecuencia síntomas extrapiramidales). No tienen efecto anticolinérgico. Fármacos de primera elección en la depresión en pacientes con deterioro cognitivo. Dentro de este grupo, sertralina, citalopram y escitalopram presentan un menor índice de interacciones por inhibición de enzimas hepáticas. El uso de vortioxetina se ha relacionado con mejoría en el rendimiento cognitivo de pacientes con deterioro cognitivo leve y en pacientes con síntomas cognitivos asociados a depresión (Tan & Tan, 2021).
- *Venlafaxina*: inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y noradrenalina. Alternativa a los ISRS en casos de baja eficacia de estos.
- *Trazodona*: actúa sobre la transmisión serotoninérgica. Aceptable tolerancia en personas mayores. Efecto sedante, por lo que resulta útil en depresión con componente ansioso e insomnio, así como en agitación.
- *Mirtazapina*: incrementa la liberación presináptica de la noradrenalina; efecto sedante y aumento de apetito.

- *Bupropión*: inhibidor selectivo de la recaptación de dopamina y noradrenalina con mínimo efecto sobre la recaptación de serotonina. Podría resultar útil en casos de síndrome depresivo con síntomas de apatía asociados.

Antipsicóticos

Son la base del tratamiento farmacológico en psicosis. En general, los antipsicóticos atípicos (por ejemplo, risperidona, olanzapina o quetiapina), presentan un mejor perfil de seguridad, por lo que se consideran de elección. Deben usarse con precaución y revisar su indicación de forma periódica, así como la aparición de efectos secundarios. Se ha descrito en pacientes con demencia un discreto aumento de riesgo de ictus (similar en antipsicóticos típicos y atípicos), y de muerte (más elevado en el caso de haloperidol, y más bajo con quetiapina) en relación con estos fármacos.

- *Risperidona*: eficacia en sintomatología psicótica en pacientes con demencia. Entre sus efectos secundarios destaca la aparición de síntomas extrapiramidales (a dosis altas, por encima de 2 mg/día), hipotensión, dolor abdominal y agitación.
- *Olanzapina*: eficaz en el tratamiento de síntomas psicóticos en pacientes con demencia. Menor tasa de síntomas extrapiramidales y de alargamiento del QT.
- *Quetiapina*: discreta eficacia respecto a SPCD en ensayos clínicos (por detrás de risperidona y aripiprazol), sin embargo, debido a su baja frecuencia de síntomas extrapiramidales, es uno de los fármacos más utilizados en control de psicosis en pacientes con deterioro cognitivo y en pacientes con demencia por cuerpos de Lewy y enfermedad de Parkinson.
- *Aripiprazol*: existe evidencia escasa, aunque positiva respecto a eficacia, tolerabilidad y seguridad en pacientes con demencia en general y en pacientes con enfermedad de Alzheimer y demencia con cuerpos de Lewy.
- *Brexiprazol*: aprobado recientemente por la FDA para agitación en enfermedad de Alzheimer.
- *Ziprasidona*: como principal ventaja presenta una baja capacidad de producir interacciones farmacológicas, así como baja frecuencia de presentación de síntomas extrapiramida-

les. A pesar de que no ha sido estudiado en pacientes con demencia, su utilidad en estos pacientes resulta esperable debido a su perfil farmacológico.

- *Haloperidol*: antipsicótico típico, por lo que presenta mayor tasa de efectos adversos. Uso reservado como fármaco de rescate en agitación disruptiva en domicilio o situaciones de urgencia.

Antiepilépticos

Pueden ser útiles en casos de agresividad, labilidad emocional e irritabilidad en pacientes con demencia. Existen datos sobre la eficacia de ácido valproico y carbamazepina. Se han postulado otros fármacos antiepilépticos como gabapentina, lamotrigina, topiramato u oxcarbazepina.

Otros fármacos

- Clometiazol: insomnio refractario.
- Melatonina: inducción del sueño, síndrome del ocaso.
- Metilfenidato: apatía o coadyuvante a dosis bajas en depresión.
- Extracto de Ginkgo Biloba (EGb761®): eficacia frente a placebo en SPCD, exceptuando los síntomas psicóticos (Savaskan et al., 2018).

En la [Tabla 2](#) se muestran los diferentes tipos de SPCD, medidas generales y manejo farmacológico.

TABLA 2. Manejo de los principales SPCD.

	Manejo general	Fármacos
Psicosis	Evitar desencadenantes, distraer hacia otros temas; no discutir, bromear ni fomentar el contenido del pensamiento alterado. Incidir en si el síntoma tiene carácter disruptivo o genera ansiedad o agitación del paciente para valorar manejo farmacológico	<ul style="list-style-type: none"> • IACE: eficacia en demencia por cuerpos de Lewy, menor en EA • Antipsicóticos: Risperidona, Aripiprazol, Quetiapina

.../...

TABLA 2 (Cont.). Manejo de los principales SPCD.

	Manejo general	Fármacos
Agitación	<p>Intentar respetar gustos previos del paciente. Promover la autonomía y la privacidad. Aproximarse al paciente de frente, utilizar lenguaje no verbal, explicar y reforzar la colaboración. Tener en cuenta acciones en las que el paciente pueda sentir vergüenza o merma de su dignidad (cambio de pañales de forma brusca, dejar la puerta del baño abierta, hablar en su presencia como si no existiese). En agresividad puntual, buscar desencadenantes y modificarlos si es posible. Valorar: posible sobrecarga del cuidador/a, dolor, depresión, relación con los familiares</p>	<ul style="list-style-type: none"> • IACE • Memantina • Antipsicóticos: Quetiapina Olanzapina • ISRS (citalopram) • Carbamazepina
Depresión	<p>Identificar posibles desencadenantes (cambio de rutina, institucionalización) y modificar si es posible. Aumentar la intensidad de la luz, potenciar actividades en espacios abiertos, interacción social, actividades placenteras y recuerdo de hechos pasados alegres o placenteros</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ISRS • ISRN (venlafaxina) • Vortioxetina • TEC (casos refractarios)
Ansiedad	<p>Reducción de estímulos. Explicar al paciente lo que ocurre en cada momento, especialmente en entornos poco familiares. Evitar situaciones nuevas, o cambios en su rutina. Ofrecer seguridad verbal (frases tranquilizadoras, disminuir focos de preocupación) y no verbal (tono de voz tranquilo)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ISRS • ISRN • Trazodona • Mirtazapina • Gabapentina • Pregabalina

.../...

TABLA 2 (Cont.). Manejo de los principales SPCD.

	Manejo general	Fármacos
Apatía	Promover actividades grupales (imitación), estímulos con movimiento y componente afectivo; enfocar hacia actividades que conlleven disfrute. Ayudar al cuidador a entender y aceptar el síntoma	<ul style="list-style-type: none"> • Bupropión • Modafinilo • Metilfenidato
Desinhibición	Evitar posibles desencadenantes (calor, irritantes cutáneos), actividad física, actividades lúdicas, contacto social. Respeto, humor, flexibilidad. No juzgar, reforzar ni frivolar. Entender la conducta en el contexto de la enfermedad e intentar que las personas de alrededor lo hagan en la medida de lo posible	<ul style="list-style-type: none"> • ISRS (citalopram, paroxetina) • Ácido valproico • Metilfenidato
Alteración del sueño	Actividades durante el día, adecuada iluminación, reducir siesta, retrasar la hora de acostarse, evitar ruidos u otros estímulos durante la noche	<ul style="list-style-type: none"> • Melatonina (Agüera Ortiz, 2021) • Mirtazapina • Trazodona • Clometiazol

Adaptada de: Olazarán, 2012; Cummings, 2024.

IACE: inhibidor de la acetilcolinesterasa; ISRS: inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina; ISRN: inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y noradrenalina; TEC: terapia electroconvulsiva; EA: enfermedad de Alzheimer; EECC: ensayos clínicos; BZD: benzodiazepinas.

DETERIORO COMPORAMENTAL LEVE

Existe evidencia desde hace años (Taragano & Allegri, 2003) de que los síntomas neuropsiquiátricos pueden ser manifestaciones iniciales de demencia en personas sin deterioro cognitivo o con deterioro cognitivo leve.

La presencia de síntomas neuropsiquiátricos en el deterioro cognitivo leve aumenta el riesgo de demencia con un ritmo de progresión anual del 25% según algunos estudios (Rosenberg et al., 2013). Otros estudios han descrito un aumento de riesgo de progresión a demencia en personas con síntomas neuropsiquiátricos con cognición normal para su edad. Si bien, no está claro qué síntomas neuropsiquiátricos aportarían un mayor riesgo o si a mayor gravedad de estos, el riesgo aumentaría (Agüera-Ortiz

TABLA 3.

1. Cambios en la personalidad o en las conductas observadas por el paciente, el informante o el clínico, de inicio tardío (por encima de los 50 años) y que persisten, al menos de forma intermitente por un período de seis meses o más. Este cuadro representa un cambio evidente con respecto a la personalidad o conductas habituales de la persona, y se evidencia al menos en uno de los siguientes apartados:
 - A) Disminución de la motivación (apatía, pérdida de espontaneidad o indiferencia)
 - B) Desregulación afectiva (ansiedad, disforia, labilidad emocional, euforia o irritabilidad)
 - C) Pérdida del control de impulsos (agitación, desinhibición, juego patológico, obsesividad, conductas perseverantes o vinculación excesiva a determinados estímulos)
 - D) Inadecuación social (ausencia de empatía, pérdida de 'insight', pérdida de habilidades sociales o de tacto, rigidez psíquica o exageración de los rasgos previos de personalidad)
 - E) Percepciones anómalas o alteración del contenido del pensamiento (alucinaciones o delirios)
2. Las conductas son de la suficiente gravedad como para producir al menos una disfunción mínima en alguna de las áreas siguientes:
 - A) Relaciones interpersonales
 - B) Otros aspectos del funcionamiento social
 - C) Habilidad para desenvolverse en su puesto de trabajo

El paciente se mantiene independiente en el funcionamiento de su vida diaria o asistencia mínima
3. Aunque puedan existir comorbilidades, los cambios en la personalidad o las conductas no son atribuibles a otro trastorno psiquiátrico actual (por ejemplo, trastorno de ansiedad generalizada, depresión mayor, trastornos maníacos o psicóticos) o a un origen médico, traumático o a efectos fisiológicos de fármacos u otras sustancias
4. Los pacientes no cumplen criterios de demencia (enfermedad de Alzheimer, demencia frontotemporal, demencia con cuerpos de Lewy, demencia vascular u otras)
El deterioro comportamental leve puede ser diagnosticado simultáneamente al deterioro cognitivo ligero

et al., 2017). El concepto de 'deterioro comportamental leve' hace referencia a la aparición de síntomas neuropsiquiátricos en paciente sin deterioro cognitivo o con deterioro cognitivo ligero. Se han propuesto unos criterios diagnósticos para deterioro comportamental leve por la "International Society to Advance Alzheimer's Research and Treatment" (ISTAART) (Agüera-Ortiz et al., 2017), que exponemos en la [Tabla 3](#).

Con el objetivo de facilitar la medición de síntomas neuropsiquiátricos presentes en formas prodrómicas del deterioro cognitivo, y la predicción del riesgo de progresión a demencia, se ha diseñado la escala MBI-C (*mild behavioral impairment-checklist*) (Ismail et al., 2017). Es aplicable a cuidadores y/o informante (Anexo II).

RECOMENDACIONES FINALES

- Es importante priorizar el abordaje psicosocial de los pacientes con SPCD.
- El tratamiento farmacológico debe utilizarse en casos de difícil control y debe revisarse su indicación de forma periódica, especialmente en el caso de los antipsicóticos.
- El deterioro comportamental leve se relaciona con riesgo de progresión a demencia, por lo que es importante su identificación y estudio.

BIBLIOGRAFÍA

- Agüera-Ortiz LF, López-Álvarez J, del Nido-Varo L, Soria García-Rosel E, Pérez-Martínez DA, Ismail Z. Deterioro comportamental leve como antecedente de la demencia: presentación de los criterios diagnósticos y de la versión española de la escala MBI-C para su valoración. *Rev Neurol.* 2017; 65: 327-34.
- Agüera Ortiz LF, Martín Carrasco M, Sánchez Pérez M. *Psiquiatría geriátrica.* 3ª ed. Barcelona, España: Elsevier; 2021. p. 223.
- Barreto PdeS, Demougeot L, Pillard F, Lapeyre-Mestre M, Rolland Y. Exercise training for managing behavioral and psychological symptoms in people with dementia: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2015; 24(Pt B): 274-85.
- Bessey LJ, Walaszek A. Management of behavioral and psychological symptoms of dementia. *Curr Psychiatry Rep.* 2019; 21(8): 66.
- Cohen-Mansfield J, Werner P. Environmental influences on agitation: an integrative summary of an observational study. *Am J Alzheimers Care Relat Disord Res.* 1995; 10: 32-9.
- Cummings J, Lanctot K, Grossberg G, Ballard C. Progress in Pharmacologic Management of Neuropsychiatric Syndromes in Neurodegenerative Disorders: A Review. *JAMA Neurol.* 2024; 81(6): 645-53.
- Cummings J, Mega M, Gray K, Rosenberg Thompson S, Carusi D, Gornbein J. The Neuropsychiatric inventory: comprehensive

- assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*. 1994; 44(12): 2308-14.
- Cummings JL. The Neuropsychiatric Inventory: assessing psychopathology in dementia patients. *Neurology*. 1997; 48(5,Suppl.6): S10-6.
 - Fleming R, Purandare N. Long-term care for people with dementia: environmental design guidelines. *Int Psychogeriatr*. 2010; 22(7): 1084-9.
 - Gallagher D, Coen R, Kilroy D, Belinski K, Bruce I, Coakley D. Anxiety and behavioural disturbance as markers of prodromal Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2011; 26(2): 166-72.
 - García-Martín V, de Hoyos-Alonso MC, Ariza-Cardiel G, Delgado-Puebla R, García-Domingo P, Hernández-Melo E, et al. Neuropsychiatric symptoms and subsyndromes in patients with different stages of dementia in primary care follow-up (NeDEM project): a cross-sectional study. *BMC Geriatr*. 2022; 22(1): 71.
 - Irazoki E, García-Casal JA, Sánchez-Meca J, Franco-Martín M. Eficacia de la terapia de reminiscencia grupal en personas con demencia. Revisión sistemática y metaanálisis. *Rev Neurol*. 2017; 65(10): 447-56.
 - Ismail Z, Agüera-Ortiz L, Brodaty H, Cieslak A, Cummings J, Fischer CE, et al; NPS Professional Interest Area of the International Society of to Advance Alzheimer's Research and Treatment (NPS-PIA of ISTAART). The Mild Behavioral Impairment Checklist (MBI-C): A Rating Scale for Neuropsychiatric Symptoms in Pre-Dementia Populations. *J Alzheimers Dis*. 2017; 56(3): 929-38.
 - Lyketsos CG, López O, Jones B, Fitzpatrick AL, Breitner J, DeKosky S. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the cardiovascular health study. *JAMA*. 2002; 288(12): 1475-83.
 - McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from de National Institute on Aging-Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011; 7(3): 263-9.
 - Olazarán-Rodríguez J, Agüera-Ortiz LF, Muñiz-Schwochert R. Síntomas psicológicos y conductuales de la demencia: prevención, diagnóstico y tratamiento. *Rev Neurol*. 2012; 55: 598-608.
 - Reisberg B, Auer SR, Monteiro IM. Behavioral pathology in Alzheimer's disease (BEHAVE-AD) rating scale. *Int Psychogeriatr*. 1996; 8 Suppl 3:301-8; discussion 351-4.

- Rosenberg PB, Mielke MM, Appleby BS, Oh ES, Geda YE, Lyketsos CG. The association of neuropsychiatric symptoms in MCI with incident dementia and Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2013; 21(7): 685-95.
- Sacuiu S, Insel PS, Mueller S, Tosun D, Mattson N, Jack CR Jr, et al. Chronic depressive symptomatology in mild cognitive impairment is associated with frontal atrophy rate which hastens conversion to Alzheimer dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2016; 24(2): 126-35.
- Savaskan E, Mueller H, Hoerr R, von Gunten A, Gauthier S. Treatment effects of Ginkgo biloba extract EGb 761® on the spectrum of behavioral and psychological symptoms of dementia: meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Psychogeriatr*. 2018; 30(3): 285-93.
- Scales K, Zimmerman S, Miller SJ. Evidence-based nonpharmacological practices to address behavioral and psychological symptoms of dementia. *Gerontologist*. 2018; 58(suppl_1): S88-102.
- Steinberg M, Shao H, Zandi P, Lyketsos CG, Welsh-Bohmer KA, Norton MC, et al; Cache County Investigators. Point and 5-year period prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia: the Cache County Study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008; 23(2): 170-7.
- Tan SN, Tan C. Vortioxetine improves cognition in mild cognitive impairment. *Int Clin Psychopharmacol*. 2021; 36(6): 279-87.
- Taragano FE, Allegri RF. Mild behavioral impairment. The early diagnosis [abstract S002-002: 12]. 11th Congress of the International Psychogeriatric Association. Chicago, IL, August 17-22, 2003.
- Woods B, O'Philbin L, Farrell EM, Spector AE, Orrell M. Reminiscence therapy for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 3(3): CD001120.

ANEXO I. Inventario neuropsiquiátrico de Cummings (1994). NPI-Q (cuestionario).

Instrucciones: administrar cuestionario a persona cuidadora (familiar/trabajador). Preguntar por la presencia de cada síntoma recogido en el texto (utilizar las mismas palabras). En caso afirmativo, se preguntará por la gravedad, la frecuencia y el estrés que supone el síntoma en cuestión

Síntoma	Pregunta	Sí	Gravedad 1/2/3	Frecuencia 1/2/3/4	Estrés 0/1/2/3/4/5	No
Delirios	¿Cree el paciente en cosas que no son ciertas, como por ejemplo que otras personas quieren robarle o quieren hacerle daño? ¿Dice que miembros de su familia no son quienes dicen ser o que su casa no es su casa?					
Alucinaciones	¿El paciente ve cosas o personas inexistentes o dice que escucha voces o ruidos inexistentes? ¿Habla con personas que no están realmente presentes?					
Agresividad	¿El paciente insulta o se molesta con su cuidador con facilidad? ¿Se niega a cooperar o a recibir ayuda en actividades, como por ejemplo bañarse o vestirse?					
Depresión	¿El paciente está triste o bajo de moral? ¿Llora?					
Ansiedad	¿El paciente está nervioso, inquieto, no puede relajarse, o está excesivamente tenso? ¿Dice que tiene como un nudo en el estómago o se inquieta cuando se separa de usted?					
Exaltación o euforia	¿Parece el paciente estar demasiado alegre? Se refiere a una alegría anormal, excesiva, diferente a como ha sido siempre					
Apatía	¿El paciente parece poco interesado, poco motivado para hacer cosas, menos activado que de costumbre, incluso habla menos?					

.../...

ANEXO I (Cont.). Inventario neuropsiquiátrico de Cummings (1994). NPI-Q (cuestionario).						
Síntoma	Pregunta	Sí	Gravedad 1/2/3	Frecuencia 1/2/3/4	Estrés 0/1/2/3/4/5	No
Desinhibición	¿El paciente actúa impulsivamente, dice cosas que normalmente no se dicen o no se hacen en público? (cosas que incluso pueden hacerle sentir 'vergüenza')					
Irritabilidad	¿Está irritable o se molesta con facilidad? ¿Tiene 'arranques' repentinos de ira o mal humor que no corresponden a su carácter habitual? ¿Se muestra impaciente?					
Conducta motora anómala	¿El paciente se dedica a repetir actos como dar vueltas por la casa, abrir cajones o armarios o hacer otras cosas repetitivamente con la ropa, con los dedos o con otros objetos?					
Sueño	¿Tiene dificultad para conciliar el sueño, se despierta durante la noche (no tener en cuenta si se levanta para ir al baño y se vuelve a dormir), se levanta demasiado temprano? ¿Esto le lleva a dormir excesivamente durante el día?					
Apetito	¿El paciente ha ganado o perdido apetito y/o peso, o ha cambiado de gustos en las comidas?					
GRAVEDAD (cómo afecta al paciente): 1. Leve (cambio evidente, pero no significativo, fácil control de la situación) 2. Moderada (cambio significativo, pero no drástico) 3. Grave (cambio muy marcado, no es posible manejar la situación)		FRECUENCIA: 1. Raramente (menos de una vez a la semana) 2. A veces (alrededor de una vez por semana) 3. Frecuente (varias veces a la semana, pero no diario) 4. Muy frecuente (todos los días, o continuo)		ESTRÉS (cómo afecta a la persona cuidadora): 1. No afecta 2. Mínima (escasa repercusión, no supone un problema) 3. Leve (puede manejarlo sin mucha dificultad) 4. Moderada (bastante afectación, no siempre puede solucionarlo) 5. Grave (mucha afectación, dificultades para solucionarlo) 6. Muy grave (dificultad extrema, no es posible manejar el problema)		

ANEXO II.

Mild Behavioral Impairment Checklist (MBI-C)
(Cuestionario de Deterioro Comportamental Leve)**Mild Behavioral Impairment Checklist (MBI-C)**
(Cuestionario de Deterioro Comportamental Leve)

Fecha: _____

Evaluado por: Clínico Informador SujetoÁmbito: Clínico Investigación

Etiqueta

Marque "SI" **solo** si el comportamiento ha estado presente durante al menos **6 meses** (continuamente o a intervalos) y supone un **cambio** en el patrón de comportamiento que exhibió siempre. En caso contrario marque "NO"

Por favor evalúe la gravedad: **1= Leve** (Un cambio perceptible pero no significativo); **2= Moderado** (Un cambio significativo pero no drástico); **3= Grave** (Un cambio marcado, prominente o drástico). Si hay más de un ítem en una pregunta, evalúe la más grave

	SI	NO	GRAVEDAD
Este área describe el interés, la motivación y el impulso			
¿La persona ha perdido interés en los amigos, la familia o en las actividades caseras?	SI	NO	1 2 3
¿Carece de curiosidad en temas que antes le atraían?	SI	NO	1 2 3
¿La persona se ha hecho menos espontánea y activa? Por ejemplo, ¿Tiende menos a iniciar o mantener una conversación?	SI	NO	1 2 3
¿Ha perdido la motivación para realizar sus obligaciones o intereses?	SI	NO	1 2 3
¿La persona es menos afectuosa y/o carente de emociones en comparación a como era habitualmente?	SI	NO	1 2 3
¿A esta persona ya no le importa nada?	SI	NO	1 2 3
Este área describe los síntomas afectivos y de ansiedad			
¿La persona ha desarrollado tristeza o parece baja de ánimo? ¿Tiene episodios de llanto?	SI	NO	1 2 3
¿Es menos capaz de experimentar placer?	SI	NO	1 2 3
¿La persona se ha desanimado respecto a su futuro o siente que es un fracaso?	SI	NO	1 2 3
¿La persona se ve a sí misma como una carga para la familia?	SI	NO	1 2 3
¿La persona se ha hecho más ansiosa o preocupada por cosas rutinarias (ej. acontecimientos, visitas, etc.)?	SI	NO	1 2 3
¿La persona se siente muy tensa, ha desarrollado incapacidad para relajarse, está inquieta o tiene síntomas de angustia?	SI	NO	1 2 3
Este área describe la capacidad de demorar la gratificación y controlar el comportamiento, los impulsos, la ingesta oral y / o cambios en la recompensa			
¿La persona se agita, se ha hecho agresiva, irritable o temperamental?	SI	NO	1 2 3
¿La persona se ha hecho irrazonablemente o atípicamente disculidora?	SI	NO	1 2 3

Basada en los ISTAART-AA Research Diagnostic Criteria for Mild Behavioral Impairment © 2016

ANEXO II (Cont.)

Mild Behavioral Impairment Checklist (MBI-C)

(Cuestionario de Deterioro Comportamental Leve)

¿La persona se ha hecho más impulsiva y parece que actúa sin tomar en consideración las cosas?	SI	NO	1	2	3
¿Muestra un comportamiento sexualmente desinhibido o invasivo, como tocar (a sí mismo o a otros), abrazar, tentar, etc. de una manera que no le es característica o que puede ofender?	SI	NO	1	2	3
¿La persona se ha hecho más fácilmente frustrada o impaciente? ¿Tiene problemas para sobrellevar los retrasos, esperar sucesos o que le llegue su turno?	SI	NO	1	2	3
¿Muestra ahora imprudencia o falta de juicio al conducir (ej. dar acelerones, virajes erráticos, cambios de carril bruscos, etc.)?	SI	NO	1	2	3
¿La persona se ha hecho más tozuda o rígida, ej. insiste inusualmente en llevar razón o es incapaz de ver/escuchar los puntos de vista de los demás?	SI	NO	1	2	3
¿Ha habido un cambio en su comportamiento alimentario (ej. comer en exceso, con la boca demasiado llena, insistir en comer solo determinadas comidas, o comer la comida exactamente en el mismo orden)?	SI	NO	1	2	3
¿Ha dejado de encontrar sabrosa la comida o de disfrutar de ella? ¿Está comiendo menos?	SI	NO	1	2	3
¿Acumula objetos como no lo hacía antes?	SI	NO	1	2	3
¿Ha desarrollado comportamientos repetitivos simples o compulsiones?	SI	NO	1	2	3
¿Ha desarrollado recientemente dificultades para controlar el consumo de tabaco, de alcohol, de fármacos o drogas, problemas con el juego o ha empezado a robar en tiendas?	SI	NO	1	2	3
Este área describe la capacidad de seguir las normas sociales, tener tacto y empatía					
¿La persona se preocupa menos de cómo sus palabras o acciones afectan a los demás? ¿Se ha hecho insensible a los sentimientos de los demás?	SI	NO	1	2	3
¿Ha empezado a hablar abiertamente de asuntos muy personales o privados que habitualmente no se discuten en público?	SI	NO	1	2	3
¿Dice cosas maleducadas o vulgares o hace comentarios sexuales obscenos que nunca hubiera dicho antes?	SI	NO	1	2	3
¿La persona parece falta del juicio social que antes tenía acerca de qué decir o cómo comportarse en público o en privado?	SI	NO	1	2	3
¿Habla ahora con extraños como si fueran conocidos o invade sus actividades?	SI	NO	1	2	3
Este área describe creencias mantenidas con firmeza y experiencias sensoriales					
¿La persona ha desarrollado creencias de que está en peligro o que otros están planeando hacerle daño o robar sus pertenencias?	SI	NO	1	2	3
¿Ha desarrollado suspicacia respecto a las intenciones o motivaciones de otra gente?	SI	NO	1	2	3
¿Tiene creencias no realistas acerca de su poder, riqueza o capacidades?	SI	NO	1	2	3
¿Refiere escuchar voces o habla a personas imaginarias o "espíritus"?	SI	NO	1	2	3
¿Refiere, se queja o se comporta como si viera cosas (ej. gente, animales o insectos) que no están presentes, es decir que son imaginarios para los demás?	SI	NO	1	2	3

Basada en los ISTAART-AA Research Diagnostic Criteria for Mild Behavioral Impairment © 2016
Para más información contactar con Zahinoor Ismail MD www.MBITest.org



Noelia Guerrero,
José María Aguilera Navarro

La exploración neurológica puede permitir una aproximación diagnóstica a la etiología del deterioro cognitivo (Tabla 1). 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 CLÍNICA

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 refieren las quejas de memoria del paciente es más probable que se trate 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 el 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

TABLA 1.

<p>Degenerativas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad de Alzheimer • Demencia fronto-temporal • Demencia de cuerpos de Lewy • Parálisis supranuclear progresiva • Degeneración cortico-basal • Degeneración olivo-ponto-cerebelos • Enfermedad de Huntington • Enfermedad de Parkinson avanzada • Degeneración cortical focal 	<p>Neoplásicas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tumor primario o metastásico • Linfomas • Encefalitis límbica paraneoplásica
<p>Vasculares</p> <ul style="list-style-type: none"> • Demencia multiinfarto • Demencia tipo Binswanger • Demencia por infarto estratégico • Angiopatía amiloide • Demencia post-hipóxica • Vasculitis (primaria o secundaria) • Enfermedades mitocondriales • CADASIL (y otras enfermedades monogénicas) 	<p>Metabólicas</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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
<p>Postraumática</p> <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome postcontusional • Demencia pugilística • Hematoma subdural crónico 	<p>Tóxicas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Demencia alcohólica • Iatrogena (antidepresivos, anticonvulsivos, antidopaminérgicos, etc.) • Abuso de drogas • Intoxicación por metales pesados (plomo, mercurio, arsénico)
<p>Infecciosas/inflamatorias</p> <ul style="list-style-type: none"> • Demencia VIH • Encefalopatía pots-encefalitis por HVS • Meningitis crónicas (TBC, criptococos, cisticercosis, etc.) • Sífilis • Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob • Leucoencefalopatía multifocal progresiva • Panencefalitis subaguda esclerosante • Sarcoidosis • Enfermedad de Whipple 	<p>Autoinmunes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Desmielinizantes (esclerosis múltiple, etc.) • Lupus eritematoso sistémico • Poliarteritis nodosa • Arteritis de la temporal • Granulomatosis de Wegener • Sarcoidosis • Angiitis aislada del SNC
	<p>Otras</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad mental crónica • Hidrocefalia a presión normal • Hidrocefalias • Adrenoleucodistrofias

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 en 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 pueden 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 sea (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 enfermedades 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 pesticida, 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, anticonvulsionantes, 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 oculomotores 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 pueden 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 desmielinizan-

tes/inflamatorias). En los casos que presenten signos extrapiramidales, aparecen en entidades parkinson-plus, hidrocefalo, 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 pacientes con enfermedad tiroidea, diabetes mellitus, déficits de vitamina del grupo B, en la uremia, hepatopatías, e 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 olivo-ponto-cerebelosa o pueden aparecer en pacientes con enfermedad vascular cerebral. No es específica por sí 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 afectada en el hidrocefalo 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 paraspástica 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 trastornos de los movimientos oculares. La ataxia, junto con alteraciones de movilidad ocular y la presencia de mioclonías son claves en el reconocimiento del deterioro cognitivo de origen priónico.

La coexistencia de deterioro cognitivo con movimientos anormales (temblor, distonía, 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 mioclonías aparece en las enfermedades mitocondriales, de depósito (adrenoleucodistrofia, etc.) o en la encefalopatía postanóxica o Hashimoto. En la enfermedad de Whipple pueden encontrarse mioclonías focales palatinas, 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 pacientes 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

- Adams AC. Cognitive loss. En: Mayo Clinics Essential Neurology. Mayo Clinics Scientific Press). Rochester, MN; 2008. p. 46-53.
- Alzheimer's disease and other dementias. Neurological disorders. En: Kaspers DL, Braunwald E, Hauser SL, Fauci A, Longo DL, Jameson LJ, eds. Principles of Internal Medicine, Harrison´s. New York: McGraw-Hill; 2015. p. 2393-405.
- Morera Guitard J, Escudero J, Aguilar M, Aguilera JM, Carnero C, Martín R, et al. Conferencia de consenso sobre tiempos en Neurología. Recomendaciones sobre tiempos de visita para la asistencia neurológica ambulatoria en España. Neurología. 2001; 16(9): 399-407.



Cristóbal Carnero Pardo

El deterioro cognitivo (DC) es un síndrome caracterizado por una pérdida o deterioro de la capacidad cognitiva mayor de la que es esperable por la edad (Carnero Pardo, 2019) y su diagnóstico se basa en la demostración formal de este menoscabo. Esta situación, en ocasiones es obvia y su documentación no precisa de evaluaciones sofisticadas, objetivándose fácilmente a través de una **entrevista clínica dirigida** o utilizando test cognitivos breves que permitan una **evaluación cognitiva abreviada**; otras veces, en cambio, sea porque el DC es muy ligero o bien por circunstancias propias del sujeto (nivel cognitivo de partida muy elevado), se trata de una tarea difícil que exige la realización de una **evaluación cognitiva formal** que precisa un tiempo y dedicación específica.

LA ENTREVISTA CLÍNICA DIRIGIDA

Las quejas cognitivas son la expresión clínica habitual del DC y se han convertido en una de las causas más frecuentes de consulta en la práctica clínica habitual y, en consideración a factores demográficos, es de esperar que continúen aumentando en el futuro próximo (Luck et al., 2018). En muchos casos, estas quejas subjetivas 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.) (Zlatař et al., 2018); es importante pues, que el profesional médico en general y el neurólogo en particular, sea capaz mediante la entrevista y posterior evaluación identificar bien a los sujetos con DC que precisarán de un estudio específico a fin de determinar las causas y disponer el manejo oportuno.

A pesar de la frecuencia y la relevancia de este problema de salud, no existen actualmente evidencias que justifiquen un

despistaje poblacional indiscriminado de DC en sujetos asintomáticos (USPS Task Force et al., 2020). Esta recomendación no está reñida, en cambio, con recomendar una **actitud de alerta**, en especial, en aquellos casos que por sus circunstancias personales (edad, etc.) o médicas (antecedentes patológicos, fármacos, etc.), tengan especial riesgo de presentarlo (Morley et al., 2015), facilitando así el diagnóstico precoz de DC que está demostrado, comporta más beneficios que inconvenientes para el paciente, la familia y la sociedad (Dubois et al., 2016; USPS Task Force et al., 2020).

Aunque la pérdida de memoria es la queja más frecuente y por tanto, la principal señal de alarma, hay que estar también alerta y atento a otras quejas como problemas de orientación, dificultad para expresarse o seguir las conversaciones, cambios en el carácter, dificultad para manejar el dinero o errores en tareas complejas (arreglos, etc.) porque en muchas ocasiones son también el heraldo de un DC (Galvin et al., 2012).

En la evaluación del DC es esencial el papel del informador, que muchas veces es el origen de las sospechas y otras, quien las puede corroborar o refrendar; por ello es recomendable el uso de **cuestionarios para el informador** específicos (Conde Sala & López Pousa, 2015). En nuestro medio, Andalucía, se ha validado el *Ascertain Dementia-8* (AD8), un cuestionario muy breve consistente en 8 preguntas con respuestas Sí/No que a pesar de su brevedad y facilidad de uso, ha demostrado una excelente capacidad discriminativa para DC tanto utilizado individualmente como asociado a otros instrumentos (Carnero Pardo, de la Vega Cotarelo, et al., 2013).

LA EVALUACIÓN COGNITIVA ABREVIADA

La evaluación cognitiva es un elemento esencial de la exploración clínica aunque su grado de detalle debe ajustarse al motivo de consulta; en algunos casos puede limitarse a una valoración informal durante la entrevista (orientación, forma de expresarse, etc.), en otros, como en los casos de sospecha de DC, la evaluación cognitiva es el núcleo central de la exploración.

Los test cognitivos breves (TCBs) son instrumentos que permiten explorar de forma somera, rápida y estructurada el estado de las funciones cognitivas (Carnero Pardo, 2015). Al igual que

otros instrumentos de exploración (oftalmoscopio, martillo de reflejos, etc.) deben poseer unas características apropiadas para desarrollar esta función, deben ser aplicados correctamente y sus resultados ser bien interpretados.

No existe el TCB ideal, perfecto y adaptable a todas las circunstancias; en cualquier caso, los TCBs utilizados deberían tener, en la medida de lo posible, las siguientes características (Carnero Pardo, 2002):

- Cualidades psicométricas adecuadas (validez, fiabilidad, sensibilidad al cambio, etc.).
- Brevedad y facilidad de uso, aunque esto es una característica relativa que depende del entorno y las circunstancias en las que se use. En algunas consultas de Neurología se podrían usar instrumentos de 10 o 15 minutos, pero en Atención Primaria, sería imposible el uso de instrumentos de 5 o más minutos.
- Estructura multidominio y no evaluar la memoria solo ya que el DC se define como la afectación de uno o más dominios cognitivos y no solo de la memoria aun cuando esta sea el dominio cognitivo más frecuentemente afectado.
- Validación específica y adecuada para el diagnóstico de DC y no solo de demencia y esta validación debería haberse llevado a cabo en el entorno en el que se aplica, Andalucía, o en su defecto, España.
- Valores normativos ajustados por edad y nivel educativo con respecto a los que comparar los resultados.
- Aplicable a todos los sujetos, independientemente de sus características personales (déficits sensoriales o físicos), educativas (analfabetismo) o culturales (idioma, religión). Aunque el nivel educativo se ha incrementado de forma muy significativa en las últimas décadas, existe aún en Andalucía un alto porcentaje de personas analfabetas entre la población que consulta por sospecha de DC; del mismo modo y por distintos motivos, cada vez es mayor el número de sujetos pertenecientes a otras culturas evaluados en las consultas.
- Uso libre y sin coste.

En la [Tabla 1](#) aparecen resumidas las características de los TCBs validados en nuestro país; en la [Tabla 2](#) aparecen más

TABLA 1. 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
	TMA-93	R, Ls	Sí	Sí	No	Sí	Sí
	MMSE-MEC	R, L, PyL	No	No	Sí	Sí	Sí
	T7M	R, Ls, PyL	No	+/-	Sí	Sí	No
10-15 minutos	PCL	Ls, R	Sí	Sí	Sí	Sí	No
	Test Cuetos	R	Sí	Sí	Sí	No	Sí
	RUDAS	R, L, PyL	Sí	+/-	Sí	No	Sí
> 15 minutos	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; TMA-93: Memory Associative Test of the District of Seine-Saint-Denis; MMSE: Mini-Mental State Examination; MEC: Mini-Examen cognoscitivo; T7M: test de los siete minutos; PCL: pruebas cognitivas de Leganés; MoCA: Montreal Cognitive Assessment; ACE: Addenbrooke's Cognitive Examination.

TABLA 2. Test cognitivos breves multidominio validados para DC en España.

		ACE-III	MoCA	MMSE	€Test	Fototrest	Mini-Cog	TdR
Dominios	Atención	+	+	+	-	-	+	-
	Lenguaje	+	+	+	-	+	-	-
	Memoria (rec. libre)	+	+	+	+	+	+	-
	Memoria (rec. fac.)	+	+	-	-	+	-	-
	Funciones ejecutivas	+	+	-	+	+	+	+
	Praxias	+	+	+	-	-	+	+
	Func. visoespaciales	+	+	+	-	-	+	+
Tiempo (minutos)	> 15	10-15	8-10	6-8	2-3	1-2	1-2	
Coste	No	Sí	Sí	No	No	No	No	
Aplicable a analfabetos	No	No	No	Sí	Sí	No	No	

detalladas las características de aquellos que son multidominio y han sido validados específicamente para DC.

El test de fluencia verbal semántica (TFVs), es el más rápido y simple; evalúa una tarea compleja en la que intervienen múltiples procesos cognitivos (memoria, atención, etc.) por lo que es especialmente sensible al DC. Un estudio realizado en Andalucía (Herrera-García et al., 2019) ha mostrado que una versión abreviada (30 segundos) es tan efectiva como la versión clásica de un minuto. El TFVs, aunque no tiene un buen rendimiento diagnóstico, 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, MIS).

El test del reloj (TdR) cuenta con varias versiones validadas en nuestro país donde es uno de los instrumentos más utilizados

(Cacho et al., 1999; del Ser Quijano et al., 2004). El Mini-Cog que incluye el TdR y una prueba de recuerdo, ha sido validado en Andalucía para la detección de DC (Carnero Pardo, Rego-García, et al., 2022) y mejora claramente la utilidad diagnóstica del TdR e incluso, simplifica su corrección. El inconveniente de estos dos 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.

El Fototest (Carnero Pardo et al., 2007) y el Eurotest (Carnero Pardo & Montoro-Rios, 2004) han sido creados y validados 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 (Carnero Pardo, Espejo Martínez, & Montoro Rios, 2009; Carnero Pardo, Lopez-Alcalde, Allegri, & Russo, 2014) y un coste-eficacia superior al de otros TCBs habitualmente utilizados en Atención Primaria en nuestra Comunidad (Carnero Pardo et al., 2011). El Fototest cuenta además con versiones paralelas equivalentes (Madrid Navarro et al., 2015) y datos normativos de la puntuación global y de los distintos dominios desagregados procedente de una amplia muestra de más de mil sujetos de nuestra Comunidad (Carnero Pardo, Carrera Munoz, Triguero Cueva, Lopez Alcalde, & Vilchez Carrillo, 2022).

El Mini-Mental, sigue siendo a día de hoy el instrumento más utilizado a pesar de sus múltiples inconvenientes (gran influencia socioeducativa, no aplicable a analfabetos, escasa evaluación de la memoria y nula de las funciones ejecutivas, coste asociado, etc.) (Carnero Pardo, 2014) y de que tiene una utilidad muy discreta para DC (Carnero Pardo et al., 2013).

El MoCA ha alcanzado un gran difusión y parece llamado a sustituir al Mini-Mental; ha sido validado en nuestro país para DC aunque sin buenos resultados (Lozano Gallego et al., 2009), pero sí cuenta con un estudio normativo muy amplio (Ojeda et al., 2016); tiene el inconveniente de precisar más de 10 minutos su aplicación y además, que, aunque su uso es gratuito, el autor exige una certificación previa a todo el que vaya a utilizar el instrumento, la cual tiene un coste y que hay que renovar periódicamente.

El ACE-III, se ha mostrado también útil en la detección de DC y demencia en un estudio realizado en Madrid (Matias-Guiu et al., 2017) y dispone también de datos normativos ajustados a la edad en esa población (Matias-Guiu et al., 2016). La gran ventaja es que incluye todos los dominios cognitivos y permite obtener un perfil cognitivo (Matias-Guiu, Fernández-Bobadilla, & Cortes-Martínez, 2018); su gran inconveniente es la complejidad de su aplicación y su duración de 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 solo para demencia (Matias-Guiu & Fernández-Bobadilla, 2016).

Otros TCBs validados en nuestro entorno son:

- SPMSQ (Cuestionario de Pfeiffer) uno de los instrumentos más antiguos y más utilizados en Atención Primaria (Martínez de la Iglesia et al., 2001) y, muy reciente, RUDAS, desarrollado en Australia con el objetivo de ser aplicable transculturalmente (Coelho-Guimaraes et al., 2021). Ambos son aplicables a analfabetos pero no han sido validados en España para DC.
- T@M (Rami et al., 2007), MIS (Pérez-Martínez et al., 2005) y TMA-93 (Rodrigo-Herrero et al., 2019) son instrumentos que solo evalúan memoria; el MIS, además, no es aplicable a analfabetos.

El Fototest, el TCB con más estudios disponibles en nuestro entorno al día de hoy, es el instrumento más recomendable, por su brevedad (< 3 minutos) y simplicidad y el mejor coste-efectividad demostrado ante otros instrumentos, además de disponer de versiones alternativas. 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 escalonada o combinada (Carnero Pardo et al., 2023), o bien, asociados a Cuestionarios al Informador como el AD8 (Carnero Pardo, de la Vega Cotarelo et al., 2013), lo que mejora el rendimiento diagnóstico.

LA EVALUACIÓN COGNITIVA FORMAL

Frecuentemente la evaluación cognitiva abreviada ofrece resultados no concluyentes ya sea por las características per-

sonales del sujeto (p. ej., alto nivel educativo) o por las propias limitaciones diagnósticas de los TCBs; en estos casos y si persiste la sospecha diagnóstica, lo deseable sería disponer de una evaluación cognitiva que evaluara formal y detalladamente los distintos dominios cognitivos. Una evaluación de este tipo, por el tiempo exigido y por la cualificación y preparación que exige debe ser realizada en una consulta específica por profesionales específicamente formados y entrenados para ello, preferiblemente neuropsicólogos.

Esta evaluación se puede llevar a cabo mediante el uso de baterías neuropsicológicas extensas como el Test Barcelona o, lo que es más frecuente, mediante la selección y aplicación conjunta de pruebas específicas que evalúan los distintos aspectos del funcionamiento cognitivo (atención, orientación, memoria, lenguaje, praxias, funciones ejecutivas, etc.). Esta última alternativa es la más utilizada por ser más práctica, pero tiene el inconveniente de que se conforman en función de las preferencias y experiencia de cada examinador, generando evaluaciones muy dispares que impiden las comparaciones entre grupos o a lo largo del tiempo. Por este motivo, se han puesto en marcha múltiples iniciativas con el objeto de unificar y armonizar la estructura, composición y forma de administrar de estas evaluaciones para evitar estos inconvenientes y además facilitar la elaboración de normas robustas. Ejemplo de esta iniciativa es la batería neuropsicológica que forma parte del *Uniform Data Set* (UDS) un protocolo unificado de recogida de datos que utilizan todos los *Alzheimer's Disease Centers* del *National Institute of Aging* (Weintraub et al., 2009) y que muy recientemente ha generado la UDS-EU, su contrapartida recomendada para Europa (Boccardi et al., 2022).

En esta línea, y en consideración a las especiales circunstancias demográficas y de atención sanitaria, en especial neurológica, de nuestra Comunidad Autónoma, el Grupo de Estudio de Neurología Cognitivo-Conductual de la Sociedad Andaluza de Neurología creó un grupo de trabajo para el desarrollo de una Evaluación Cognitiva Unificada de Andalucía (ECUA) en el que finalmente participaron nueve neurólogos y tres neuropsicólogas que mediante una técnica Delphi modificada acordaron una evaluación cognitiva común y mínima cuya composición se recoge

TABLA 3. ECUA: Evaluación Cognitiva Unificada de Andalucía.

- **Datos demográficos**
- **Orientación:** temporal (4 ítems), espacial (2 ítems), personal (2 ítems)
- **Memoria verbal:** test de aprendizaje verbal (3 series)
- **Atención:** dígitos directos, TMT-A
- **Lenguaje:**
 - Test denominación Boston (15 ítems)
 - FVS (animales) y FVF (letra P)
- **Funciones visuoespaciales:** tareas tipo Poppelreuter (2)
- **Praxias motoras:** imitación de gestos (4)
- **Praxias visuconstructivas:** dibujo de figuras (5)
- **Recuerdo y reconocimiento:**
 - **Verbal:** lista de palabras
 - **Visual:** recuerdo de figuras y reconocimiento dibujos
- **Funciones ejecutivas:** dígitos inversos, FVS, TMT-B

en la [Tabla 3](#), que se completa con un cuestionario al informador (AD8), una escala de depresión (Yesavage abreviada), una valoración funcional (Escala de Barthel y Lawton-Brody) y una escala global (Escala GDS de Reisberg).

RECOMENDACIONES SAN 2024

1. No se recomienda el despistaje de DC en sujetos asintomáticos pero sí mantener una actitud de alerta en especial en sujetos de mayor riesgo.
2. Se recomienda en todos los casos de sospecha de DC la realización de una evaluación cognitiva abreviada con el uso de uno o varios TCBs.
3. El Fototest es el TCB que cuenta con una más extensa y apropiada validación en nuestro medio y ha mostrado un mejor rendimiento diagnóstico y coste-eficacia.
4. En los casos en que se realice una evaluación cognitiva formal, se recomienda el uso de la ECUA que puede o no ser ampliada según la conveniencia.

BIBLIOGRAFÍA

- Boccardi M, Monsch AU, Ferrari C, Altomare D, Berres M, Bos I, et al; Consortium for the Harmonization of Neuropsychological Assessment for Neurocognitive. Harmonizing neuropsycholo-

- gical assessment for mild neurocognitive disorders in Europe. *Alzheimers Demen.* 2022; 18(1): 29-42.
- Cacho J, Garcia-Garcia R, Arcaya J, Vicente JL, Lantada N. A proposal for application and scoring of the Clock Drawing Test in Alzheimer's disease. *Rev Neurol.* 1999; 28(7): 648-55.
 - Carnero Pardo C. Delimitación nosológica y conceptual. En: *Recomendaciones para el manejo del deterioro cognitivo.* Viñuela Fernández F, ed. Fundación Sociedad Andaluza de Neurología; 2019.
 - Carnero Pardo C. Prólogo. En: Carnero Pardo C, ed. *Test cognitivos breves.* Leganés (Madrid): Ediciones SEN; 2015.
 - Carnero Pardo C. Should the mini-mental state examination be retired? *Neurologia.* 2014; 29(8): 473-81.
 - Carnero Pardo C. Test de screening en demencia. En: Berthier Torres M, Barqueo Jiménez S, Manubens Bertrán JM, eds. *Neurología conductual: Fundamentos teóricos y prácticos.* Pulso Ediciones SL; 2002.
 - Carnero Pardo C, Carrera Munoz I, Triguero Cueva L, Lopez Alcalde S, Vilchez Carrillo R. Normative data for the Fototest from neurological patients with no cognitive impairment. *Neurologia (Engl Ed).* 2022; 37(1): 45-52.
 - Carnero Pardo C, Cruz Orduna I, Espejo Martinez B, Cardenas Viedma S, Torrero Garcia P, Olazaran Rodriguez J. Effectiveness of the Mini-Mental State for detection of cognitive impairment in primary care. *Aten Primaria.* 2013; 45(8): 426-33.
 - Carnero Pardo C, de la Vega Cotarelo R, Lopez Alcalde S, Martos Aparicio C, Vilchez Carrillo R, Mora Gavilan E, et al. Assessing the diagnostic accuracy (DA) of the Spanish version of the informant-based AD8 questionnaire. *Neurologia.* 2013; 28(2): 88-94.
 - 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(11): e27069.
 - 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.
 - Carnero Pardo C, Espejo Martinez B, Montoro Rios MT. Revisión sistemática y metaanálisis de la utilidad diagnóstica del Eurotest en la identificación de demencia. *Alzheimer Real Invest Demen.* 2009; 42: 14-22.

- 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. *Dement Neuropsychol.* 2014; 8(2): 141-7.
- Carnero Pardo C, Lopez-Alcalde S, Florido-Santiago M, Espinosa-Garcia M, Rego-Garci, I, Calle-Calle R, et al. Diagnostic accuracy and predictive validity of combined use of Fototest and Mini-Cog in cognitive impairment. *Neurologia (Engl Ed).* 2023; 38(9): 653-62.
- Carnero Pardo C, Montoro-Rio, MT. Preliminary evaluation of a new screening test for dementia (Eurotest). *Rev Neurol.* 2004; 38(3): 201-9.
- Carnero Pardo C, Rego-Garcia I, Barrios-Lopez JM, Blanco-Madera S, Calle-Calle R, Lopez-Alcalde S, Vilchez-Carrillo RM. Assessment of the diagnostic accuracy and discriminative validity of the Clock Drawing and Mini-Cog tests in detecting cognitive impairment. *Neurologia (Engl Ed).* 2022; 37(1): 13-20.
- Carnero Pardo C, Saez-Zea C, Montiel Navarro L, Del Sazo P, Feria Vilar I, Perez Navarro M, et al. Diagnostic accuracy of the Phototest for cognitive impairment and dementia. *Neurologia.* 2007; 22(10): 860-9.
- Coelho-Guimaraes N, Garcia-Casal JA, Diaz-Mosquera S, Alvarez-Ariza M, Martinez-Abad F, et al. Validation of RUDAS: A screening tool for dementia in Primary Health Care settings. *Aten Primaria.* 2021; 53(5): 102024.
- Conde Sala J, López Pousa S. Los cuestionarios al informador. In: Carnero Pardo C, ed. *Test cognitivos breves.* Leganés (Madrid): Ediciones SEN; 2015.
- del Ser Quijano T, Sanchez Sanchez F, Garcia de Yebenes MJ, Otero Puime A, Zunzunegui M, et al. Spanish version of the 7 Minute screening neurocognitive battery. Normative data of an elderly population sample over 70. *Neurologia.* 2004; 19(7): 344-58.
- 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(3): 617-31.
- Galvin JE, Sadowsky CH, Nincds A. Practical guidelines for the recognition and diagnosis of dementia. *J Am Board Fam Med.* 2012; 25(3): 367-82.
- Herrera-Garcia JD, Rego-Garcia I, Guillen-Martinez V, Carrasco-Garcia M, Valderrama-Martin C, Vilchez-Carrillo R, et al. Discriminative validity of an abbreviated Semantic Verbal Fluency Test. *Dement Neuropsychol.* 2019; 13(2): 203-9.

- 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 Demen*. 20019; 43: 4-11.
- Luck T, Roehr S, Rodriguez FS, Schroeter ML, Witte AV, Hinz A., et al. Memory-related subjective cognitive symptoms in the adult population: prevalence and associated factors - results of the LIFE-Adult-Study. *BMC Psychol*. 2018; 6(1): 23.
- Madrid Navarro C, Carrera-Munoz I, Triguero Cueva I, López Alcalde S, Espinosa-Garcia M, Carnero Pardo C. Evaluación de la equivalencia de tres versiones paralelas del Fototest. *Alzheimer Real Invest Demen*. 2015; 59: 5-13.
- Martínez de la Iglesia J, Duenas Herrero R, Onis Vilches MC, Aguado Taberne C, Albert Colomer C, Luque Luque R. Spanish language adaptation and validation of the Pfeiffer's questionnaire (SPMSQ) to detect cognitive deterioration in people over 65 years of age. *Med Clin (Barc)*. 2001; 117(4): 129-34.
- Matias-Guiu JA, Cortes-Martinez A, Valles-Salgado M, Rognoni T, Fernandez-Matarrubia M, Moreno-Ramos T, Matias-Guiu J. Addenbrooke's cognitive examination III: diagnostic utility for mild cognitive impairment and dementia and correlation with standardized neuropsychological tests. *Int Psychogeriatr*. 2017; 29(1): 105-13.
- Matias-Guiu JA, Fernandez-Bobadilla R. Validation of the Spanish-language version of Mini-Addenbrooke's Cognitive Examination as a dementia screening tool. *Neurologia*. 2016; 31(9): 646-8.
- Matias-Guiu JA, Fernandez-Bobadilla R, Cortes-Martinez A. Addenbrooke's Cognitive Examination III: a neuropsychological test useful to screen and obtain a cognitive profile. *Neurologia (Engl Ed)*. 2018; 33(2): 140.
- 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(5-6): 243-50.
- 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(9): 731-9.
- 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(11): 488-96.

- Perez-Martinez DA, Baztan JJ, Gonzalez-Becerra M, Socorro A. Evaluation of the diagnostic value of a Spanish adaptation of the Buschke Memory Impairment Screen in the detection of dementia and cognitive impairment. *Rev Neurol*. 2005; 40(11): 644-8.
- 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(4): 294-304.
- Rodrigo-Herrero S, Carnero-Pardo C, Mendez-Barrio C, De Miguel-Tristancho M, Graciani-Cantisan E, Sanchez-Arjona MB, et al. TMA-93 for diagnosing amnesic mild cognitive impairment: A comparison with the free and cued selective reminding test. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2019; 34(5): 322-8.
- USPS Task Force, Owens DK, Davidson KW, Krist AH, Barry MJ, Cabana M, Caughey AB, et al. Screening for cognitive impairment in older adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2020; 323(8): 757-63.
- Weintraub S, Salmon D, Mercaldo N, Ferris S, Graff-Radford NR, Chui H, et al. The Alzheimer's Disease Centers' Uniform Data Set (UDS): the neuropsychologic test battery. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2009; 23(2): 91-101.
- Zlatar ZZ, Muniz M, Galasko D, Salmon DP. Subjective cognitive decline correlates with depression symptoms and not with concurrent objective cognition in a clinic-based sample of older adults. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2018; 73(7): 1198-202.



Eva García Carrasco, Jesús Romero Imbroda,
Vicente Serrano Castro

INTRODUCCIÓN

La neuroimagen tiene un papel importante en el diagnóstico de los pacientes con deterioro cognitivo. La RM estructural permite detectar patrones de atrofia propios de las distintas enfermedades neurodegenerativas (enfermedad de Alzheimer, degeneración frontotemporal, demencia de cuerpos de Lewy), lesiones vasculares asociadas o patologías potencialmente reversible que requieren un tratamiento específico (HCA, tumores, patología traumática e infecciosa).

Inicialmente la exploración con TC será de elección en aquellos pacientes en los que exista contraindicación específica para la RM, aquellos en los que el estado clínico no lo permita o bien no exista disponibilidad de RM.

En casos seleccionados se pueden utilizar otros métodos de imagen como RM funcional, SPECT con marcadores específicos o PET (depósito amiloide, Tau o FDG, marcadores dopaminérgicos).

Dar un diagnóstico específico a través de la imagen puede ser un desafío. La introducción de un enfoque sistemático paso a paso de los hallazgos característicos de imágenes estructurales en RM podría ayudar a hacer un diagnóstico más preciso y oportuno.

La resonancia magnética estructural es la técnica de neuroimagen de elección en la práctica diaria para respaldar el diagnóstico clínico de la demencia.

SECUENCIAS EN RM

La estandarización estricta de los parámetros de RM y los protocolos de rutina específicos son necesarios para obtener resultados de calidad.

El estudio básico de RM en el deterioro cognitivo incluye:

- Secuencia T1 volumétrica (3D de voxel isotrópico con reconstrucción MPR en los tres planos del espacio).
- Secuencia T2 Flair axial (o coronal) de 3 mm.
- Secuencia T2 axial y coronal de 3 mm.
- Secuencias de difusión DWI y mapa ADC.
- Secuencias T2*/SWI (de susceptibilidad magnética) (Gonzalo et al., 2016).

Se pueden añadir secuencias opcionales en función de los hallazgos:

- Secuencias T1 con contraste (gadolinio).
- Secuencias T1 IR coronal de 3 mm (evaluación de las estructuras del hipocampo).

Especial interés presentan técnicas avanzadas emergentes de RM como perfusión cerebral con etiquetado del espín sin contraste (ASL), espectroscopia o medición automatizada del volumen cerebral.

DETECCIÓN DE LESIONES POTENCIALMENTE TRATABLES

El análisis inicial del estudio de imagen es de máxima utilidad para excluir patologías cerebrales potencialmente tratables que cursan con síntomas clínicos superponibles al deterioro cognitivo tal como hidrocefalia crónica del adulto (HCA), hematoma subdural, lesión tumoral, lesión vascular en territorios estratégicos.

El rol de la resonancia magnética estructural en el momento actual ha evolucionado en el ámbito de las demencias, no solo a excluir patologías potencialmente tratables (que se puede realizar en la mayoría de los casos mediante el uso de la TC), sino también a la demostración de marcadores positivos de enfermedad (p. ej., atrofia hipocampal para el caso de la enfermedad de Alzheimer) (Gonzalo et al., 2016).

EVALUACIÓN DEL PATRÓN DE ATROFIA CEREBRAL. ESCALAS

Una vez realizado un estudio de calidad debemos evaluar el patrón de atrofia cerebral en las imágenes 3D T1W, con especial interés en:

- Distribución topográfica global o lobar, simétrica o asimétrica utilizando escalas semicuantitativas (visuales).
- Pérdida del volumen cerebral en relación con la edad del paciente. Los algoritmos automatizados surgen por la necesidad de establecer el límite entre el envejecimiento cerebral normal y patológico. Existen métodos automatizados basados en análisis de segmentación y en análisis en registros.

Escalas de atrofia cerebral global (ACG) o escala de Pasquier

Evalúa trece regiones cerebrales incluyendo aumento de los surcos (frontal, parieto-occipital, temporal) de forma bilateral, así como la dilatación ventricular (con localización predominante frontal, temporal occipital o del tercer ventrículo).

Puntuación ACG:

- Puntuación 0: volumen normal/ausencia de aumento ventricular.
- Puntuación 1: apertura de surcos/aumento ventricular leve.
- Puntuación 2: pérdida de volumen de los giros/aumento ventricular moderado.
- Puntuación 3: atrofia en “hoja de cuchillo”/aumento ventricular severo.

Una puntuación de 3 es patológica, mientras que una puntuación de 2 se puede considerar normal en individuos > 75 años (Paquier et al., 1997; Harper et al., 2014).

Escalas de atrofia lobar parietal

Se valora con especial interés el ensanchamiento de los surcos a nivel del cíngulo posterior en plano coronal y unión parieto-occipital, así como en el precuneo en el plano sagital.

Se utiliza escala semicuantitativa de Koedam (Koedam et al., 2011) con puntuación:

- Puntuación 0: sin atrofia.
- Puntuación 1: ensanchamiento leve de los surcos.
- Puntuación 2: ensanchamiento marcado de los surcos y atrofia de los giros.
- Puntuación 3: atrofia severa de los giros con morfología en “hoja de cuchillo”.

Cuando se obtienen diferentes puntuaciones en diferentes lóbulos, se debe utilizar el de mayor valor.

Escala de atrofia del lóbulo temporal medial (MTA)

También llamada escala de Scheltens (Claus et al., 2017). Se utilizan plano paralelo al eje del tronco del encéfalo a través del hipocampo valorando ancho de la fisura coroidea, anchura del asta temporal del ventrículo lateral y altura del hipocampo.

- Puntuación 0: no hay LCR visible alrededor del hipocampo.
- Puntuación 1: la fisura coroidea está ligeramente ensanchada.
- Puntuación 2: ensanchamiento moderado de la fisura coroidea, agrandamiento leve del asta temporal y pérdida leve de la altura del hipocampo.
- Puntuación 3: ensanchamiento marcado de la fisura coroidea, agrandamiento moderado del asta temporal y pérdida moderada de la altura del hipocampo.
- Puntuación 4: ensanchamiento marcado de la fisura coroidea, agrandamiento moderado del asta temporal y pérdida marcada de la altura del hipocampo.

En relación con la edad se considera:

- < 65 años: ≥ 1 es anormal.
- 65-74 años: $\geq 1,5$ es anormal.
- 75-84 años: ≥ 2 es anormal.
- > 85 años: ≥ 2 es anormal.

El valor límite exacto tiene un valor limitado por encima de los 85 años por disminución de la sensibilidad.

La escala MTA no incluye la puntuación adicional de atrofia en corteza entorrinal para lo que se ha establecido una escala propia (ERICA) (Enkirch et al., 2018).

En todas las escalas ambos lados son evaluados y es utilizado el puntaje más alto.

Escala de atrofia del lóbulo frontal

Similar al resto de las escalas se valora en corte coronal:

- Puntuación 0: sin atrofia.
- Puntuación 1: ensanchamiento leve de los surcos.
- Puntuación 2: ensanchamiento marcado de los surcos y atrofia de los giros.

- Puntuación 3: atrofia severa de los giros con morfología en “hoja de cuchillo”.
Cuando se obtienen diferentes puntuaciones en ambos lóbulos, se tendrá en cuenta la de mayor valor.

Atrofia infratentorial

Se valora la relación/ratio entre el área de la protuberancia y el área del mesencéfalo (Quattrone et al., 2008; Massey et al., 2013).

Aproximadamente el área del mesencéfalo debe ser una cuarta parte del área de la protuberancia.

EVOLUCIÓN DE LAS LESIONES VASCULARES

Los cambios vasculares son de vital importancia en los hallazgos de imagen del deterioro cognitivo. Para su valoración contamos con las secuencias T2W y Flair, diferenciando entre un patrón de pequeño vaso, infartos lacunares o infartos territoriales.

Para las lesiones de pequeño vasos se utiliza la escala de Fazekas.

1. Escala de Fazekas (Fazekas et al., 1987).
 - Sustancia blanca periventricular (PVWM):
 - 0= ausente.
 - 1= “gorras” o forro fino como un lápiz.
 - 2= “halo” suave.
 - 3= señal periventricular irregular que se extiende hacia la sustancia blanca profunda.
 - Materia blanca profunda (DWM):
 - 0= ausente.
 - 1= focos punteados.
 - 2= confluencia inicial.
 - 3= grandes áreas confluentes.

Fazekas 1 (lesiones puntiformes solamente) es normal para la mayoría de los individuos, incluso para aquellos menores de 65 años. La puntuación 2 se considera anormal para personas de 70 años o menos, mientras que la puntuación 3 (lesiones confluentes) siempre debe considerarse anormal.

2. Infartos lacunares: a tener en cuenta gravedad según número y topografía:

- Múltiples en ganglios basales, tálamos y sustancia blanca frontal:
 - ≥ 2 infartos lacunares en los ganglios basales, el tálamo o la cápsula interna.
 - ≥ 2 infartos lacunares en la sustancia blanca frontal.
 - Lesiones talámicas bilaterales
3. Infartos estratégicos/territoriales:
- Territorio bilateral de la arteria cerebral anterior.
 - Áreas de asociación parieto-temporal y temporo-occipital del cerebro dominante.
 - Territorio de la arteria cerebral posterior de la región talámica paramediana y MTL inferior del cerebro dominante
 - Áreas frontales y parietales superiores del cerebro dominante.

EVALUACIÓN DE MICROHEMORRAGIAS

Las microhemorragias cerebrales (CMB) son visibles como lesiones milimétricas, redondeadas y focales, hipointensas en T2*/SWI. Encontrar una sola microhemorragia es un hallazgo común debido al envejecimiento normal, pero > 5 se consideran patológicas y aumentan el riesgo de accidente cerebrovascular y demencia.

Su distribución topográfica, central o lobar, refleja el tipo de vasculopatía subyacente. Los CMB centrales (ganglios basales, tálamo, tronco encefálico, cerebelo) se asocian con hipertensión, mientras que los CMB lobares están relacionados con la angiopatía amiloide (CAA), una característica de la EA.

Los hallazgos de resonancia magnética relacionados con CAA incluyen hemorragia intracerebral espontánea (HIC), CMB lobares, carga de Fazekas 2 o 3, siderosis superficial y cambios atróficos. A menudo hay una coexistencia entre CAA y EA, particularmente cuando la atrofia del hipocampo está presente.

Su detección tiene una importancia añadida con la próxima aprobación de los nuevos tratamientos médicos con monoclonales anti-amiloide.

EVALUACIÓN DE LAS SECUENCIAS DE DIFUSIÓN

La evaluación de las secuencias de difusión es crucial evaluar el DWI para descartar la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ).

Los rasgos característicos de la resonancia magnética incluyen hiperintensidad en la corteza y/o ganglios basales (putamen) que se ven mejor en FLAIR con restricción de difusión en las primeras etapas de la enfermedad.

INCLUIR INFORME ESTRUCTURADO

1. Atrofia (valorada en T1 o FLAIR):
 - Atrofia cortical global: escala ACG.
 - Hipocampos:
 - Derecho: escala MTA.
 - Izquierdo: escala MTA.
 - Atrofia cortical posterior: escala de Koedman.
 - Atrofia frontotemporal anterior: escala de Kipps y Davies.
 - Atrofia de estructuras de fosa posterior:
 - Mesencéfalo.
 - Protuberancia.
 - Bulbo.
 - Tamaño ventricular aumentado:
 - Patrón de hidrocefalia crónica del adulto (HCA).
2. Patología vascular:
 - Lesiones de sustancia blanca: escala de Fazekas.
 - Infartos territoriales.
 - Infartos lacunares.
 - Microhemorragias.
3. Alteraciones en difusión.
4. Lesiones estructurales.

BIBLIOGRAFÍA

- Claus JJ, Staekenborg SS, Holl DC, Roorda JJ, Schuur J, Koster P, et al. Practical use of visual medial temporal lobe atrophy cut-off scores in Alzheimer's disease: validation in a large memory clinic population. *Eur Radiol.* 2017; 27(8): 3147-55.
- Enkirch SJ, Träschütz A, Müller A, Widmann CN, Gielen GH, Heneka MT, et al. The ERICA Score: An MR Imaging-based Visual Scoring System for the Assessment of Entorhinal Cortex Atrophy in Alzheimer Disease. *Radiology.* 2018; 288(1): 226-33.
- Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol.* 1987; 149(2): 351-6.

- Gonzalo Rojas C, Ladrón de Guevara D, Jaimovich RF, Brunetti E, Faure EL, Gálvez MM. Neuroimágenes en Demencias. *Rev Med Clin Condes*. 2016; 27(3): 338-56.
- Harper L, Barkhof F, Fox N, Schott JM. Using visual rating to diagnose dementia: a critical evaluation of MRI atrophy scales. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015; 86(11): 1225-33.
- Koedam EL, Lehmann M, van der Flier WM, Scheltens P, Pijnenburg YAL, Fox N, et al. Visual assessment of posterior atrophy development of a MRI rating scale. *Eur Radiol*. 2011; 21(12): 2618-25.
- Massey LA, Jager HR, Paviour DC, O'Sullivan SS, Ling H, Williams DR, et al. The midbrain to pons ratio: a simple and specific MRI sign of progressive supranuclear palsy. *Neurology*. 2013; 80(20): 1856-61.
- Pasquier F, Leys D, Weerts JG, Mounier-Vehier F, Barkhof F, Scheltens P. Inter- and intraobserver reproducibility of cerebral atrophy assessment on MRI scans with hemispheric infarcts. *Neurol*. 1996; 36(5): 268-72.
- Quattrone A, Nicoletti G, Messina D, Fera F, Condino F, Pugliese P, et al. MR imaging index for differentiation of progressive supranuclear palsy from Parkinson disease and the parkinson variant of multiple system atrophy. *Radiology*. 2008; 246(1): 214-21.



Rafael Pérez Noguera,
Félix Sánchez Fernández

Actualmente la identificación temprana de pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA) es una prioridad, tanto para los pacientes como para los profesionales dedicados a las neurociencias. La implementación de las nuevas tecnologías y el desarrollo de métodos que permiten una mayor precisión diagnóstica en el abordaje del deterioro cognitivo (DC) ha favorecido un mayor conocimiento de su fisiopatología y evolución. Desde los primeros criterios diagnósticos de 1984 de la NINCDS/ADRDA, que establecían unos criterios puramente clínicos sin definición biológica, pasaron varias décadas hasta que se incluyeron biomarcadores, primero para su aplicación en el ámbito de la investigación con los criterios de la IWG de 2007 y 2010, y finalmente con los criterios de 2011 de la NIA-AA para su aplicación en práctica clínica. En las últimas actualizaciones de ambos organismos, IWG de 2021 y NIA-AA de 2018, los biomarcadores son necesarios para la confirmación biológica de enfermedad de Alzheimer, y se reconoce su aplicación tanto en fases de deterioro cognitivo con o sin repercusión funcional (EA prodrómico) e incluso en fases preclínicas (Dulewicz et al., 2015).

Estos biomarcadores buscan demostrar *in vivo* las características biológicas de la enfermedad, al detectar la presencia de las proteínas implicadas en el proceso fisiopatológico de las placas amiloides y los ovillos neurofibrilares, así como demostrar neurodegeneración.

Este abordaje define como biomarcadores “A” a aquellos que detectan el depósito patológico de amiloide, ya sea por tomografía por emisión de positrones (PET), o por la determinación de los niveles de A β 42 y A β 42/40 en líquido cefalorraquídeo (LCR). Los biomarcadores “T”, detectan Tau fosforilada y son la proteína

tau en PET y p-Tau en LCR, mientras que los biomarcadores “N” que orientan a la neuroinflamación/neurodegeneración son la resonancia magnética estructural, el PET con fluorodesoxiglucosa (FDG), la tau total en LCR (t-Tau) y la proteína de cadena ligera de neurofilamentos (NFL) (Janeiro et al., 2021).

	Amiloide (A)	TAU (T)	Neurodegeneración (n)
LCR	↓ Aβ42 ↓ Aβ42/AB40	↑ p-Tau	↑ T-Tau ↑ NFL
Imagen	PET-amiloide (PIB, ¹⁸ F-florbetapir)	PET-Tau	PET-FDG RMN cráneo

BIOMARCADORES PARA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER EN LCR

Así, los tres biomarcadores en LCR más contrastados e incluidos en los criterios diagnósticos son la Aβ42 o la ratio Aβ42/Aβ40, la t-Tau y la p-Tau, a los que se añade la validación de la ratio pTau/Aβ42 (aumentado en caso de EA) que ha demostrado una alta correlación con el PET amiloide, y aumenta el poder diagnóstico frente a los biomarcadores por separado (Campbell et al., 2021). Estos biomarcadores pueden reflejar cambios de 10 a 15 años (incluso cerca de 20 años) antes del diagnóstico clínico de la enfermedad. Estos cambios son secuenciales, positivizando antes la Aβ42, seguido de p-Tau y t-Tau (Jia et al., 2024).

En los últimos años, la introducción de métodos automatizados para su análisis ha supuesto unos de los mayores avances en materia de biomarcadores. Estos métodos han sustituido en muchos centros los ensayos clásicos mediante ELISA, dado que al ser automatizados disminuyen la variabilidad inter e intra-laboratorio. Los dos métodos automatizados más extendidos actualmente son el Lumipulse (Fujirebio Diagnostics) basado en quimioluminiscencia enzimática (CLEIA) y el Elecsys (Roche Diagnostics) basado en electroinmunoquimioluminiscencia (ECLIA), ambos mostrando una alta concordancia con los resultados obtenidos por método ELISA manual (Dakterzada et al., 2021). Por otro lado, el desarrollo e implementación de materiales de referencia y de protocolos para la obtención y manejo de mues-

tras, ha favorecido el control de los factores preanalíticos en los resultados. Todo ello ha permitido aumentar la disponibilidad de estos estudios en diferentes centros sanitarios, manteniendo la fiabilidad de los resultados por la homogenización del proceso (Leuzy et al., 2021).

Existen otros biomarcadores en LCR cuyo uso se encuentra es menos extendido y actualmente no estandarizado en práctica clínica. Estos no reflejan patología central de la EA, sino que son biomarcadores independientes de neurodegeneración o de activación glial, con potencial aplicación en otras patologías neurodegenerativas. Entre los más destacables se encuentran los neurofilamentos (NFL), biomarcador inespecífico que refleja destrucción axonal, y que permite diferenciar grupos controles sanos de personas con EA. Otros biomarcadores, con resultados más discretos, incluyen la NSE (enzima enriquecida en neuronas de la vía glucolítica), VLP-1 (proteína que modula los canales de calcio y se encuentra en el citoplasma neuronal), HFABP (proteína de transporte de ácidos grasos intracelular que se expresa en músculo, corazón y neuronas) y la YKL-40 (marcador de microglía y astrocitos activados) (Olsson et al., 2016).

BIOMARCADORES PARA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER EN PLASMA

Hasta ahora la mayor dificultad era la menor concentración en plasma de los marcadores clásicos respecto al LCR, lo que dificultaba su detección con métodos habituales. El desarrollo de técnicas de alta precisión como Simoa (*Single molecule enzyme-linked immunosorbent assay*), MesoScale (mediante electroquimioluminiscencia) o IP/MS (*immunoprecipitation-massspectrometry*) han permitido la detección de estos marcadores incluso a concentraciones muy bajas, impulsando su investigación con un gran avance en los últimos años (Pais et al., 2023).

Destacan diferentes formas de p-Tau: los primeros resultados con la forma p-Tau181 ya mostraban correlación con sus concentraciones en LCR, a lo que se han añadido las formas p-Tau217 y p-Tau231, que cuentan con la ventaja de ser aún más precoces en su aumento. No solo han mostrado carácter diagnóstico a la hora de diferenciar EA de controles sanos y de otras etiologías,

sino también carácter pronóstico (probabilidad de progresión) y de severidad, dado que las concentraciones aumentan progresivamente con el avance de la enfermedad (Gonzalez-Ortiz et al., 2023; Ossenkoppele et al., 2022), con los últimos estudios de p-Tau217 mostrando datos muy robustos y equiparables a los actuales biomarcadores en práctica clínica. Otro biomarcador ampliamente estudiado en plasma son los fragmentos de proteína amiloide A β 42 (y el ratio A β 42/A β 40) traduciendo patología amiloide de manera análoga al LCR. Por último, han arrojado resultados muy prometedores tanto las cadenas ligeras de neurofilamentos (NfL) como la proteína ácida fibrilar glial (GFAP), un marcador de actividad astrogliar cuya correlación con patología Alzheimer está siendo superior en plasma que en LCR, habiendo demostrado en algunas cohortes poder tanto diagnóstico (es capaz de distinguir casos de controles e incluso EA de otras entidades) como pronóstico (riesgo de progresión) (Shen et al., 2023; Simren et al., 2022; Pais et al., 2023).

El potencial diagnóstico de estos biomarcadores plasmáticos mejora en combinación, tanto entre ellos como con otros datos clínicos o de imagen (Stevenson-Hoare et al., 2023). Aunque la baja extensión de las técnicas de alta precisión ha limitado hasta ahora su implantación, sus resultados ya han perfilado varios de estos biomarcadores para su inclusión en los criterios diagnósticos.

BIOMARCADORES EN FLUIDO EN OTRAS ENTIDADES

Por el momento continuamos sin biomarcadores específicos para el diagnóstico de otras causas de deterioro cognitivo neurodegenerativo, en las que cobran mayor importancia los biomarcadores de imagen. En la enfermedad con cuerpos de Lewy (ECL), los biomarcadores de Tau y amiloide tienen un importante papel en el diagnóstico diferencial. Sin embargo, un resultado positivo no descarta la presencia de DCLw, dada la alta prevalencia de copatología EA-DCLw. De estos biomarcadores, la T-Tau y la P-Tau parecen discriminar mejor entre estas patologías al ser más frecuentemente normales en DCLw que la proteína amiloide, habitualmente descendida. Asimismo, la ratio A β 40/A β 42 también parece ser una buena herramienta a la hora de discernir ambas patologías. Se estima que el perfil biológico en

LCR es completamente normal solo en un 50% de pacientes en fase prodrómica y un 25% con repercusión funcional (Bousiges y Blanc, 2022). Aunque existen varios biomarcadores en estudio, en estos momentos destaca el RT-QulC de α -sinucleína en LCR, que está mostrando una alta especificidad y sensibilidad en el diagnóstico, pero que se ve limitada por la falta de automatización del proceso (Rossi et al., 2020).

En la degeneración frontotemporal (DFT), los biomarcadores de Tau y amiloide en LCR no han demostrado sensibilidad o especificidad suficiente para el diagnóstico de ninguna de sus formas clínicas, aunque sí son importantes para el diagnóstico diferencial. Destacan el papel discriminatorio de la p-Tau en LCR, estimándose que en plasma pueda tener papel similar. Dentro de los biomarcadores más estudiados en DFT se encuentra la elevación de las NfL, sin embargo, al tratarse de un biomarcador inespecífico de neurodegeneración, su positividad no permite diferenciar adecuadamente entre DFT y otras enfermedades neurodegenerativas. Existen biomarcadores específicos en estudio, entre los que destacan el RT-QulC de TDP-43 y Tau o la estatmina-2 trunca (biomarcador específico de patología TDP-43), aunque lejos por el momento de su inclusión en práctica clínica (Boeve et al., 2023).

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) se trata de una de las principales causas de deterioro cognitivo rápidamente progresivo, en la cual los biomarcadores han tenido una gran importancia, primero con la determinación en LCR de la proteína 14-3-3, marcador inespecífico de daño neuronal que se encuentra muy elevado en la ECJ dada la acelerada muerte neuronal; posteriormente con el desarrollo del RT-QulC para la confirmación de prionopatía *in vivo*; y finalmente con la aplicación de los biomarcadores de EA en el estudio del deterioro cognitivo rápidamente progresivo, tanto por su capacidad discriminativa, como por la elevación de Tau total presente en la ECJ que se considera un dato de apoyo para el diagnóstico (Hermann et al., 2021).

BIOMARCADORES DE IMAGEN

Pueden abordar el estudio del deterioro mediante valoración anatómica/estructural (topográficos) o investigar la bioquímica

cerebral mediante la administración de radiotrazadores diseñados para intervenir en el metabolismo, interactuar con enzimas, transportadores y/o unirse a determinadas proteínas celulares o extracelulares (patofisiológicos) (Arbizu et al., 2015).

La RMN estructural clásicamente ha sido la técnica de neuroimagen que se ha empleado en el diagnóstico de la EA antes de la llegada de los biomarcadores. Esta técnica permite establecer y caracterizar las alteraciones estructurales que se observan en la EA como la atrofia del lóbulo temporal medial y/o adelgazamiento del cíngulo posterior (McKay et al., 2023). Entre los parámetros que predicen la progresión de DCL a Alzheimer se encuentran: la reducción del volumen de materia gris en el hipocampo y parahipocampo junto a un grado de atrofia difusa de predominio posterior (Chandra et al., 2019).

La resonancia magnética funcional genera representaciones dinámicas de la actividad cerebral a través de una señal diversa y dependiente del nivel de oxígeno (BOLD), que mide los cambios en el flujo y el volumen sanguíneo. Esta se basa en la determinación de patrones de conectividad que se establecen entre distintas áreas cerebrales proporcionando una serie de redes que operan en función de la necesidad del individuo. Estas redes se ven afectadas en general en patologías neurodegenerativas y en particular en la EA observándose una mayor afectación en la red denominada de modo por defecto (*Default mode network*) (Raichle et al., 2015).

El PET-FDG nos permite determinar la actividad metabólica del cerebro mediante la administración de un radio-trazador análogo de la glucosa cuya disminución metabólica usualmente es interpretada como pérdida de la función neuronal y/o sináptica, aunque también pueden reflejar alteraciones en la función de las células gliales. No siempre se evidencia el mismo patrón hipometabólico en la EA y este difiere en función del tipo de expresión clínica por lo que brinda la oportunidad de establecer correlación con el fenotipo del paciente. En la EA de inicio temprano la mayor afectación hipometabólica la encontramos en el área temporal medial y áreas laterales de lóbulos parietales. En el envejecimiento normal el metabolismo de la glucosa no sigue un patrón establecido localizándose en mayor medida en áreas prefrontales (Arbizu et al., 2015; Rueda et al., 2018).

La estrecha relación entre la perfusión y el metabolismo neuronal está bien documentada tanto en condiciones fisiológicas como en la gran mayoría de procesos patológicos, es por ello que el SPECT de perfusión ha permitido durante muchos años identificar regiones hipometabólicas, si bien hoy en día su uso se encuentra desplazado por el PET-FDG. Las técnicas de SPECT tienen especial utilidad en los parkinsonismos con los biomarcadores estáticos de imágenes del transportador (DaT), así como la gammagrafía cardíaca con meta-yodobencilguanidina ([123I]-MIBG) (Ferrando & Damian, 2021).

En el PET-amiloide, se emplean radiofármacos como PIB o ^{18}F -florbetapir, que poseen una elevada especificidad y sensibilidad para la unión a placas amiloides y son los más extendidos actualmente en la práctica clínica. La edad se correlaciona con el aumento de la proteína beta amiloide, depositándose ampliamente en la corteza de asociación medial y lateral, incluso en individuos sin deterioro cognitivo. Existe un patrón de depósito heterogéneo dependiendo del tipo de deterioro. En los pacientes con enfermedad de Alzheimer, en estadios tempranos, la acumulación de $\text{A}\beta$ parece localizarse en la corteza parietal medial. En el envejecimiento fisiológico la acumulación de $\text{A}\beta$ comienza en la corteza parietal medial y frontal, y también encontrarse en la corteza de asociación, aunque su depósito no parece estar correlacionada con los síntomas. Es la técnica de neuroimagen donde se están publicando más valores de referencia contrastados, se señala que un valor de amiloide en PET de 19 en la escala centiloide es un valor adecuado para establecer el límite en la EA (Arbizu et al., 2015).

La proteína Tau pertenece a la familia de proteínas de unión a microtúbulos y es especialmente común en las neuronas, donde se une al citoesqueleto y lo estabiliza para permitir funciones como el transporte axonal. Tras la primera generación de trazadores, entre ellos ^{18}F -flortaucipir, en los que la principal limitación era la baja especificidad (no siempre se unían los ligandos a la proteína diana) se comenzaron a desarrollar trazadores con una mayor afinidad por Tau hiperfosforilada (^{18}F -RO-948) este tipo de trazador ha permitido confirmar que los paciente con EA presenta una mayor proporción de estas formas en áreas del lóbulo temporal medial, cíngulo posterior, áreas laterales de los

lóbulos parietales así como en regiones posteriores (occipital) y áreas prefrontales. Sin embargo, aún no se han establecido valores de referencia consistentes para el diagnóstico de la EA (Petersen et al., 2022).

PRIORIZACIÓN DEL USO DE LOS BIOMARCADORES

Una reciente revisión sobre la precisión diagnóstica de biomarcadores, realizada por el Grupo de Consenso Intersocial Europeo sobre el diagnóstico de demencia basado en biomarcadores (Frisoni et al., 2024), ha establecido una guía para el uso racional en práctica clínica con el objetivo de ayudar al clínico en su labor diagnóstica, con sugerencias claras sobre la priorización de biomarcadores. Sin embargo, estas directrices son solo parcialmente útiles ya que la elección del biomarcador, desgraciadamente, en muchos casos suele estar más influenciada por factores organizativos, económicos y logísticos que por factores clínicos y relacionados con el paciente.

El panel de expertos establece un algoritmo clínico en el cual se encuadra al paciente en un síndrome clínico determinado en base a las características clínicas y cognitivas y a los hallazgos en neuroimagen estructural. Estos síndromes clínicos conducen a hipótesis sobre las posibles causas de la enfermedad que dirigen la selección de biomarcadores de primera línea. Una segunda línea podría ser necesaria para lograr una clasificación etiológica según el resultado de los de primera línea (si estos generan un resultado no concluyente o equívoco).

El grupo de consenso recomienda el uso de biomarcadores en pacientes menores de 70 años y de forma excepcional en aquellos pacientes con 85 años o más. El segmento entre los 70-85 años queda reservado a 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 y siempre y cuando el estudio mediante biomarcadores facilite la clarificación del DC y ello permita el mejor manejo del paciente (Frisoni et al., 2024).

El grupo priorizó el estudio mediante LCR, como primer biomarcador, en pacientes con sospecha de EA; el diagnóstico se considera concluyente cuando los parámetros son positivos

(reducción de A β 42 en el LCR o Relación A β 42/40 y aumento de P-Tau). Cuando el resultado de amiloide es inequívocamente negativo, se debe reconsiderar el diagnóstico pudiendo estar en relación al envejecimiento asociado a la edad o TDP 43, opciones diagnósticas que carecen de biomarcador específico validado en práctica clínica (Frisoni et al., 2024; Tahami Monfared et al., 2023).

Ante un resultado dudoso de amiloide en LCR se recomienda como biomarcador de segunda línea el PET amiloide, siendo definitivo si este es positivo. En el caso de que los biomarcadores del LCR sean inequívocos para amiloidosis aislada sin patología tau (es decir, A+T-) se aconseja el uso de PET-FDG para identificar la topología del hipometabolismo, un patrón típico involucra principalmente la corteza cingulada posterior, precúneo, corteza temporoparietal posterior y medial lóbulo temporal (Frisoni et al., 2024). En el caso de un patrón atípico será necesario reconsiderar el diagnóstico.

Cuando la hipótesis causal es la degeneración lobar frontotemporal se aconseja el uso de PET FDG, como primer biomarcador, para determinar un patrón de hipometabolismo; las variantes conductuales se asocian a un patrón de las regiones frontal o temporal anterior; la afasia progresiva primaria no fluente se caracteriza por hipometabolismo frontoinsular posterior izquierdo; y la afasia semántica es caracterizada por hipometabolismo temporal anterior (Frisoni et al., 2024). Por el contrario, una exploración normal hace muy improbable la presencia de un trastorno neurodegenerativo.

Cuando el patrón hipometabólico es atípico para DFT e involucra regiones posteriores se recomienda el uso de los biomarcadores de LCR, un perfil de líquido positivo (es decir A+, T+) estará a favor de EA de expresión atípica manifestándose con comportamiento frontal disejecutivo o síntomas logopénicos (Frisoni et al., 2024).

En los casos en los que la hipótesis causal sea la enfermedad con cuerpos de Lewy (ECL) los expertos recomendaron el uso de DAT-SPECT y en caso de que esta prueba sea negativa y siendo aun la hipótesis más plausible la DCL, como segunda línea de biomarcador se recomienda la gammagrafía cardíaca con MIBG (Frisoni et al., 2024).

La recomendación de expertos en los casos de tautopatía motora se orienta al uso de PET-FDG como biomarcador de elección ya que un PET-FDG negativo descarta casi con seguridad una patología neurodegenerativa y segundo porque el patrón de hipometabolismo nos provee de información relevante para establecer un diagnóstico diferencial. Así, un patrón de hipometabolismo que interese a la región medial, circunvolución frontal, corteza cingulada anterior y estriado ventral orientará a parálisis supranuclear progresiva o un patrón de metabolismo asimétrico de la corteza fronto-parietal y talámica es consistente con una degeneración cortico-basal (Frisoni et al., 2024; Tahami Monfared et al., 2023).

Ante unos resultados inconsistentes con el PET-FDG en tautopatía motoras los expertos no se pusieron de acuerdo en recomendar el uso del PET-TAU debido a que los trazadores de primera generación presentan resultados ambiguos para neurodegeneración no EA y los de segunda generación aún no están comercializados en EE.UU. y Europa. Resultados inconsistentes cuando la hipótesis sindrómica es de DCB los panelistas orientan al uso de LCR como segundo biomarcador (Frisoni et al., 2024).

CONCLUSIÓN Y RECOMENDACIONES

La comercialización de las nuevas terapias hace necesario un diagnóstico preciso, con un uso racional y coherente de los biomarcadores. En un contexto determinado por limitaciones clínicas, organizativas y presupuestarias, los facultativos tratan de obtener la mayor información posible con el menor número de pruebas complementarias. En este sentido este capítulo pretende aportar una visión del conocimiento actual sobre los biomarcadores y del uso racional de los mismos.

- Los biomarcadores son necesarios para la confirmación biológica de la enfermedad de Alzheimer y se reconoce su aplicación en pacientes con y sin repercusión funcional que presentan deterioro cognitivo.
- El perfil clínico del paciente conduce a una hipótesis sobre las posibles causas de la enfermedad que dirige la selección de biomarcadores de primera línea, siendo en ocasiones necesaria una segunda línea para el diagnóstico definitivo.

- Los pacientes que prioritariamente se benefician de estas pruebas son aquellos con DC temprano (< 65 años), deterioro rápidamente progresivo y aquellos que presenten un perfil atípico de la enfermedad y en los que en general exista incertidumbre diagnóstica.
- Disponemos actualmente en práctica clínica de biomarcadores de LCR e imagen, de gran precisión, y es esperable que pronto lleguen los biomarcadores en plasma, que han demostrado una alta sensibilidad y especificidad.
- Desde la SAN se recomienda que el uso de estas pruebas complementarias se realice en unidades especializadas de deterioro cognitivo y por un neurólogo especializado.

BIBLIOGRAFÍA

- Arbizu J, García-Ribas G, Carrió I, Garrastachu P, Martínez-Lage P, Molinuevo J. 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. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2016; 34(5): 303-13.
- Ashton NJ, Brum WS, Di Molfetta G, Benedet AL, Arslan B, Jonaitis E, et al. Diagnostic accuracy of a plasma phosphorylated Tau 217 immunoassay for Alzheimer disease pathology. *JAMA Neurol.* 2024; 81(3): 255-63.
- Boeve BF, Boxer AL, Kumfor F, Pijnenburg Y, Rohrer JD. Advances and controversies in frontotemporal dementia: diagnosis, biomarkers, and therapeutic considerations. *Lancet Neurol.* 2022; 21(3): 258-72.
- Bousiges O, Blanc F. Biomarkers of dementia with Lewy bodies: differential diagnostic with Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(12): 6371.
- Campbell MR, Ashrafzadeh-Kian S, Petersen RC, Mielke MM, Syrjanen JA, van Harten A C, et al. P-tau/A β 42 and A β 42/40 ratios in CSF are equally predictive of amyloid PET status. *Alzheimers Dement (Amsterdam, Netherlands).* 2021; 13(1): e12190.
- Cassinelli Petersen G, Roytman M, Chiang GC, Li Y, Gordon ML, Franceschi AM. Overview of tau PET molecular imaging. *Curr Opin Neurol.* 2022; 35(2): 230-9.
- Chandra A, Dervenoulas G, Politis M, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Magnetic resonance imaging in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *J Neurol.* 2019; 266(6): 1293-302.

- Dakterzada F, López-Ortega R, Arias A, Riba-Llena I, Ruiz-Julián M, Huerto R, et al. Assessment of the concordance and diagnostic accuracy between elecsys and lumipulse fully automated platforms and innotest. *Front Aging Neurosci.* 2021; 13: 604119.
- Del Pilar Rueda AO, Enríquez LF. Una revisión de técnicas básicas de neuroimagen para el diagnóstico de enfermedades neurodegenerativas. *Biosalud.* 2018; 17(2): 59-90.
- Dulewicz M, Kulczyńska-Przybik A, Mroczko P, Kornhuber J, Lewczuk P, Mroczko B. Biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease in clinical practice: The role of CSF biomarkers during the evolution of diagnostic criteria. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(15): 8598.
- Ferrando R, Damian A. Brain SPECT as a biomarker of neurodegeneration in dementia in the era of molecular imaging: Still a valid option?. *Front Neurol.* 2021; 12: 629442.
- Frisoni GB, Festari C, Massa F, Cotta Ramusino M, Orini S, Aarsland D, et al. European intersocietal recommendations for the biomarker-based diagnosis of neurocognitive disorders. *Lancet Neurol.* 2024; 23(3): 302-12.
- Gonzalez-Ortiz F, Kac PR, Brum WS, Zetterberg H, Blennow K, Karikari TK. Plasma phospho-tau in Alzheimer's disease: towards diagnostic and therapeutic trial applications. *Mol Neurodegener.* 2023; 18(1): 18.
- Hansson O, Edelmayer RM, Boxer AL, Carrillo MC, Mielke MM, Rabinovici GD, et al. The Alzheimer's Association appropriate use recommendations for blood biomarkers in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2022; 18(12): 2669-86.
- Hermann P, Appleby B, Brandel JP, Caughey B, Collins S, Geschwind MD, et al. Biomarkers and diagnostic guidelines for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet Neurol.* 2021; 20(3): 235-46.
- Janeiro MH, Ardanaz CG, Sola-Sevilla N, Dong J, Cortés-Erice M, Solas M, et al. Biomarcadores en la enfermedad de Alzheimer. *Adv Lab Med.* 2021; 2(1): 39-50.
- Jia J, Ning Y, Chen M, Wang S, Yang H, Li F, et al. Biomarker changes during 20 years preceding Alzheimer's disease. *New Engl J Med.* 2024; 390(8): 712-22.
- Leuzy A, Cullen NC, Mattsson-Carlsson N, Hansson O. Current advances in plasma and cerebrospinal fluid biomarkers in Alzheimer's disease. *Curr Opin Neurol.* 2021; 34(2): 266-74.
- McKay NS, Gordon BA, Hornbeck RC, Dincer A, Flores S, Keefe SJ, et al; Dominantly Inherited Alzheimer Network. Positron

- emission tomography and magnetic resonance imaging methods and datasets within the Dominantly Inherited Alzheimer Network (DIAN). *Nature Neurosci.* 2023; 26(8): 1449-60.
- Olsson B, Lautner R, Andreasson U, Öhrfelt A, Portelius E, Bjerke M, et al. CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2016; 15(7): 673-84.
 - Ossenkopp R, van der Kant R, Hansson O. Tau biomarkers in Alzheimer's disease: towards implementation in clinical practice and trials. *Lancet Neurol.* 2022; 21(8): 726-34.
 - Pais MV, Forlenza OV, Diniz BS. Plasma biomarkers of Alzheimer's disease: A review of available assays, recent developments, and implications for clinical practice. *J Alzheimers Dis Rep.* 2023; 7(1): 355-80.
 - Raichle M E. The brain's default mode network. *An Rev Neurosci.* 2015; 38: 433-47.
 - Rossi M, Candelise N, Baiardi S, Capellari S, Giannini G, Orrù CD, et al. Ultrasensitive RT-QulC assay with high sensitivity and specificity for Lewy body-associated synucleinopathies. *Acta Neuropathol.* 2020; 140(1): 49-62.
 - Shen XN, Huang SY, Cui M, Zhao QH, Guo Y, Huang YY, et al. Plasma glial fibrillary acidic protein in the Alzheimer disease continuum: Relationship to other biomarkers, differential diagnosis, and prediction of clinical progression. *Clin Chem.* 2023; 69(4): 411-21.
 - Shi Y, Zhang W, Yang Y, Murzin AG, Falcon B, Kotecha A, et al. Structure-based classification of tauopathies. *Nature.* 2021; 598(7880): 359-63.
 - Simrén J, Leuzy A, Karikari TK, Hye A, Benedet AL, Lantero-Rodriguez J, et al. The diagnostic and prognostic capabilities of plasma biomarkers in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2021; 17(7): 1145-56.
 - Stevenson-Hoare J, Heslegrave A, Leonenko G, Fathalla D, Bellou E, Luckcuck L, et al. Plasma biomarkers and genetics in the diagnosis and prediction of Alzheimer's disease. *Brain.* 2023; 146(2): 690-9.
 - Tahami Monfared AA, Phan NTN, Pearson I, Mauskopf J, Cho M, Zhang Q, et al. A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines for Alzheimer's Disease and Strategies for Future Advancements. *Neurol Ther.* 2023; 12(4): 1257-84.
 - Teunissen CE, Verberk IMW, Thijssen EH, Vermunt L, Hansson O, Zetterberg H, et al. Blood-based biomarkers for Alzheimer's disease: towards clinical implementation. *Lancet Neurol.* 2022; 21(1): 66-77.



Silvia Rodrigo Herrero, Carlota Méndez Barrio

El deterioro cognitivo de causa neurodegenerativa esporádica, en su mayoría, se presenta en personas de edad avanzada y posee un fuerte componente poligénico. Sin embargo, una parte de estas enfermedades se heredan de forma mendeliana, ofreciendo una ventana de oportunidad para establecer un diagnóstico preciso en las etapas iniciales de la enfermedad y para identificar a individuos portadores de mutaciones causales que aún no han desarrollado síntomas.

AVANCES EN LAS TECNOLOGÍAS DE SECUENCIACIÓN Y SU APLICACIÓN CLÍNICA

Una de las innovaciones más significativas en el campo de la genética médica es la aplicación de paneles de genes basados en la denominada secuenciación de próxima generación (NGS). Estos paneles permiten secuenciar múltiples genes de interés relacionados con un fenotipo clínico similar en una sola prueba. En su mayoría, los laboratorios utilizan paneles de genes, ya sea secuenciando regiones de interés previamente seleccionadas, o bien llevando a cabo la secuenciación del exoma completo (WES) o del genoma completo (WGS), y posibilitando la detección de variaciones estructurales, como duplicaciones, eliminaciones, inserciones e inversiones de ADN (Fogel, 2018).

Posteriormente, el análisis se concentra en los genes seleccionados de acuerdo con el diagnóstico clínico de referencia. Por ejemplo, un panel de genes para el estudio del deterioro cognitivo incluye los genes más comúnmente vinculados a este fenotipo, como APP, PSEN1 y PSEN2 para la enfermedad de Alzheimer (EA), así como GRN y MAPT para la degeneración frontotemporal (DFT).

No obstante, aún hoy día el costo de WES y, especialmente, WGS sigue siendo más alto que el de los paneles de genes, especialmente en lo que respecta al análisis y almacenamiento de grandes volúmenes de datos. Además, existe la posibilidad de encontrar mutaciones incidentales en genes no relacionados con la enfermedad en cuestión, o bien variantes en genes vinculados a la patogénesis de la enfermedad que estudiamos, pero que pueden carecer de impacto funcional perjudicial (polimorfismos). Todo ello plantea dilemas éticos y clínicos.

¿A QUIÉN REALIZAR UN ESTUDIO GENÉTICO?

La identificación de una anomalía genética tiene impacto tanto en el propio paciente como en sus familiares. Por este motivo, los análisis genéticos tienen implicaciones clínicas, pero también éticas y jurídicas, por lo que se requiere una consulta previa de asesoramiento genético y el consentimiento expreso del paciente o representante legal (Ley 14/2007 sobre investigación biomédica; Sociedad Española de Neurología [SEN], 2018).

Para que una alteración genómica sea considerada como la causa de la enfermedad, es necesario demostrar que se hereda de manera concomitante con la enfermedad dentro de una familia, que no está presente en individuos sanos, y que desencadena una alteración biológica que respalda la patogénesis de la enfermedad. Sin embargo, la ausencia de antecedentes familiares no debe descartar la posibilidad de un diagnóstico genético, ya que existen factores, como diagnósticos imprecisos o muertes tempranas por causas no relacionadas, que pueden oscurecer la historia familiar (Koriath et al., 2020).

¿QUÉ PRUEBA ELEGIR?

En los últimos años, los avances genéticos han revelado una complejidad creciente en torno a la variabilidad genética en el deterioro cognitivo. Además, una gama diversa de fenotipos puede deberse a mutaciones idénticas (fenómeno conocido como pleiotropía) y los fenotipos se superponen entre los diferentes síndromes clínicos clásicos. Por lo tanto, la elección adecuada de pruebas genéticas depende de varios factores, como el fenotipo, la historia genética previa, la disponibilidad

de biomarcadores de patología molecular, la cantidad de genes involucrados y el tipo de mutación sospechada.

Las pruebas dirigidas a detectar mutaciones puntuales y pequeñas inserciones o deleciones son altamente precisas. Sin embargo, estas pruebas son adecuadas principalmente para trastornos con presentaciones clínicas distintivas, como la enfermedad de Huntington o las enfermedades priónicas, dado que las probabilidades de encontrar una variante causal en otros casos son relativamente bajas. Además, la superposición clínica y la pleiotropía complican la correlación entre un diagnóstico clínico y la causa genética subyacente. Incluso si se identifica una mutación causal en un gen específico, esto no excluye la posibilidad de mutaciones concurrentes. En este sentido, salvo las excepciones mencionadas, proponemos la integración de pruebas genéticas mediante estudio de paneles en la práctica clínica habitual cuando se considere plausible una causa genética.

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER GENÉTICA

Herencia autosómica dominante (APP, PSEN1, PSEN2)

El subtipo de enfermedad de Alzheimer (EA) con herencia autosómica dominante es poco frecuente (< 1%), aunque importante tener en cuenta. Se manifiesta típicamente antes de los 60 años y tiene penetrancia casi completa a los 70.

El gen APP codifica la proteína precursora del amiloide. Las mutaciones en este gen alteran el procesamiento del amiloide, incrementando la producción de formas patológicas de la proteína, lo que a su vez promueve la formación de placas. Las mutaciones en los genes PSEN1 y PSEN2 afectan la producción y procesamiento de la proteína presenilina, la cual forma parte de la enzima gamma-secretasa, un componente esencial en el corte y liberación del péptido beta-amiloide.

Estas mutaciones en APP, PSEN1 y PSEN2 pueden dar lugar a una gran variedad de presentaciones clínicas, aunque ciertos datos nos pueden orientar a la mutación causante: por ejemplo, la edad media de aparición es más temprana entre las personas con mutaciones en PSEN1, mientras que las mutaciones en PSEN2 son relativamente raras y se asocian con una edad

de aparición algo más tardía. Los pacientes con mutaciones en PSEN1 pueden desarrollar déficits cognitivos atípicos, como cambios tempranos en comportamiento, alteraciones del lenguaje, discalculia o un fenotipo disejecutivo mientras que las mutaciones de PSEN2 pueden provocar delirios y alucinaciones tempranas. Los síntomas motores, incluida la paraparesia espástica y los signos extrapiramidales y cerebelosos, se han asociado con mutaciones en PSEN1 (Ryan et al., 2016).

Genotipo APOE

El gen de la apolipoproteína E (APOE) es el más conocido en relación con el riesgo de padecer EA. Tiene tres isoformas principales: $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ y $\epsilon 4$. El alelo APOE $\epsilon 4$ es el factor genético de riesgo más destacado en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer, mientras que el alelo APOE $\epsilon 2$ se ha establecido como un factor protector significativo.

El APOE está relacionado con la acumulación de β -amiloide, pero también está involucrado en la degeneración neurofibrilar tau, las respuestas de la microglía y los astrocitos y la ruptura de la barrera hematoencefálica (Serrano-Pozo et al., 2021). De hecho, APOE $\epsilon 4$ impulsa la presencia de placas de $A\beta$ y ovillos neurofibrilares en individuos con otros diagnósticos distintos de EA, como esclerosis lateral amiotrófica, tauopatías primarias y enfermedad con cuerpos de Lewy (Robinson et al., 2018).

Un reciente estudio (Forte et al., 2024) ha evaluado el riesgo elevado de deterioro cognitivo asociado a la EA en individuos homocigotos $\epsilon 4/\epsilon 4$, revelando una probabilidad de hasta el 60% de desarrollar clínicamente la enfermedad a los 85 años. Además, estos individuos presentan cambios en biomarcadores y en volúmenes de hipocampo detectables desde los 40 años. Este riesgo de desarrollar EA es notablemente mayor en comparación con heterocigotos o no portadores, sugiriendo que el APOE $\epsilon 4$ podría ser considerado como una forma genéticamente distinta de EA.

Síndrome de Down y Alzheimer

La predisposición de las personas con síndrome de Down a desarrollar EA está estrechamente vinculada a la sobreexpresión

del gen APP, localizado en el cromosoma 21. A partir de los 40 años, todos los adultos con síndrome de Down presentan cambios neuropatológicos indicativos de EA, tales como depósitos de proteína amiloide y tau en formas de placas y ovillos neurofibrilares. Sin embargo, no todos desarrollarán síntomas clínicos. La prevalencia del deterioro cognitivo alcanza el 55% en individuos de 40 a 49 años y supera el 75% en mayores de 60 años (Fortea et al., 2021).

La presentación clínica es heterogénea. Frecuentemente, se observa un inicio “frontal” caracterizado por síntomas neuropsiquiátricos. Sin embargo, el deterioro de la memoria episódica suele ser uno de los primeros signos detectables. En personas con síndrome de Down y EA nos encontramos también con una mayor prevalencia de epilepsia (80%) en comparación con la EA esporádica (12%), siendo esto además un indicador del inicio del deterioro cognitivo. La forma típica de presentación es en forma de mioclonías del despertar y crisis tónico-clónicas generalizadas. La presencia de epilepsia agrava el pronóstico del deterioro cognitivo (Fortea et al., 2021).

Otros genes implicados

También se han relacionado otros genes con la patogénesis de la EA, aunque a día de hoy no se recomienda su determinación de forma rutinaria (Momtazmanesh et al., 2020):

- **Receptor desencadenante expresado en las células mieloides 2 (TREM2).** Participa en las tareas microgliales relacionadas con la homeostasis cerebral, influyendo tanto en la patología amiloide y tau, como en la regulación de respuestas inflamatorias y procesos metabólicos.
- **Transportador de clusterina (CLU o apopolipoproteína J).** Está involucrada en la muerte y la supervivencia celular y el estrés oxidativo, entre otras funciones. La clusterina es el tercer factor de riesgo genético más significativo para la EA de inicio tardío.
- **PICALM (proteína de unión a la clatrina de fosfatidilinositol)** participa en el procesamiento de APP y la transcitosis A β . También se han evidenciado efectos significativos sobre la patología tau.

- La pérdida del gen del **receptor 1 relacionado con Sortilin (SORL1)** parece actuar en el procesamiento de APP y la secreción del péptido A β .
- **LRRFIP2** y **ABCF3** también están involucrados en la respuesta inflamatoria y la actividad microglial.

¿A quién realizar un estudio genético?

Se debe ofrecer la posibilidad de un estudio genético a pacientes con EA de inicio precoz (< 60 años):

- Cuando exista historia familiar de uno o más casos de demencia de inicio precoz en la familia.
- Cuando se haya demostrado la presencia de una mutación en los genes PSEN1, PSEN2 o APP en algún miembro de la familia incluso cuando el patrón de demencia no sea típico de EA.
- Cuando se desconozca la historia familiar.

Para el resto de los casos, la indicación debería ser de forma individualizada, atendiendo a antecedentes familiares con otras enfermedades neurodegenerativas o historia familiar limitada (SEN, 2018).

Las pruebas genéticas son útiles para confirmar el diagnóstico de esta forma autosómica dominante de EA, pero no son adecuadas para la EA esporádica, que generalmente tiene un origen multifactorial.

DEGENERACIÓN FRONTOTEMPORAL (DFT)

La DFT supone un 25% de las causas de deterioro cognitivo de inicio presenil (< 65 años), siendo la edad de inicio habitual en torno a la sexta década de la vida, aunque puede variar entre distintas familias e incluso dentro de una misma familia.

Al contrario que en la EA, aproximadamente el 30% de los casos de DFT son de origen hereditario, siendo 10-20% de herencia autosómica dominante. La mayor parte de la heredabilidad se debe a mutaciones autosómicas dominantes en tres genes: progranulina (GRN), proteína tau asociada a microtúbulos (MAPT) y marco de lectura abierto 72 del cromosoma 9 (C9orf72). En general, C9orf72 parece ser la causa mundial más común de DFT genética, seguida de GRN y luego MAPT.

No obstante, en los últimos años, se han asociado mutaciones en un número cada vez mayor de genes: VCP, CHMP2B, TARDBP, FUS, SQSTM1, CHCHD10, TBK1, OPTN, CCFN, TIA1, aunque en conjunto, representan < 5% de todas las DFT en las que se demuestra una causa genética (Koriath et al., 2020).

La heredabilidad de la DFT varía según el fenotipo clínico, siendo la variante conductual la más hereditaria, seguida de la asociación DFT-ELA, la APP y los síndromes parkinsonianos atípicos. La demencia semántica es el fenotipo con menos heredabilidad.

Principales genes implicados

El perfil cognitivo y clínico varía según el gen involucrado. Algunas alteraciones genéticas se correlacionan con perfiles clínicos más definidos, lo que nos puede ayudar a orientar el estudio molecular y ofrecer consejo genético. Sin embargo, las manifestaciones clínicas pueden ser muy variadas aún en la misma mutación o incluso dentro de la misma familia.

El gen **MAPT** es responsable de la codificación de la proteína tau, que desempeña un papel clave en la estabilización de los microtúbulos en las células nerviosas. La presentación clínica en forma de parkinsonismo tipo degeneración corticobasal o parálisis supranuclear progresiva y la variante conductual con atrofia frontal y temporal anterior simétrica sugieren una tauopatía por mutaciones en MAPT, mientras que es rara la presentación como un deterioro semántico prominente (Rohrer et al., 2000-updated 2022).

El gen **GRN** codifica la progranulina, esencial en la regulación del crecimiento celular y la respuesta inflamatoria. La pérdida de función de la granulina contribuye a la acumulación de tau hiperfosforilada y TDP-43, que son características patológicas de la DFT (Rhinn et al., 2022).

La DFT-GRN se caracteriza fenotípicamente por cambios en la personalidad, el comportamiento y el lenguaje, y puede presentar una variabilidad clínica significativa. Al igual que en las mutaciones de MAPT, también puede presentarse en forma de parkinsonismo. La edad de inicio suele ser más temprana en comparación con otras formas de DFT, y la progresión clínica rápida. Desde el punto de vista radiológico, nos haría pensar en

esta mutación la asimetría con afectación parietal (Hsiung et al., 2007-updated 2020).

El gen **C9orf72** es un protagonista clave en la DFT y la ELA. La expansión de una secuencia repetida del exanucleótido (GGGGCC) da lugar a la formación de agregados de proteínas anormales en las células nerviosas, contribuyendo a la neurodegeneración característica. Esta expansión es la causa más frecuente tanto de DFT, como de ELA, como del overlap DFT-ELA, tanto en contextos familiares como esporádicos (Xu et al., 2021).

La presencia de expansiones de C9orf72 se ha relacionado con una presentación clínica más temprana, cambios de personalidad y síntomas neuropsiquiátricos. No obstante, también puede presentarse de forma más insidiosa (fenocopia) o como APP (generalmente variante no fuente). Además, a diferencia de otras mutaciones, pueden producirse trastornos del movimiento hipercinético; de hecho, C9orf72 está asociado con un fenotipo similar a la enfermedad de Huntington (Bourinaris & Houlden, 2018).

El gen **FUS** codifica la proteína *fused in sarcoma* (FUS), que desempeña un papel importante en la regulación de la expresión génica y la función de los ácidos nucleicos (Kirola et al., 2022).

Clínicamente, los pacientes suelen presentar, además de deterioro cognitivo, alteraciones en la personalidad y cambios en la función motora. Se asocia también esta mutación con el subtipo DFT-ELA y con la aparición muy temprana de los síntomas y una progresión más rápida de la enfermedad.

El gen **TARDBP** codifica la proteína TAR DNA-binding protein 43 (TDP-43). La mutación en este gen da lugar a una acumulación patológica de agregados de TDP-43 en el citoplasma de las células nerviosas, lo cual está estrechamente vinculado con la neurodegeneración (Ma et al., 2022). Clínicamente nos podemos encontrar con fenotipos mixtos DFT-ELA.

El gen **VCP** codifica la proteína valosina, la cual desempeña un papel fundamental en la regulación de procesos celulares, incluyendo la respuesta al estrés y la proteostasis (Kirola et al., 2022).

Las mutaciones en VCP han sido asociadas con la DFT, pero también con otros trastornos neurodegenerativos como

la enfermedad de Paget ósea y la miopatía por cuerpos de inclusión (Schiava et al., 2022).

La **quinasa 1 de unión a TANQUE (TBK1)** es una enzima crucial en la eliminación selectiva de mitocondrias dañadas (mitofagia). Las mutaciones en TBK1 están relacionadas con la ELA y la DFT, siendo la segunda causa de estos fenotipos mixtos (Harding et al., 2021).

¿A quién realizar un estudio genético?

Se recomienda realizar pruebas genéticas a pacientes con un síndrome clínico de DFT que tengan antecedentes familiares que nos sugieran una herencia autosómica dominante (tres familiares afectados en 2 generaciones, dos de ellos de primer grado) (SEN, 2018). También estaría indicado ofrecer la posibilidad de estudio genético a todas las personas con la asociación DFT-ELA (Koriath et al., 2020).

En líneas generales se recomienda el análisis de los tres genes más frecuentes (C9ORF72, GRN y MAPT). Por su alta sensibilidad y especificidad, se puede plantear previamente la determinación de progranulina en plasma como cribado para las mutaciones GRN (SEN, 2018).

PRIONOPATÍAS

Las prionopatías son trastornos neurodegenerativos causados por la acumulación anormal de la forma patológica de la proteína priónica (PrP^{Sc}) en el cerebro. La mayoría de las enfermedades priónicas humanas son esporádicas (85%), seguidas en frecuencia por las genéticas (10-15%) y las adquiridas por consumo de carne de res contaminada, hormonas cadavéricas, trasplantes/injertos de tejido de cadáver o instrumentación neuroquirúrgica contaminada (~1%) (Appleby et al., 2022).

El gen PRNP, ubicado en el cromosoma 20, codifica la proteína priónica normal (PrP^C), que desempeña un papel esencial en la señalización celular y la protección contra el estrés oxidativo. Las mutaciones en PRNP favorecen la conversión de la proteína priónica a la forma anormal (PrP^{Sc}), la cual se agrega y acumula en el cerebro (Baldwin & Correl, 2019).

Se han descrito más de 60 mutaciones diferentes del gen PRNP, siendo la más común E200K. La transmisión es de forma

autosómica dominante, si bien la penetrancia varía según la mutación. En el caso de la E200K es en torno al 90%, y asociada a la edad. Se ha postulado también un posible fenómeno de anticipación para esta mutación, aunque no está claro.

El polimorfismo metionina/valina en el codón 129 del gen PRNP es modificador del riesgo y del fenotipo clínico, influyendo el pronóstico de la enfermedad, por lo que nos puede ayudar en la subclasificación del caso e interpretación de pruebas complementarias (Baiardi et al., 2019).

La enfermedad genética por priones generalmente se divide en tres amplios fenotipos clínico-patológicos: ECJ genética (gCJD), insomnio familiar fatal (FFI) y síndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker (GSS). Se suelen manifestar con síntomas como deterioro cognitivo, mioclonías, ataxia y alteraciones en la marcha (Baiardi et al., 2019). No obstante, los fenotipos difieren en la fenomenología clínica, los resultados de las pruebas diagnósticas y las características neuropatológicas.

¿A quién realizar un estudio genético?

Aunque la mayoría de los casos de enfermedades genéticas priónicas tendrán antecedentes familiares, puede haber excepciones, como en casos de baja penetrancia, diagnósticos erróneos de familiares, o fallecimiento de portadores previo al debut clínico, entre otros. En el caso de las prionopatías, independientemente de la historia familiar o edad de inicio, se recomienda el estudio genético en todos los casos, tanto para confirmar el diagnóstico como para ofrecer consejo genético y poder organizar un enfoque terapéutico personalizado a cada paciente. Adicionalmente, es recomendable el estudio del polimorfismo metionina/valina del codón 129 (Clift et al., 2016).

Las pruebas genéticas predictivas en asintomáticos sí deben abordarse de manera cautelosa dadas sus implicaciones por ser esta enfermedad de pronóstico infausto. Una razón para someterse a estas pruebas genéticas predictivas puede ser la planificación familiar.

DETERIORO COGNITIVO DE ETIOLOGÍA VASCULAR

El consejo genético en casos de deterioro cognitivo de etiología vascular se enfoca en la evaluación de antecedentes

familiares y el asesoramiento sobre estrategias de prevención y control de los factores de riesgo cardiovascular.

Ciertas variantes del gen APOE, como el alelo $\epsilon 4$ (al igual que en la enfermedad de Alzheimer), se relacionan con un mayor riesgo de desarrollar deterioro cognitivo vascular.

Variantes genéticas en otros genes como PICALM y CLU, que participan en la regulación del transporte lipídico y la respuesta inmunitaria, se han asociado también con un mayor riesgo de deterioro cognitivo vascular (y de EA, como vimos en el apartado correspondiente).

Por otra parte, es importante mencionar la existencia de enfermedades vasculares genéticamente determinadas como CADASIL (*Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy*), causada por mutaciones en el gen NOTCH3; y la forma recesiva CARASIL (*Cerebral Autosomal Recessive Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy*), causada por mutaciones en el gen HTRA1. Estas enfermedades propician múltiples infartos subcorticales y progresiva leucoencefalopatía y, en última instancia, conducen a un deterioro cognitivo vascular.

La complejidad de las interacciones genético-ambientales implica un desafío en la predicción precisa y la comprensión exhaustiva de la base genética del deterioro cognitivo de causa vascular.

PERSPECTIVAS FUTURAS

La genética del deterioro cognitivo tiene implicaciones clínicas significativas. El conocimiento de los factores genéticos de riesgo puede mejorar el diagnóstico temprano, el asesoramiento genético y la implementación de estrategias de prevención y tratamiento. Las pruebas genéticas se están perfilando como una herramienta prometedora para identificar a las personas con mayor riesgo de desarrollar deterioro cognitivo y permitir así intervenciones preventivas.

Desde el punto de vista terapéutico, la genética proporciona información crucial para el descubrimiento y desarrollo de nuevos tratamientos. Al comprender las bases genéticas, se pueden identificar nuevas dianas terapéuticas y diseñar fármacos que aborden específicamente los mecanismos subyacentes a

nivel molecular. Esto amplía el arsenal terapéutico disponible y aumenta las posibilidades de encontrar tratamientos más efectivos y personalizados. En los próximos años, la terapia génica, la modulación de vías metabólicas específicas y la medicina personalizada, podrían representar nuevos abordajes en el tratamiento del deterioro cognitivo.

BIBLIOGRAFÍA

- Appleby BS, Shetty S, Elkasaby M. Genetic aspects of human prion diseases. *Front Neurol.* 2022; 13: 1003056.
- Baiardi S, Rossi M, Capellari S, Parchi P. Recent advances in the histo-molecular pathology of human prion disease. *Brain Pathol.* 2019; 29(2): 278-300.
- Baldwin KJ, Correll CM. Prion disease. *Semin Neurol.* 2019; 39(4): 428-39.
- Bourinaris T, Houlden H. C9orf72 and its relevance in parkinsonism and movement disorders: A comprehensive review of the literature. *Mov Disord Clin Pract.* 2018; 5(6): 575-85.
- Clift K, Guthrie K, Klee EW, Boczek N, Cousin M, Blackburn P, et al. Familial Creutzfeldt-Jakob disease: Case report and role of genetic counseling in postmortem testing. *Prion.* 2016; 10(6): 502-6.
- Fogel BL. Genetic and genomic testing for neurologic disease in clinical practice. *Handb Clin Neurol.* 2018; 147: 11-22.
- Fortea J, Pegueroles J, Alcolea D, Belbin O, Dols-Icardo O, Vaquéz-Alcázar L, et al. APOE4 homozygosity represents a distinct genetic form of Alzheimer's disease. *Nature Med.* 2024; 30(5): 1284-91.
- Fortea J, Zaman SH, Hartley S, Rafii MS, Head E, Carmona-Iragui M. Alzheimer's disease associated with Down syndrome: A genetic form of dementia. *Lancet Neurol.* 2021; 20(11): 930-42.
- Harding O, Evans CS, Ye J, Cheung J, Maniatis T, Holzbaur ELF. ALS and FTD associated missense mutations in TBK1 differentially disrupt mitophagy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2021; 118(24): e2025053118.
- Hsiung GYR, Feldman HH. GRN Frontotemporal Dementia. 2007 Sep 7 [updated 2020 Feb]. En: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editores. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024.
- Kirola L, Mukherjee A, Mutsuddi M. Recent updates on the genetics of amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Mol Neurobiol.* 2022; 59(9): 5673-94.

- Koriath C, Kenny J, Ryan NS, Rohrer JD, Schott JM, Houlden H, et al. Genetic testing in dementia — utility and clinical strategies. *Nat Rev Neurol*. 2020; 17(1): 23-36.
- LEY 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica. Boletín Oficial del Estado (BOE); núm. 12945, de 4/07/2007. p. 28826.
- Ma XR, Prudencio M, Koike Y, Vatsavayai SC, Kim G, Harbinski F, et al. TDP-43 represses cryptic exon inclusion in the FTD-ALS gene UNC13A. *Nature*. 2022; 603(7899): 124-30.
- Momtazmanesh S, Perry G, Rezaei N. Toll-like receptors in Alzheimer's disease. *J Neuroimmunol*. 2020; 348: 577362.
- Rhinn H, Tatton N, McCaughey S, Kurnellas M, Rosenthal A. Progranulin as a therapeutic target in neurodegenerative diseases. *Trends Pharmacol Sci*. 2022; 43(8): 641-52.
- Robinson JL, Lee EB, Xie SX, Rennert L, Suh E, Bredenberg C, et al. Neurodegenerative disease concomitant proteinopathies are prevalent, age-related and APOE4-associated. *Brain*. 2018; 141(7): 2181-93.
- Rohrer J, Ryan B, Ahmed R. MAPT-Related Frontotemporal Dementia. 2000 Nov 7 [updated 2022 Aug]. En: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editores. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024.
- Ryan NS, Nicholas JM, Weston PSJ, Liang Y, Lashley T, Guerreiro R. Clinical phenotype and genetic associations in autosomal dominant familial Alzheimer's disease: A case series. *Lancet Neurol*. 2016; 15(13): 1326-35.
- Schiava M, Ikenaga C, Villar-Quiles RN, Caballero-Ávila M, Topf A, Nishino I, et al; VCP International Study Group. Genotype-phenotype correlations in valosin-containing protein disease: A retrospective multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2022 [En prensa]. doi: 10.1136/jnnp-2022-328921.
- Serrano-Pozo A, Das S, Hyman BT. APOE and Alzheimer's disease: Advances in genetics, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Lancet Neurol*. 2021; 20(1): 68-80.
- Sociedad Española de Neurología. Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2018. Guía oficial de práctica clínica en Demencias. SEN; 2021. p. 261-71.
- Xu X, Su Y, Zou Z, Zhou Y, Yan J. Correlation between C9ORF72 mutation and neurodegenerative diseases: A comprehensive review of the literature. *Int J Med Sci*. 2021; 18(2): 378-86.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO
DE DETERIORO COGNITIVO
POR ENFERMEDADES
NEURODEGENERATIVAS

22



Ana Gómez Roldós, Miguel A. Moya Molina

El deterioro cognitivo por enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer (EA), representa un desafío creciente en el ámbito de la salud pública debido al envejecimiento de la población global. A pesar de los avances en la comprensión de las bases biológicas de estas patologías, los tratamientos farmacológicos actuales ofrecen beneficios limitados, enfocándose principalmente en aliviar los síntomas y mejorar la calidad de vida de los pacientes. La búsqueda de terapias efectivas que puedan modificar el curso de la enfermedad es una prioridad en la investigación médica, dado el impacto significativo de estas afecciones en los pacientes, sus familias y los sistemas de salud. Este capítulo aborda las estrategias farmacológicas disponibles, su eficacia y las nuevas perspectivas en el tratamiento del deterioro cognitivo asociado a enfermedades neurodegenerativas. En cualquier tipo de deterioro cognitivo de origen neurodegenerativo es fundamental el control sintomático de las alteraciones conductuales (ya expuesto en su capítulo correspondiente).

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Los fármacos antidemencia, fundamentales en el tratamiento del deterioro cognitivo asociado a enfermedades neurodegenerativas, se dividen en dos grupos principales: los **inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACE)** como donepezilo, rivastigmina y galantamina, y la **memantina**.

El tratamiento específico se determinará según la fase clínica de gravedad, de acuerdo con la guía NICE de 2018:

- Se utilizarán inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACE) en pacientes en las fases GDS 4 a 6 (EA leve a moderadamente grave) (Recomendación NICE: 1.5.2).

- Se administrará memantina en aquellos con EA en fases leves o moderadas (GDS 4 a 5) que no toleren los IACE o tengan contraindicaciones para su uso (Recomendación NICE: 1.5.3).

Inhibidores de acetilcolinesterasa

Los **IACE** se basan en la hipótesis colinérgica, que atribuye el déficit cognitivo en gran medida a una deficiencia en la transmisión colinérgica. Este déficit es común en la enfermedad de Alzheimer (EA). Los IACE mejoran la disponibilidad de acetilcolina en la hendidura sináptica, ralentizando su degradación y facilitando la transmisión colinérgica.

Estos fármacos han demostrado mejoría en la cognición, las actividades de la vida diaria y los síntomas psicológicos y conductuales en pacientes con EA. Todos los IACE son eficaces para la EA sin diferencias significativas entre ellos (eficacia y perfil de seguridad). Aunque el impacto general en los estudios es modesto, con una mejoría promedio de 2,7 puntos en la subescala cognitiva del *Alzheimer's Disease Assessment Scale* (ADAS-COG) en comparación con el placebo, los beneficios individuales pueden variar significativamente. Los efectos secundarios más comunes incluyen síntomas gastrointestinales, mareos y cefaleas, siendo generalmente bien tolerados.

Además, pueden causar bradicardias, bloqueos arteriovenosos (AV) y síncope. Por lo tanto, es recomendable considerar la realización de un electrocardiograma (ECG) en pacientes con riesgo cardiovascular.

En caso de intolerancia o ineficacia al IACE iniciado, puede probarse a utilizar otro de ellos. En la demencia tipo EA leve (GDS 4) puede utilizarse memantina si el paciente es intolerante o tiene una contraindicación para los IACE.

El uso combinado con memantina en fases más avanzadas ha demostrado ser beneficioso. No se recomienda biterapia ni en la fase demencia leve (GDS 4) ni en la fase demencia grave (GDS 7).

No existen datos científicos concluyentes sobre el momento óptimo para discontinuar estos tratamientos en casos de demencia avanzada. Por lo tanto, la decisión debe ser personalizada, considerándose su retirada cuando se estime que el

tratamiento no aporta beneficios al paciente (por ejemplo, en casos de pérdida total de capacidades cognitivas y funcionales). Si se observa un deterioro tras la interrupción del tratamiento, este debe reanudarse. Debemos garantizar un contacto ágil para reevaluar cualquier incidencia surgida tras la deprescripción.

Donepezilo (Tabla 1)

El donepezilo fue el segundo IACE (inhibidor de la acetilcolinesterasa) aprobado para la enfermedad de Alzheimer tanto por la FDA (1996) como por la EMA (1997). Los distintos estudios han mostrado mejorías a nivel cognitivo y funcional, hasta 2 años después de empezar con el tratamiento (a pesar de la progresión de la enfermedad).

Rivastigmina (Tabla 2)

La rivastigmina es el único IACE que inhibe tanto la acetilcolinesterasa como la butirilcolinesterasa, lo que le confiere eficacia en el deterioro cognitivo con mayor afectación subcortical. Además, tiene menos interacciones, dado que no se metaboliza por el citocromo P450. Por otro lado, puede emplearse en parches transdérmicos, facilitando su uso (Ferreira-Vieira et al., 2016).

La presentación de parches transdérmicos de aplicación dos veces por semana se presenta como una innovadora y reciente alternativa para el manejo de la enfermedad de Alzheimer, beneficiando tanto a pacientes como a cuidadores y familiares. Este tratamiento ofrece una mayor comodidad, ya que permite cambiar el parche en días fijos (cada 4 y 3 días en alternancia), por ejemplo, lunes y viernes, liberando así los fines de semana.

Galantamina (Tabla 3)

La galantamina, un agente parasimpaticomimético, actúa como un inhibidor reversible, competitivo y selectivo de la enzima acetilcolinesterasa (AChE). Además, modula alostéricamente los receptores nicotínicos presinápticos y postsinápticos de acetilcolina, aumentando la afinidad de esta por los receptores. Este mecanismo ha demostrado proteger las neuronas frente a la acumulación del péptido β -amiloide y la toxicidad del glutamato, que son características de la enfermedad (Hager et al., 2014).

TABLA 1. Donepezilo.

Presentaciones	Posología inicio	Titulación	Pauta de descenso	Administración
Comprimidos (recubiertos o bucodispersables): 5 mg; 10 mg Solución oral: 2 mg/ml	5 mg/día	Subir a 10 mg al mes	5 mg/día durante 1 mes en toma única diaria y suspender	Administrar 1 vez al día por la noche. Si insomnio o pesadillas, pasar a la mañana

TABLA 2. Rivastigmina.

Presentaciones	Posología inicio	Titulación	Pauta de descenso	Administración
<ul style="list-style-type: none"> • Cápsulas: 1,5 mg; 3 mg; 4,5 mg; 6 mg • Parche transdérmico (c/24 h): 4,6 mg; 9,5 mg; 13,3 mg • Parche transdérmico (c/72 h): 4,6 mg; 9,5 mg; • Solución oral: 2 mg/ml 	<ul style="list-style-type: none"> • Oral: 1,5 mg/12 horas • Transdérmico: parche de 4,6 mg cada 24 h o 72 h 	<ul style="list-style-type: none"> • Oral: subir a 3 mg/12 horas al mes; pudiendo realizar aumentos posteriores (con intervalos de 2 semanas como mínimo) hasta un máximo de 24 mg/día • Transdérmico: al cabo de 4 semanas, puede aumentarse a parche de 9,5 mg. En parche diario después de 6 meses, puede aumentarse a parche de 13,3 mg/día 	<ul style="list-style-type: none"> • Oral: disminuir 1,5 mg/toma (3 mg/día) cada mes hasta suspender • Transdérmico: disminuir a dosis inferior cada mes hasta suspender 	<ul style="list-style-type: none"> • Oral: administrar con desayuno y cena. Administrar con alimentos • Transdérmico: puede colocarse en cualquier zona de la piel limpia, seca y libre de pelo, preferiblemente en la mitad superior del tórax alternando la zona

Combinación donepezilo y memantina

La combinación en dosis fija de un IACE y memantina (en un solo comprimido) puede simplificar el tratamiento y reducir la carga de número de comprimidos/fármacos para el paciente (Deardoff et al., 2016).

Estas ventajas podrían incrementar la adherencia al tratamiento de los pacientes con enfermedad de Alzheimer y facilitar el manejo del tratamiento farmacológico por parte de los cuidadores. Además, puede suponer una reducción del coste del tratamiento farmacológico en comparación con la monoterapia.

El formato es comprimido de la combinación (donepezilo/memantina) a dosis de 10/10 mg y 10/20 mg, indicado una vez al día.

Memantina (Tabla 4)

La memantina, un modulador de los receptores NMDA del glutamato, disminuye la hiperestimulación neuronal, mejorando la consolidación de la memoria y reduciendo la excitotoxicidad. Ha mostrado eficacia en la EA moderada a grave, con una mejoría promedio de 2,97 puntos en la escala *Severe Impairment Battery* (SIB). La combinación de IACE y memantina ha demostrado un beneficio superior en comparación con la monoterapia en etapas avanzadas de la EA.

En pacientes con insuficiencia renal hay que ajustar la posología. En insuficiencia renal grave la dosis máxima es de 10 mg.

Ginkgo Biloba

El **Ginkgo Biloba**, un árbol caducifolio originario de Oriente se utiliza para mejorar el **deterioro cognitivo asociado a la edad**. De los diferentes preparados de Ginkgo Biloba, el EGb 761R es el único con desarrollo preclínico y clínico que demuestra eficacia y seguridad. Este extracto se fabrica con estrictos criterios de calidad para asegurar la consistencia en todos los lotes, cumpliendo con las especificaciones de la farmacopea internacional.

El beneficio de EGb 761R sobre el deterioro cognitivo leve fue demostrado en dos ensayos clínicos multicéntricos, aleatorizados y doble ciego. En el primer estudio, con 296 pacientes, se observaron mejoras en la memoria visual, memoria prospectiva

TABLA 3. Galantamina.

Presentaciones	Posología inicio	Titulación	Pauta de descenso	Administración
<ul style="list-style-type: none"> • Cápsulas (liberación prolongada): 8 mg; 16 mg; 24 mg • Solución oral: 4 mg/ml 	<ul style="list-style-type: none"> • Cápsulas (liberación prolongada): 8 mg/día (única dosis) • Solución oral: 4 mg/12 horas 	<ul style="list-style-type: none"> • Cápsulas (liberación prolongada): al cabo de 4 semanas, subir a 16 mg al mes; y al cabo de otras 4 semanas, subir a 24 mg • Solución oral: al cabo de 4 semanas, subir a 8 mg/12 h; y, al cabo de otras 4 semanas, subir a 12 mg/12 h 	<ul style="list-style-type: none"> • Cápsulas (liberación prolongada): disminuir 8 mg/día cada mes hasta suspender • Solución oral: disminuir 4 mg/toma (8 mg/día) cada mes hasta suspender 	<ul style="list-style-type: none"> • Liberación prolongada: una sola toma diaria (preferiblemente tras el almuerzo) • Solución oral: dos tomas diarias (desayuno y cena). Se recomienda tomar con alimentos

TABLA 4. Memantina.

Presentaciones	Posología inicio	Titulación	Pauta de descenso	Administración
<ul style="list-style-type: none"> • Comprimidos (recubiertos o bucodispersables): 10 mg; 20 mg • Envase de inicio, comprimidos: 5 mg + 10 mg + 15 mg + 20 mg • Solución oral: 5 mg/pulsación; 10 mg/ml 	5 mg al día	Subir 5 mg cada semana, hasta un máximo de 20 mg	Disminuir 5 mg/día por semana hasta suspender	Se administra una vez al día, siempre a la misma hora. Puede administrarse con o sin alimentos

verbal, reconocimiento facial y atención. El segundo estudio, con 160 pacientes, mostró mejoras en los síntomas neuropsiquiátricos y capacidades cognitivas, perceptibles por los cuidadores. En ambos estudios, EGb 761R fue seguro y bien tolerado. La dosis recomendada es de 240 mg/día.

Si bien su uso no es específico para la enfermedad de Alzheimer podría emplearse, sobre todo en aquellos casos que asocien copatología vascular cerebral.

Tratamientos emergentes

Anticuerpos monoclonales anti-amiloide

Donanemab

Donanemab (Eli Lilly & Co.) es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 que se dirige directamente a las placas de A β . El estudio TRAILBLAZER-ALZ2, de Fase III, doble ciego y controlado con placebo, incluyó a 1.736 participantes con Alzheimer prodrómico y deterioro cognitivo ligero confirmados con PET amiloide. El estudio logró su objetivo principal al reducir la tasa de cambio en la escala integrada de evaluación de la enfermedad de Alzheimer (iADRS) después de 76 semanas de tratamiento. Tras un año, el 47% de los participantes que recibieron donanemab no mostraron deterioro en la CDS-SB, comparado con el 29% de los que recibieron placebo. En general, los participantes tratados con donanemab experimentaron una desaceleración del 22,3% en comparación con el placebo. Los investigadores también encontraron que aquellos con baja o media carga de tau se beneficiaron aún más, con una desaceleración del 35,1%. Estos resultados indican que ciertos subgrupos de pacientes responden mejor a esta terapia, lo que podría influir en futuras decisiones de tratamiento.

Es un medicamento de administración por inyección intravenosa cada 4 semanas y requiere de pruebas de neuroimagen antes y durante el tratamiento.

Se encuentra pendiente de aprobación por la FDA.

Lecanemab

Lecanemab, desarrollado por Eisai Co., es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado que se administra mediante

infusiones mensuales. En estudios iniciales de Fase I se observó tolerabilidad hasta dosis de 10 mg/kg cada dos semanas en participantes con Alzheimer (AD) leve a moderado. En un estudio de Fase II, aunque no se alcanzó el objetivo primario de reducir el deterioro clínico en un 25% a los 12 meses, análisis secundarios mostraron que lecanemab redujo la señal en PET amiloide y la tasa de deterioro clínico a los 18 meses. Un ensayo de Fase III, Clarity AD, con 1.795 participantes, demostró que lecanemab desaceleró el deterioro en CDR-SB a los 18 meses comparado con placebo, logrando su objetivo primario. Se observaron efectos adversos como reacciones a la infusión y una forma de edema cerebral) llamada ‘anormalidades de imagen relacionadas con edema o derrames’ (ARIA-E, siglas en inglés) especialmente en participantes con el alelo APOE ϵ 4.

Recibió la aprobación acelerada de la FDA en enero de 2023. A pesar de sus resultados positivos, sigue el debate sobre la significancia clínica de sus beneficios y los costos asociados con su administración y monitorización. La Agencia Europea de Medicamentos ha recomendado en julio 2024 no conceder la autorización de comercialización de lecanemab para la enfermedad de Alzheimer.

Otros tratamientos en fase de investigación

Los fármacos en ensayos fase III incluyen **masitinib (AB1010)**, un fármaco oral que inhibe selectivamente la tirosina quinasa c-kit, regulando mediadores inflamatorios y mejorando el rendimiento de aprendizaje espacial y los marcadores sinápticos en modelos preclínicos de Alzheimer; **NE3107 (HE3286)**, una molécula pequeña con propiedades antiinflamatorias que inhibe la vía NF- κ B/ERK, reduciendo citoquinas inflamatorias y disminuyendo la activación glial, el estrés oxidativo y la producción de A β y pTau, además de mejorar la resistencia a la insulina; y **semaglutida**, un agonista del péptido-1 similar al glucagón utilizado para la diabetes tipo 2 y obesidad, cuyo efecto terapéutico en Alzheimer se basa en la disminución de la inflamación periférica, aunque cruza la barrera hematoencefálica solo en pequeñas cantidades y en regiones específicas del cerebro.

DEMENCIA CON CUERPOS DE LEWY. DETERIORO COGNITIVO ASOCIADO A LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

La demencia con cuerpos de Lewy y el deterioro cognitivo en la enfermedad de Parkinson, son condiciones neurodegenerativas similares. Los pacientes presentan una amplia variedad de síntomas cognitivos, neuropsiquiátricos, del sueño, motores y autonómicos, los cuales pueden variar entre pacientes y a lo largo del tiempo en un mismo individuo. El tratamiento de un síntoma puede empeorar otro, complicando la gestión de la enfermedad. Los síntomas suelen ser tratados de manera aislada y por diferentes especialistas, lo que dificulta la prestación de una atención de alta calidad. Los ensayos clínicos y metaanálisis proporcionan una base de evidencia para el tratamiento de síntomas cognitivos, neuropsiquiátricos y motores en estos pacientes. Sin embargo, aún existen lagunas en la evidencia y los futuros ensayos clínicos deben centrarse en el tratamiento de síntomas específicos de esta demencia.

IACES y memantina

La guía NICE de 2018 recomienda rivastigmina o donepezilo para la demencia leve a moderada con cuerpos de Lewy, mejorando la cognición, conducta y actividades diarias, y reduciendo la carga del cuidador. Galantamina se considera solo si donepezilo y rivastigmina no son tolerados. Para la demencia grave con cuerpos de Lewy, también se sugiere donepezilo o rivastigmina, y memantina si los inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACE) no son tolerados o están contraindicados. Estos fármacos deben usarse en las mismas dosis que para el Alzheimer, iniciarse en fases leves o moderadas, revisarse a los 3 meses por su tolerancia, especialmente en síntomas motores, y reconsiderarse en fases avanzadas para posible retirada.

Dos ensayos controlados sugieren mejoras en síntomas cognitivos y neuropsiquiátricos con memantina, aunque los resultados no son consistentes. Se necesita más investigación para determinar si la memantina debería usarse sola o combinada con inhibidores de la colinesterasa.

Deben usarse con precaución otros fármacos como L-Dopa, rasagilina, inhibidores de la recaptación de monoaminas y neurolépticos.

Levodopa y otros. Síntomas motores

Hasta el 85% de los pacientes con demencia con cuerpos de Lewy experimentan dificultades motoras, aunque el temblor en reposo es menos prevalente que en aquellos con la enfermedad de Parkinson. En contraste, el parkinsonismo en el deterioro cognitivo asociado a Parkinson puede ser de moderado a severo, y los pacientes a menudo han estado expuestos a medicación antiparkinsoniana a largo plazo y en altas dosis, lo que provoca fluctuaciones motoras y psicosis. Por lo tanto, el manejo de los síntomas motores puede diferir significativamente entre los pacientes con demencia con cuerpos de Lewy y aquellos con demencia asociada a Parkinson.

Hasta la fecha, no se han realizado ensayos controlados aleatorios y doble ciego que investiguen la terapia con levodopa en pacientes con demencia con cuerpos de Lewy, o si cambiar a un régimen de monoterapia con levodopa en pacientes con deterioro cognitivo asociado a Parkinson es beneficioso. Sin embargo, estudios abiertos sugieren que tanto la monoterapia aguda como la crónica con levodopa pueden mejorar la función motora y reducir el temblor en estos pacientes, siendo la mejora más notable en pacientes con deterioro cognitivo asociado a Parkinson (65-70%) en comparación con aquellos con demencia con cuerpos de Lewy (32-50%). Aproximadamente uno de cada tres pacientes con demencia con cuerpos de Lewy tratados con levodopa experimentará síntomas psicóticos. Un meta-análisis de cuatro ensayos controlados aleatorios y doble ciego, con un total de 1.068 pacientes con Parkinson, y un ensayo de fase 2 con 158 pacientes con demencia con cuerpos de Lewy, reportaron una mejora significativa en la función motora con **zonisamida**, un agente antiepiléptico, como tratamiento adyuvante a la levodopa, en comparación con los pacientes que recibieron placebo.

DEGENERACIÓN LOBULAR FRONTOTEMPORAL

La degeneración lobular frontotemporal (DFT) es un síndrome neurodegenerativo diverso y heterogéneo que afecta los lóbulos frontales y temporal anterior. A pesar de la carga clínica significativa, la DFT no tiene tratamientos específicos que modifiquen la enfermedad.

IACES y memantina

En cuanto al uso de **IACE**, un ensayo abierto con rivastigmina mostró una mejora en las funciones ejecutivas en comparación con el placebo, sin empeorar los síntomas conductuales. Sin embargo, otros dos estudios con donepezilo y galantamina no lograron demostrar su eficacia. Además, en el estudio con donepezilo, un subgrupo de pacientes experimentó un empeoramiento en su conducta. Por ello, la mayoría de los expertos coinciden en que no se recomienda el uso de IACE en la DFT.

Dos ensayos controlados han estudiado la **memantina**, obteniendo resultados negativos. No se observaron diferencias en cognición, conducta ni en las subescalas relacionadas con el lenguaje. Aunque un metaanálisis de ambos ensayos reportó una mejora modesta en la escala de impresión clínica, no se puede recomendar su uso en pacientes con DFT.

Siguiendo la recomendación 1.5.15 de la guía NICE, **no se debe ofrecer** inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACE) o memantina a personas con DFT.

Antidepresivos y antipsicóticos

Antidepresivos

- **Trazodona:** un ensayo clínico y un estudio abierto demostraron su eficacia para tratar la irritabilidad, la agitación, la depresión y el trastorno alimentario en dosis de hasta 300 mg al día. El efecto adverso más común y limitante es la somnolencia.
- **ISRS (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina):**
 - **Citalopram:** útil para controlar la irritabilidad, la depresión y la desinhibición, con dosis necesarias de 40 mg/día, lo que limita su uso debido al riesgo de prolongación del QT, especialmente en mayores de 65 años.
 - **Sertralina y fluvoxamina:** eficaces para controlar las estereotipias, los síntomas obsesivos y los comportamientos repetitivos, según dos estudios abiertos.

Antipsicóticos

El tratamiento con antipsicóticos no se ha evaluado de manera controlada.

- **Olanzapina:** un estudio abierto reportó mejoras en la irritabilidad y la agitación, similar a los ISRS.
- **Risperidona, aripiprazol y quetiapina:** casos aislados con respuesta satisfactoria para controlar síntomas delirantes o compulsivos y en apoyo a la reeducación en el síndrome de Diógenes. Se recomienda limitar el uso de antipsicóticos a situaciones donde las estrategias conductuales y antidepresivos hayan fracasado, teniendo en cuenta el riesgo de efectos extrapiramidales y mortalidad asociada. Las formulaciones depot no se han evaluado y los expertos desaconsejan su uso.

Otros tratamientos

- **Dextroanfetamina y metilfenidato:** un pequeño estudio con diseño cruzado encontró que el tratamiento con dextroanfetamina mejoró la desinhibición y la apatía. Sin embargo, las recomendaciones de expertos desaconsejan el uso de estimulantes debido al riesgo de delirio. Otro estudio con diseño cruzado indicó que el metilfenidato mejoró la toma de decisiones en la ejecución del *Cambridge Gamble Task*, pero también se desaconseja su uso por el riesgo de agitación y empeoramiento conductual.
- **Levodopa:** dada la frecuencia de síntomas parkinsonianos en pacientes con DFT, se puede probar con levodopa, aunque es probable que no haya respuesta o que esta sea transitoria. Se debe vigilar la posible aparición de psicosis o el empeoramiento de los síntomas conductuales como efectos adversos.
- **Antiandrógenos:** el tratamiento con antiandrógenos puede ser útil para controlar el comportamiento sexual aberrante, especialmente si el tratamiento con antidepresivos ha fracasado.
- **Oxitocina:** en investigación, dos ensayos preliminares de oxitocina han mostrado resultados mixtos. El primero comunicó una mejoría en el Inventario Neuropsiquiátrico (NPI) y en una tarea de reconocimiento de caras tras una dosis aislada. El segundo estudio piloto para determinación de dosis mostró una tendencia positiva en el NPI, particularmente en la apatía, pero empeoró el comportamiento sexual en el 31% de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Bond M, Rogers G, Peters J, Anderson R, Hoyle M, Miners A, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease (review of Technology Appraisal No. 111): a systematic review and economic model. *Health Technol Assess.* 2012; 16(21): 1-470.
- Cuartero Rodríguez E. Recomendaciones para el uso racional del medicamento en el tratamiento farmacológico de las demencias. Servicio Andaluz de Salud, Servicio de Promoción de Uso Racional del Medicamento, Subdirección de Farmacia y Prestaciones. 2022; <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>
- Cummings JL, Leisgang Osse AM, Kinney JW. Alzheimer's Disease: novel targets and investigational drugs for disease modification. *Drugs.* 2023; 83(15): 1387-408.
- Dementia: assessment, management and support for people living with dementia and their carers. NICE Guideline NG97; 2018.
- Eckert A. Mitochondrial effects of Ginkgo biloba extract. *Int Psychogeriatr.* 2012; 24 Suppl 1: S18-20.
- Fedele E. Anti-amyloid therapies for Alzheimer's disease and the amyloid cascade hypothesis. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(19): 14499.
- Fitzpatrick-Lewis D, Warren R, Usman Ali M, Sherifali D, Raina P. Treatment for mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ Open.* 2015; 3(4): E419-27.
- Gonzales MM, Garbarino VR, Maruques Silli E, Petersen RC, Kirkland JL, Tchkonja T, et al. Senolytic therapy to modulate the progression of Alzheimer's Disease (SToMP-AD): A pilot clinical trial. *J Prev Alzheimer Dis.* 2022; 9(1): 22-9.
- 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 Núm. 2009/07; 2011.
- Guía oficial de práctica clínica en demencias. Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología; 2018.
- Kehr J, Yoshitake S, Ijiri S, Koch E, Nöldner M, Yoshitake T. 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; 24 Suppl 1: S25-34.
- Maidment I, Fox C, Boustani M. Cholinesterase inhibitors for Parkinson's disease dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; (1): CD004747.

- National Institute for Health and Clinical Excellence. Donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease: review of NICE technology appraisal guidance TA217; 2011 [updated may 2016].
- McShane R, Westby MJ, Roberts E, Minakaran N, Schneider L, Farrimond LE, et al. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019; 3(3): CD003154.
- Neylan KD, Miller BL. New Approaches to the treatment of frontotemporal dementia. *Neurotherapeutics.* 2023; 20(4): 1055-65.
- Parsons C, Lim WY, Loy C, McGuinness B, Passmore P, Ward SA, et al. Withdrawal or continuation of cholinesterase inhibitors or memantine or both, in people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021; (2): CD009081.
- Rangel-Ordoñez L, Nöldner M, Schubert-Zsilavec M, Wurglics M. 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(10): 1683-90.
- Reeve E, Farrell B, Thompson W, Herrmann N, Sketris I, Magin PJ, et al. Evidence-based clinical practice guideline for deprescribing cholinesterase inhibitors and memantine. University of Sydney; 2018.
- Ren DC, Du GH, Zhang JT. Protective effect of ginkgo biloba extract on endothelial cell against damage induced by oxidative stress. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2002; 40(6): 809-14.
- Schmidt R, Hofer E, Bouwman FH, Buerger K, Cordonnier C, Fladby T, et al. EFENSENS/EAN Guideline on concomitant use of cholinesterase inhibitors and memantine in moderate to severe Alzheimer's disease. *Eur J Neurol.* 2015; 22(6): 889-98.
- Taylor JP, McKeith IG, Burn DJ, Boeve BF, Weintraub D, Bamford C, et al. New evidence on the management of Lewy body dementia. *Lancet Neurol.* 2020; 19(2): 157-69.
- Tipton PW. Updates on pharmacological treatment for Alzheimer's disease. *Neurol Neurochir Pol.* 2024; 58(2): 150-60.



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

Las terapias no farmacológicas (TNF) incluyen un grupo heterogéneo de intervenciones que tienen en común no emplear fármacos para la mejoría o estabilización de los síntomas cognitivos y neuropsiquiátricos en los pacientes con deterioro cognitivo (DC).

Existe una evidencia creciente de que las TNF producen cambios en el patrón de activación cerebral, lo que sugiere que podrían aumentar la reserva cognitiva y producir modificaciones neurobiológicas a través de la neuroplasticidad. Sin embargo, no se conoce si dichos cambios pudieran ser permanentes o solo temporales durante el tiempo de la intervención.

Entre las TNF pueden incluirse:

1. Tratamientos nutricionales.
2. Promoción de hábitos para mejorar la salud cerebral.
3. Programas terapéuticos de intervención cognitiva:
 - Entrenamiento cognitivo.
 - Rehabilitación cognitiva.
 - Estimulación cognitiva.
4. Estrategias combinadas.
5. Técnicas de estimulación cerebral.
6. Musicoterapia.

TRATAMIENTOS NUTRICIONALES

Souvenaid (Fortasyn Connect®)

Souvenaid 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 (Scheff et al., 2006).

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 AUME. 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 (Onakpoya & Heneghan, 2017).

En estudios de investigación preclínica, esta combinación de precursores y cofactores que contiene Fortasyn Connect® ha demostrado incrementar la formación de sinapsis (formación de espinas dendríticas) (Cansev et al., 2009), aumentar la neurotransmisión (síntesis y liberación de acetilcolina, aumento de receptores) (Savelkoul et al., 2012) con la consiguiente mejora en el aprendizaje y la memoria (Holguin et al., 2008).

‘LipiDiDiet’, un estudio doble ciego, randomizado, frente a placebo, ha demostrado, en un seguimiento a 3 años, que Souvenaid® en enfermedad de Alzheimer prodrómica produce un enlentecimiento en el deterioro cognitivo, funcional, del grado de atrofia cerebral y en la progresión de la enfermedad, lo que indica que los beneficios de la intervención aumentan con su uso a largo plazo (Soininen et al., 2021).

Souvenaid® produce también beneficios clínicos en síntomas neuropsiquiátricos (Aguilar-Barberá et al., 2023). La mejoría cognitiva y conductual aumenta con el uso combinado con anticolinesterásicos (Viñuela & Barro, 2021; García-Alberca et al., 2023), y también integrada en una intervención sobre estilos de vida multidominio produciendo una reducción tanto del deterioro cognitivo-funcional como del riesgo vascular (Thumborg et al., 2024).

Recientemente se ha demostrado que analizando los datos de los estudios anteriores se infiere que se ha podido ganar una media de 9 meses a la enfermedad en un plazo de estudio de 24 meses (Dickson et al., 2024).

Desde una perspectiva económica, en análisis de coste-efectividad, Souvenaid® ha demostrado una favorable relación coste-ahorro en sistemas de dependencia a partir del tercer año (Mar et al., 2020; Mar et al., 2022).

Suplementos de vitaminas B y E y ácidos grasos poliinsaturados

No se recomiendan los suplementos de vitaminas B y E ni los de ácidos grasos poliinsaturados (World Health Organization [WHO], 2019).

PROMOCIÓN DE HÁBITOS PARA MEJORAR LA SALUD CEREBRAL

Vigilancia de la salud

1. *Detección y tratamiento de las comorbilidades que puedan incrementar los síntomas de DC:* insuficiencia cardíaca, respiratoria, hepática o renal, hipotiroidismo, apnea obstructiva del sueño. Corrección de los déficits sensoriales optimizando la agudeza visual y, sobre todo, auditiva, pues se ha demostrado que la corrección de la hipoacusia, mediante audioprótesis o implantes cocleares, previene o retrasa el DC (Livingston et al., 2020; Derham et al., 2023).

Debe prestarse también especial atención al abordaje de la depresión. En un estudio el tratamiento con ISRS, como el citalopram, redujo la progresión de deterioro cognitivo leve (DCL) a demencia en pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA) y, además, en modelos animales se ha demostrado que estos fármacos disminuyen la formación de placas de amiloide (Bartels et al., 2018).

2. *Control y tratamiento de los factores de riesgo vascular:* es esencial para frenar la progresión del DC. Hay que insistir en el abandono del tabaco, el control adecuado de la HTA, diabetes e hiperlipemia y el tratamiento idóneo para la prevención de ictus cuando se haya detectado una fibrilación auricular (Di Carlo et al., 2007). Hay que resaltar la importancia del control de la HTA, incluso de la HTA sistólica aislada, manteniendo cifras inferiores a 130 mmHg. La diabetes e incluso la prediabetes aceleran el DC e incrementan las lesiones hiperintensas en la sustancia blanca (Marsaglia et al., 2019).

Sin embargo, sobre todo en mayores de 75 años, el control de dichos factores no debe ser tan exigente, pues tanto la hipotensión (TAS < 60 mmHg) como la hipoglucemia incre-

mentan el riesgo de DC. Además, en el caso de la diabetes, en esta población el riesgo de demencia solo se incrementa si la concentración de HbA1c está de forma repetida en cifras superiores al 9% (Moran et al., 2023).

3. *Eliminación de 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, benzodiazepinas e hipnóticos no benzodiazepínicos (p. ej., zolpidem), digoxina, antihistamínicos, antidepresivos tricíclicos, relajantes musculares y fármacos antiepilépticos (Langa y Devine, 2014).

Alimentación

1. *Fomentar la adherencia a la dieta mediterránea*: la dieta mediterránea reúne las siguientes características: alto consumo de grasas monoinsaturadas y poliinsaturadas, principalmente aceite de oliva, elevado consumo de cereales integrales, frutas, verduras, 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.

Numerosos estudios epidemiológicos de cohortes han demostrado que una buena adherencia a la dieta mediterránea se asocia con una disminución del riesgo de DC y disminuye la tasa de conversión de DCL a demencia (Chen et al., 2023) y así lo recomienda la OMS (WHO, 2019). Sin embargo, un estudio reciente no mostró que la adherencia a la dieta mediterránea supusiese cambios ni en la cognición ni en los hallazgos de la RMN cerebral en un seguimiento de tres años en personas con antecedentes familiares de demencia, pero sin deterioro cognitivo (Barnes et al., 2023).

2. *Aceite de oliva*: un reciente estudio de cohortes ha mostrado que el consumo de más de 7 g/día de aceite de oliva se asocia con una disminución del 28% del riesgo de muerte relacionada con demencia, con independencia de la calidad de la dieta (Tessier et al., 2024).
3. *Moderar la ingesta de alcohol*: una ingesta inferior a 21 UI de alcohol a la semana (1 UI = 8 g) se asocia con menor

riesgo de demencia, ocurriendo lo contrario si se supera dicha cantidad (Livingston et al., 2020).

Cambios en el estilo de vida

1. *Ejercicio físico*: hay evidencia suficiente de que la práctica de ejercicio físico regular es un factor protector para el desarrollo de los síntomas de EA y tiene efectos beneficiosos en el DCL. También ha demostrado su utilidad en el control de algunos síntomas conductuales como la agitación, el “síndrome de la puesta de sol” o el vagabundeo (Ramos y Yubero, 2016; Kivipelto et al., 2018).

Un reciente estudio de cohortes en adultos sanos mayores de 60 años ha puesto de manifiesto que el sedentarismo aumenta de forma significativa la incidencia del síndrome demencia (Raichlen et al., 2023) y, por el contrario, otra revisión sistemática ha puesto de manifiesto que la actividad física enlentece el deterioro cognitivo (Iso-Markku et al., 2023).

El ejercicio físico aeróbico (caminar rápido, correr, nadar, montar en bicicleta, bailar, practicar deportes de equipo) y de resistencia (levantar pesas, sentadillas) tiene efectos positivos en la cognición global, funciones ejecutivas, atención y recuerdo diferido en pacientes con DCL (Forte et al., 2019). Se considera adecuado 15 minutos de actividad aeróbica dos veces al día y 10 minutos de actividad de resistencia dos veces por semana (Alty et al., 2020).

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 el jardín) puede enlentecer la progresión del DC por lo que debemos fomentarlas.
3. *Sociabilidad*: en estudios de cohortes se ha demostrado que un buen arraigo social se asocia con una disminución de la progresión de los síntomas en pacientes con DCL. 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 (Liv-

gtong et al., 2020). 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).

4. *Sueño*: se produce una curva asociativa en forma de U de tal modo que tanto dormir menos de 5 horas como más de 10 diarias aumenta el riesgo de DCL y demencia (Lotesey et al., 2018). También se ha comprobado que la disminución del número de horas de sueño de ondas lentas (fase 3) se relaciona con el incremento en la incidencia de demencias (Himali et al., 2023).

PROGRAMAS TERAPÉUTICOS DE INTERVENCIÓN COGNITIVA

Existe una evidencia creciente de que las intervenciones cognitivas tanto en ancianos sanos, como en pacientes con DCL y con demencia, producen cambios en el patrón de activación cerebral que se relacionan con la neuroplasticidad (Van Os et al., 2015). Lo que aún no queda claro es si estos cambios solo son temporales mientras dura la intervención o por el contrario son estables, así como la posibilidad de relación ente el tipo de intervención y la permanencia de los cambios (Viñuela Fernández, 2017).

El grupo de pacientes con deterioro cognitivo leve se considera especialmente vulnerable dada la alta probabilidad de evolución a enfermedad de Alzheimer, es por tanto una población en la que la intervención cognitiva cobra una gran importancia, de cara a mantener o mejorar la función cognitiva, así como a prevenir o retrasar la progresión a demencia (Martin et al., 2011). La evidencia en apoyo de estos datos viene de los estudios de resonancia magnética funcional (fMRI) que informan de un aumento de la memoria relacionado con la activación cerebral después del entrenamiento cognitivo en varias regiones cerebrales de individuos con alto riesgo de demencia debido a un deterioro cognitivo leve (Bahar-Fuchs et al., 2013; Belleville et al., 2011).

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:

1. **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 (Woods et al., 2012).
2. **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 (Viñuela Fernández, 2017; Martin et al., 2011). El entrenamiento puede ser individual o grupal, realizado con papel y lápiz o bien con tecnología multimedia e interactiva. La eficacia se considera en términos de mejora en las puntuaciones alcanzadas en los tests que valoran distintas áreas cognitivas entrenadas, mantenimiento de estas mejoras a lo largo del tiempo, transferencia de los efectos a otras tareas cognitivas y generalización de estos efectos a la vida diaria del paciente. La dificultad de la tarea se va ajustando en respuesta a los cambios en el nivel de rendimiento (Martin et al., 2011; Bahar-Fuchs et al., 2013).
3. **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. El objetivo no es tanto mejorar el desempeño en las tareas cognitivas, sino más bien ayudar a mejorar el funcionamiento en el contexto cotidiano (Bahar-Fuchs et al., 2013).

Intervención cognitiva en deterioro cognitivo leve

Las revisiones de ensayos clínicos controlados sobre intervenciones cognitivas concluyen que tras dichas intervenciones hay mejorías en la cognición general, en las autoevaluaciones generales, en memoria episódica, en funciones ejecutivas y en memoria de trabajo (Van Os et al., 2015; Li et al., 2011).

Los resultados de las revisiones sistemáticas, indican que en los ancianos sanos, se aprecia mejoría significativa en el recuerdo inmediato y diferido de la memoria verbal en comparación con el grupo control no sometido a ningún tipo de tratamiento; en el caso de pacientes diagnosticados de deterioro cognitivo leve, se aprecia igualmente mejoría en recuerdo inmediato y diferido, respecto al grupo control sin ningún tipo de tratamiento, no obstante, estos efectos del entrenamiento cognitivo parece que no son específicos, ya que no hay diferencias respecto al beneficio que alcanzó el grupo control activo (grupo con tratamientos alternativos). Este dato permite plantear si los resultados alcanzados están influenciados por la heterogeneidad de los estudios o la calidad de las intervenciones, y es necesario un entrenamiento más intensivo y largo en el tiempo para alcanzar mayores efectos que en el grupo de control activo (Martin M et al., 2011). Por tanto, la calidad de la evidencia se ve limitada por distintos problemas metodológicos como: gran diferencia existente en muchos aspectos entre unos estudios y otros, número de sesiones de entrenamiento, duración general de la intervención, tiempo que dura cada sesión, momento de la evaluación post-tratamiento (Martin et al., 2011), pocos estudios de seguimiento y diferencias en el tamaño de las muestras (Li et al., 2011).

De cara a futuras investigaciones, sería recomendable tener en cuenta (Martin et al., 2011): la necesidad de un enfoque más estandarizado para valorar la eficacia del entrenamiento cognitivo; que los efectos individuales a nivel del entrenamiento pueden ser sustancialmente mayores que los efectos a nivel grupal; hay más estudios que informan de efectos en las habilidades más básicas en comparación con habilidades más complejas como memoria prospectiva, algo razonable teniendo en cuenta que las mejoras en las habilidades básicas son un pre-requisito para la posterior transferencia a tareas o habilidades más

complejas; debido a que hay pocos estudios de la eficacia de la intervención cognitiva en pacientes con deterioro cognitivo leve de cualquier tipo de diagnóstico, sería necesario profundizar el tipo e intensidad de los entrenamientos de cara a conocer mejor la eficacia de las intervenciones cognitivas en el deterioro cognitivo leve.

Intervención cognitiva en deterioro cognitivo con repercusión funcional

En cuanto a la estimulación cognitiva en Alzheimer en sesiones grupales, los estudios ponen de manifiesto que se alcanzan mejorías significativas en medidas de atención, memoria, orientación, lenguaje y cognición general (Olazarán et al., 2010); del mismo modo, una revisión sistemática sobre estimulación cognitiva en pacientes con demencia leve a moderada concluyó que la estimulación cognitiva general y la orientación a la realidad proporcionan beneficios en términos del estado cognitivo general de los pacientes y, en algunos casos, en calidad de vida y aspectos de su bienestar (Woods et al., 2012).

Los resultados respecto al entrenamiento cognitivo son contradictorios, mientras que hay revisiones que indican que el entrenamiento de habilidades cognitivas específicas supone una mejora del aprendizaje verbal y visual tras dicho entrenamiento en estrategias de memoria en pacientes con enfermedad de Alzheimer (grado de recomendación B según autores) (Olazarán et al., 2010) otros estudios sugieren que son los ciclos repetidos de entrenamiento cognitivo en pacientes con Alzheimer tratados con inhibidores de la acetilcolinesterasa lo que se asocia con mayores beneficios cognitivos (Bergamaschi et al., 2013). Los resultados del metaanálisis de una revisión Cochrane (Bahar-Fuchs et al., 2013) sobre entrenamiento cognitivo en enfermedad de Alzheimer y demencia vascular indican que no existen efectos positivos ni negativos entre el grupo que realizó el entrenamiento cognitivo y el grupo control, no se aprecian diferencias significativas en ninguna de las variables incluidas en el análisis. Las diferencias metodológicas entre ambas revisiones sistemáticas (criterios mucho más estrictos en la revisión Cochrane), explicarían las diferencias entre los resultados de ambas revisiones, otras

explicaciones a estas diferencias están relacionadas con los problemas terminológicos al referirse a las intervenciones cognitivas (ya que algunas de ellas se definen como entrenamiento o rehabilitación cognitiva cuando en realidad hacen más referencia a estimulación cognitiva o a orientación a la realidad) (Bahar-Fuchs et al., 2013); o bien al uso de intervenciones combinadas en las que resulta difícil poder aislar las contribuciones de los diferentes componentes a los resultados alcanzados (Bahar-Fuchs et al., 2013).

Respecto a la rehabilitación cognitiva, en dicha revisión sistemática (Bahar-Fuchs et al., 2013) solo se identificó un ensayo clínico aleatorizado (Clare et al., 2010), por lo tanto, no se pudo realizar ningún metaanálisis, no obstante, los resultados son positivos, indicando que es probable que la rehabilitación cognitiva proporcione beneficio para los pacientes, tanto a corto como a medio plazo, relacionados con la autoevaluación de la competencia y la satisfacción en el desempeño de objetivos personales significativos, capacidad de memoria y calidad de vida en general.

Los resultados de un metaanálisis del año 2019 (Bahar-Fuchs et al., 2019), en el que se analizaron datos de 33 estudios de entrenamiento cognitivo (incluyendo pacientes con demencia leve a moderada), ponen de manifiesto que:

- En comparación con un grupo control (sin tratamientos alternativos), el entrenamiento cognitivo se asocia con resultados positivos, con efectos sobre la cognición global y la fluidez semántica verbal. Además, estos beneficios parecen mantenerse a medio plazo.
- No se encontraron pruebas de que la participación en el entrenamiento cognitivo se asociara con una mayor sobrecarga para los participantes.

Respecto a las limitaciones y aspectos a tener en cuenta, destaca la necesidad de minimizar los sesgos para mejorar la calidad, la necesidad de proporcionar mayor seguimiento a largo plazo para saber mejor si las ganancias observadas se mantienen por más tiempo, así como de realizar una comparación directa de entrenamiento cognitivo *versus* tratamientos alternativos en lugar de comparar solamente condiciones de control pasivo vs activo.

ESTRATEGIAS COMBINADAS

Al ser multifactorial la etiología del DC, las intervenciones multidominio que actúan sobre varios factores de riesgo y mecanismos fisiopatológicos de forma simultánea podrían tener un efecto preventivo óptimo. En Europa se han completado tres estudios con esta estrategia: FINGER, PreDIVA y MAPT.

El estudio FINGER (Ngandu et al., 2015) 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 y el resultado fue que los participantes mantenían, o incluso mejoraban levemente, la capacidad funcional y cognitiva respecto a los controles.

Varios ensayos preventivos multidominio siguiendo este modelo han sido adaptados y testados en diversos países y entornos culturales, incluyendo España, con el proyecto en red World-Wide-FINGERS. Estos ensayos pretenden armonizar los estudios sobre la prevención del DC, generar evidencia científica de alta calidad y promover su implementación (Kivipelto et al., 2020).

Subanálisis posteriores han mostrado que el mayor beneficio se produce en las personas que en situación basal tenían mayor grosor cortical en las áreas relacionadas con la EA (Stephen et al., 2019), en los portadores de APOE4 (Rosenberg et al., 2018) y en los individuos con mayor riesgo de evolución a DC grave definido como una puntuación igual o superior a 26 en la escala CAIDE (*Cardiovascular Risk Factors, Aging and Dementia*) o un PET de amiloide positivo (Kivipelto et al., 2018).

El PreDIVA (Moll van Charante et al., 2016) incluyó a personas entre 70-78 años y comparó la eficacia de una intervención cardiovascular multidominio controlada por enfermería con los cuidados habituales durante 6 años. Se detectó un efecto protector en demencia no Alzheimer y una disminución en la incidencia global de demencia en el subgrupo de pacientes con HTA previamente no tratada.

El estudio MAPT (Andrieu et al., 2017) 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 DC respecto a los controles.

Un estudio canadiense (*The SYNERGIC Trial*) ha mostrado que la combinación de ejercicio físico aeróbico y entrenamiento cognitivo a través del ordenador mejora la cognición en paciente con DCL, resultados que no se modifican en el grupo al que además se le administran suplementos de vitamina D (Montero-Odasso et al., 2023).

Un reciente estudio de cohortes con correlación anatomopatológica muestra que una combinación de estilo de vida saludable (dieta mediterránea, ejercicio, estimulación cognitiva, abandono del tabaco y disminución del consumo de alcohol) aumenta la reserva cognitiva y disminuye la incidencia de DC, incluso en las personas con patología neurodegenerativa (Dhana et al., 2024).

TÉCNICAS DE ESTIMULACIÓN CEREBRAL

Varios estudios piloto con un número de pacientes pequeños han mostrado efectos beneficiosos de diversas técnicas de estimulación cerebral en la EA.

Las técnicas de estimulación cerebral pueden ser invasivas y no invasivas. Las invasivas comprenden la estimulación cerebral profunda y la estimulación del nervio vago y entre las no invasivas se incluyen la estimulación magnética transcraneal (EMT), la estimulación transcraneal alternante, la terapia electroconvulsiva, la producción de crisis mediante campos magnéticos, la estimulación craneal y la estimulación no invasiva del nervio vago (Chang et al., 2018).

De entre ellas la más prometedora es la EMT.

La EMT es una técnica basada en la generación rápida de un campo magnético variable sobre el cráneo en sujetos despiertos que induce una corriente eléctrica transitoria en la corteza cerebral y modula la función neuronal. Drumon-Marra et al. aplicaron durante diez sesiones dicha estimulación sobre el córtex frontal dorsolateral izquierdo a 17 pacientes con DCL

amnésico y lograron una mejoría de su rendimiento en tareas de memoria episódica y funciones ejecutivas que se mantuvieron durante 30 días (Drumon-Marra et al., 2015).

Se hipotetiza que la EMT podría ejercer un efecto modulador en el balance excitatorio/inhibitorio, pero debemos ser cautos en su aplicación ya que los protocolos establecidos para adultos jóvenes afectados de otras patologías podrían tener efectos deletéreos en ancianos o en cerebros con patología Alzheimer (Weiler et al., 2020).

MUSICOTERAPIA

La musicoterapia ha demostrado beneficios positivos en síntomas como la agitación, el vagabundeo o la ansiedad, incluso en los estadios más avanzados de DC (Raglio et al., 2015).

BIBLIOGRAFÍA

- Aguilar-Barber M, Soler-Girabau P, Tabuenca-Martí AI, Prieto-del Val L. Fortasyn Connect Improves Neuropsychiatric Symptoms in Patients with Mild Cognitive Impairment and Dementia: Results from a Retrospective Real-World Study. *J Alzheimers Dis.* 2023; 93(2): 621-31.
- Alty J, Farrow M, Lawler K. Exercise and dementia prevention. *Pract Neurol.* 2020; 20(3): 234-40.
- Andrieu S, Guyonnet S, Coley N, Cantet C, Bonnefoy M, Bordes 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 randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2017; 16(5): 377-89.
- Bahar-Fuchs A, Clare L, Woods B. Cognitive training and cognitive rehabilitation for mild to moderate Alzheimer's disease and vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 6: CD003260.
- Bahar-Fuchs A, Martyr A, Goh AMY, Sabates J, Clare L. Cognitive training for people with mild to moderate dementia (Review) *Cochrane Database Syst Rev.* 2019; 3: CD013069.
- Barnes LL, Dhana K, Liu X, Carey VJ, Ventelle J, Johnson K, et al. Trial of the MIND Diet for prevention of cognitive decline in older persons. *N Engl J Med.* 2023; 389(7): 602-11.
- Bartels C, Wagner M, Wolfsgruberg S, Ehrenreich H, Schneieer A; Alzheimers disease Neuroimaging Initiative. Impact of SSRI

- therapy on risk of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimers dementia in individuals with previous depression. *Am J Psychiatry*. 2018; 175(3): 232-41.
- Belleville S, Clement F, Mellah S, Gilbert B, Fontaine F, Gauthier S. Training-related brain plasticity in subjects at risk of developing Alzheimer's disease. *Brain*. 2011; 134(PT 6): 1623-34.
 - Bergamaschi S, Arcara G, Calza A, Villani D, Orgeta V, Mondini S. One-year repeated cycles of cognitive training (CT) for Alzheimer's disease. *Aging Clin Exp Res*. 2013; 25(4): 421-6.
 - 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.
 - Chang CH, Lane HY, Lin CH. Brain stimulation in Alzheimers disease. *Front Psychiatry*. 2018; 9: 201.
 - Chen H, Dhana K, Huang Y, Huang L, Tao Y, Liu X, et al. Association of the mediterranean dietary approaches to stop hypertension intervention for neurodegenerative delay (MIND) diet with the risk of dementia. *JAMA Psychiatry*. 2023; 80(6): 630-8.
 - Clare L, Linden DEJ, Woods R, Whitaker R, Evans SJ, Parkinson CH, et al. Goal-oriented cognitive rehabilitation for people with early-stage Alzheimer disease: a single-blind randomized controlled trial of clinical efficacy. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2010; 18(10): 928-39.
 - Derham MW, Westzman RE, Golib JS. Hearing aids and cochlear implants in the prevention of cognitive decline and dementia: breaking through the silence. *JAMA Neurol*. 2023; 80(2): 127-8.
 - Dhana K, Agarwal P, James BD, Leurgans SE, Rajan KB, Agarwal NT, et al. Healthy lifestyle and cognition in older adults with common neuropathologies of dementia. *JAMA Neurol*. 2024; 81(3): 233-9.
 - Di Carlo A, Lamassa M, Baldereschi M, Inziteri M, Scafuto E, Inzitari D. CIND and MCI in the Italian elderly: frequency, vascular risk factors, progression to dementia. *Neurology*. 2007; 68(22): 1909-16.
 - Dickson SP, Solomon A, Kivipelto, Hartmann MT, van Hees AMJ, Brownlee A, et al. Evaluation of clinical meaningfulness of fortasyn connect in terms of "time saved". *J Prev Alz Dis*. 2024; 11: 992-7.
 - Drumon-Marra ML, Myczkowski ML, Maia Memória C, Arnant D, Leite Ribeiro P, Mansur C, et al. Transcranial Magnetic Stimulation to Address Mild Cognitive Impairment in the elderly; a randomized controlled study. *Behav Neurol*. 2015; 2015: 287843.

- Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol.* 2007; 6(8): 734-46.
- Forte C, Smania N, Pedrinolla A, Munari D, Gandolfi M, Picelli A, et al. Comparison between physical and cognitive treatment in patients with MCI and Alzheimers disease. *Aging.* 2019; 11(10): 3138-55.
- García-Alberca JM, Gris E, De la Guía P, Mendoza S, López de la Rica M. Efficacy of Souvenaid® Combined with Acetylcholinesterase Inhibitors in the Treatment of Mild Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2023; 91(2): 1459-69.
- Himali JJ, Baril AA, Cavuto MG, Yiallouru S, Wedner CD, Himali D, et al. Association between slow-wave sleep loss and dementia. *JAMA Neurol.* 2023; 80(12): 1326-33.
- 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; 191(1): 11-6.
- Iso-Markku P, Aaltonen S, Kujala UM, Halme HL, Phipps D, Knittle K, et al. Physical activity and cognitive decline among older adults. A systematic review. *JAMA Netw Open.* 2024; 7(2): e2354285.
- Kamphuis PJGH, Verhey FRJ, Olde Rikkert MGM, Twisk JWR, Swinkels SHN, Scheltens P. 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; 15(8): 720-4.
- Kivipelto M, Mangialasche F, Ngandu T. Lifestyle intervention to prevent cognitive impairment, dementia and Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurol.* 2018; 14(11): 653-66.
- Kivipelto M, Mangialasche F, Snyder HM, Allegri R, Andrieu S, Arai H, et al. World-Wide FINGERS Network: a global approach to risk reduction and prevention of dementia. *Alzheimers Dement.* 2020; 16(7): 1078-94.
- Langa KM, Levine DA. The diagnosis and management of mild cognitive impairment: a clinical review. *JAMA.* 2014; 312(23): 2551-61.
- Li H, Li J, Li N, Li B, Wang P, Zhou T. Cognitive intervention for persons with mild cognitive impairment: a meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2011; 10(2): 285-96.
- Livingston G, Huntley J, Sommerland A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, et al. Dementia prevention, intervention and

- care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet*. 2020; 396(10248): 413-46.
- Lutsey PL, Misialek JR, Mosley TH, Gottesman RF, Punjabi NM, Shaar E, et al. Sleep characteristics and risk of dementia and Alzheimers disease: the atherosclerosis risk in communities study. *Alzheimers Dement*. 2018; 14(2): 157-66.
 - Mar L, Gorostiza A, Ibarrodo O, Larrañaga I, Arrospide A, Martinez-Lage P, et al. Economic evaluation of supplementing the diet with Souvenaid in patients with prodromal Alzheimer's disease. *Alzheimer Res Ther*. 2020; 12(1): 166.
 - Mar L, Ibarrodo O, Larrañaga I, Mar-Barrutia L, Soto-Gordoa M. Budget impact analysis of the use of Souvenaid in patients with prodromal Alzheimer's Disease in Spain. *Alzheimers Res Ther*. 2022; 14(1): 171-80.
 - Marsaglia A, Fratiglioni L, Kalpouzos G, Wang R, Bäckmann L, Xu W. Prediabetes and diabetes accelerate cognitive decline and predict microvascular lesions: a population-based cohort study. *Alzheimers Dement*. 2019; 15(1): 25-33.
 - Martin M, Clare L, Altgassen AM, Cameron MH, Zehnder F. Cognition-based interventions for healthy older people and people with mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; 1: CD006220.
 - Moll van Charante EP, Richard E, Eurelings LS, van Dalen JW, Ligthart SA, van Bussel EF, et al. Effectiveness of a 6-year multidomain vascular care intervention to prevent dementia (preDIVA): a cluster randomized controlled trial. *Lancet*. 2016; 388(10046): 797-805.
 - Montero-Odasso M, Zou G, Speechley M, Almeida QJ, Liu-Ambrose T, Middleton LE, et al. Effects of exercise alone or combined with cognitive training and vitamin D supplementation to improve cognition in adults with mild cognitive impairment. A randomized trial. *JAMA Netw Open* 2023; 6(7): e2324465.
 - Moran C, Lacy ME, Whitmer RA, Tsai AL, Quesenberg CP, Kater A, et al. Glycemic control over multiple decades and dementia risk in people with type 2 diabetes. *JAMA Neurol*. 2023; 80(6): 597-604.
 - 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 randomized controlled trial. *Lancet*. 2015; 385(9984): 2255-63.

- 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. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2010; 30(2): 161-78.
- 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; 20(4): 219-27.
- Raglio A, Bellandi D, Baiardi P, Gianotti M, Ubezio MC, Zanucchi E, et al. Effect of active music therapy and individualized listening to music on dementia: a multicenter randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc*. 2015; 63(8): 1534-9.
- Raichlen DA, Aslan DH, Sayre K, Bharadwaj PK, Ally M, Maltagliati MA, et al. Sedentary behavior and incident dementia among older adults. *JAMA*. 2023; 330(10): 934-40.
- Ramos P, Yubero R. Tratamiento no farmacológico del deterioro cognitivo. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2016; 51(Supl1): 12-21.
- Rosenberg A, Ngandu T, Rusanen M, Antikainen R, Bäckman L, Havulinna S, et al. Multidomain lifestyle intervention benefits a large elderly population at risk for cognitive decline and dementia regardless of baseline characteristics: the FINGER trial. *Alzheimers Dement*. 2018; 14(3): 263-70.
- Scheff SW, Price DA, Schmitt FA, Mufson EJ. Hippocampal synaptic loss in early Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging*. 2006; 27(10): 1372-84.
- Savelkoul PJ, Janickova H, Kuipers AAM, Hageman RJJ, Kamphuis PH, Dolezal V, et al. A specific multi-nutrient formulation enhances M1 muscarinic acetylcholine receptor responses in vitro. *J Neurochem*. 2012; 120(4): 631-40.
- Scheltens P, Kamphuis PJGH, Vernhey FRJ, Olde Rikkert MGM, Wurtman RJ, Wilkinson D, et al. Efficacy of a medical food in mild Alzheimer's disease: A randomized, controlled trial. *Alzheimers Dement*. 2010; 6(1): 1-10.
- Scheltens P, Twisk JWR, Blesa R, Scarpini E, von Arnim CAF, Bongers A, et al. Efficacy of Souvenaid in mild Alzheimer's disease: results from a randomized, controlled trial. *J Alzheimers Dis*. 2012; 31(1): 225-36.
- Shim Y, Yoon B, Na S, Ye E, Hong J, Yang D. A systematic review and meta-analysis of the clinical effects of Souvenaid in patients with Alzheimer's disease. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2021; 30(1): 30-4.
- Soininen H, Solomon A, Visser PJ, Hendrix SB, Blennow K, Kivipelto M, Hartmann T, et al. 36-month LipiDiDiet multinutrient

- clinical trial in prodromal Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2021; 17(1): 29-40.
- Stephen R, Liu Y, Ngandu T, Antikainen R, Kemppainen N, Lötjönen J, et al. Brain volumes and cortical thickness on MRI in the Finnish geriatric intervention study to prevent cognitive impairment and disability (FINGER). *Alzheimer Res Ther*. 2019; 11(1): 53.
 - Tessier AJ, Cortese M, Yuan C, Bjernevick K, Ascherio A, Wang DD, et al. Consumption of olive oil and diet quality and risk of dementia-related death. *JAMA Netw Open*. 2024; 7: e2410021.
 - Thunborg C, Wang R, Rosenberg A, Sindi S, Andersen P, Andrieu S, et al. Integrating a multimodal lifestyle intervention with medical food in prodromal Alzheimer's disease: the MIND-ADmini randomized controlled trial. *Alzheimers Res Ther*. 2024; 16(1): 118.
 - Viñuela Fernández F. Diagnóstico precoz del deterioro cognitivo leve y la demencia. Barcelona: Edikamed SL; 2017.
 - Viñuela F, Barro A. Assessment of a potential synergistic effect of Souvenaid® in mild Alzheimer's disease patients on treatment with acetylcholinesterase inhibitors: An observational, non-interventional study. *J Alzheimers Dis*. 2021; 80(4): 1377-82.
 - Weiler M, Stieger KC, Long JM, Rapp PR. Transcranial magnetic stimulation in Alzheimer's disease: are we ready? *eNeuro*. 2020; 7. ENEURO.0235-19.2019.
 - Woods B, Aguirre E, Spector AE, Orrell M. Cognitive stimulation to improve cognitive functioning in people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 2: CD005562.
 - World Health Organization. Risk reduction of cognitive decline and dementia: WHO guidelines. Ginebra: World Health Organization; 2019.
 - Van Os Y, de Vugt ME, van Boxtel M. Cognitive interventions in older persons: Do they change the functioning of the brain?. *BioMed Res Int*. 2015; 438908.



Ana Gómez-González,
Francisco J. Garzón-Maldonado

SEGUIMIENTO DE ALZHEIMER Y OTRAS DEMENCIAS

Tras el diagnóstico de deterioro cognitivo ligero se debe recomendar al paciente una serie de medidas no farmacológicas y farmacológicas, así como informar sobre su pronóstico. Para llevar a cabo este seguimiento se deben tener en cuenta los potenciales riesgos y beneficios de las intervenciones, además de los objetivos y preferencias de los pacientes y familiares (Langa & Levine, 2014).

El objetivo del seguimiento sería detectar un empeoramiento cognitivo, conductual o funcional respecto a la situación basal. Para ello se dispone de los siguientes test o herramientas: Fototest, un test breve de memoria T@M, evaluación cognitiva Montreal (MoCA), Test breve del informador, entre otros. Hay que tener en cuenta que en general la utilidad de los test neuropsicológicos es mayor para realizar comparativa de carácter intraindividual, que en el diagnóstico de un momento puntual (Fleisher et al., 2008).

PRONÓSTICO DE ALZHEIMER Y OTRAS DEMENCIAS

En la actualidad, el elevado número de personas con demencia hace que cobre aún más importancia el control de determinados factores de riesgo en la población general, con la finalidad de disminuir su incidencia, o bien retrasar su progresión. Por ello, la promoción de la salud cognitiva cobra especial relevancia.

En este sentido, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha elaborado en 2019 unas directrices. Entre estas se encuentran practicar ejercicio físico de forma regular, no fumar, evitar el uso nocivo del alcohol, controlar el peso corporal, seguir una

dieta sana, mantener la presión arterial, controlar el nivel de glucemia y de colesterol, realizar entrenamiento cognitivo, promover la actividad social y proporcionar tratamiento para la depresión y la hipoacusia.

Respecto a las tasas de conversión de deterioro cognitivo ligero (DCL) a demencia, en los adultos de > 65 años con DCL de tipo mnésico existe mayor riesgo de conversión comparando con controles (Petersen, 2024). A través de múltiples estudios se objetivó que las personas con DCL tienen aproximadamente tres veces más probabilidades de desarrollar demencia en los próximos dos a cinco años en comparación con los controles de la misma edad.

Por otro lado, un cierto porcentaje de pacientes con DCL mejoran, incluso a la normalidad, durante un tiempo de seguimiento de uno a tres años, especialmente si se identifica una causa tratable del deterioro. Sin embargo, estos pacientes mantienen un riesgo incrementado de padecer demencia en un futuro si se compara con controles sin diagnóstico previo de DCL (López et al., 2012).

Existen varios factores de riesgo para el desarrollo de demencia en pacientes con DCL, que además la combinación de ellos ejerce un mayor valor predictivo que cada uno de manera individual. De manera aislada el envejecimiento es el factor de riesgo más importante para la progresión.

La combinación de quejas cognitivas con una marcha enlentecida podría identificar a un *clúster* de pacientes con riesgo aumentado de DCL o demencia. Se ha propuesto denominarles estado de riesgo cognitivo motórico (*Motoric cognitive risk*). Otros factores de riesgo clínicos son la disfunción olfatoria (Roberts et al., 2016; Feimer et al., 2017) o la depresión, aunque esta última tiene datos contradictorios; con estudios que detectan un riesgo aumentado (Caracciolo et al., 2011; Goveas et al., 2011), otros que no encuentran relación y otros que muestran que existe un menor riesgo.

Otros marcadores de riesgo como genotipo APOE ϵ 4, biomarcadores de LCR (aumento de los niveles de tau o tau fosforilada con niveles bajos de beta amiloide 42 (A β 42), una ratio baja de A β 42/A β 40 y de A β 42/tau) (Eliassen et al., 2017); o neuroimagen: RM estructural, tomografía por emisión de posi-

trones con fluorodesoxiglucosa (FDG-PET), PET de amiloide y PET de Tau se pueden usar en la práctica clínica de manera puntualmente (He & Xie, 2024; Macedo et al., 2023).

Respecto al PET amiloide: trazadores de tomografía por emisión de positrones (PET) amiloide que miden la carga de lesiones amiloides en el cerebro se han desarrollado como herramientas para ayudar en el diagnóstico de la EA *in vivo*, ayudar en el diagnóstico y pronóstico precoz, acelerar el desarrollo de medicamentos anti-amiloide y diferenciar la EA de otras causas de demencia. Se debe tener en cuenta que una gammagrafía amiloide negativa hace que sea improbable que una persona sintomática con demencia tenga EA, pero en cambio una gammagrafía positiva para las personas con cognición normal y deterioro cognitivo leve no confirma la patología.

En un metaanálisis con 55 estudios de PET de amiloide en 8.694 adultos, la prevalencia de una PET de amiloide positiva aumentó progresivamente por década entre los pacientes con cognición normal: 10% a los 50 años, 16% a los 60 años, 23% a los 70 años, 33% a los 80 años y 44% a los 90 años (Jansen et al., 2015).

Por otro lado, la identificación de patrones regionales de hipometabolismo cortical utilizando 18-F fluorodesoxiglucosa PET (FDG-PET) puede ser útil para predecir la conversión de DCL a EA, especialmente en presencia del alelo APOE ϵ 4 (Brier et al., 2016; Jack et al., 2018; Johnson et al., 2016).

Finalmente, las imágenes de PET de Tau están disponibles y se están investigando, y el trazador, flortaucipir F-18, fue aprobado por la FDA en 2020. La PET con tau podría ofrecer una importante herramienta diagnóstica para predecir el riesgo de demencia en DCL. Sin embargo, se necesitan más datos (Brier et al., 2016; Jack et al., 2018; Johnson et al., 2016).

CUIDADOS PALIATIVOS EN ALZHEIMER Y OTRAS DEMENCIAS

En primer lugar, la planificación anticipada de la atención es fundamental para el tratamiento de los pacientes con demencia avanzada y debe ocurrir durante todo el proceso de la enfermedad, por ello cobran gran importancia las voluntades anticipadas y su realización.

Los pacientes con demencia tienen una menor capacidad para tomar decisiones. Una evaluación de la capacidad es un proceso que puede ser facilitado por los administradores de atención geriátrica y los trabajadores sociales. Además, corren un alto riesgo de ser explotados por estafas financieras, especialmente a medida que las finanzas se administran cada vez más en línea. Las recomendaciones incluyen la ejecución de un poder notarial duradero.

Hay ciertas pruebas neuropsicológicas que pueden ayudar a evaluar la capacidad financiera (p. ej., el instrumento de capacidad financiera), pero ninguno de estos instrumentos está bien validado ni sustituye la supervisión de un cuidador de confianza.

La evaluación de seguridad más importante es la evaluación de la situación del hogar y debe centrarse en buscar un entorno físicamente seguro con respecto a las autolesiones o caídas, tranquilo y no estresante.

Otras cuestiones de seguridad que son necesarias abordar, son el tema de conducción. Se han identificado predictores de conducción insegura (Iverson et al., 2010): los pacientes con una CDR= 2, historial reciente de accidente automovilístico, conducción con restricciones, comportamientos agresivos o impulsivos, MMSE de 24 o menos.

También hay que tener en cuenta que los cuidadores de pacientes con demencia pueden sufrir un estrés significativo, particularmente a medida que la función cognitiva disminuye o los síntomas conductuales empeoran (Aarsland et al., 2007). Por ello el asesoramiento, participación en grupos, obtener ayuda para compartir la carga del cuidado con otros miembros de la familia o, si es asequible, con cuidadores remunerados, pueden resultar beneficiosos.

Los cuidados paliativos brindan atención médica y apoyo a un paciente con un pronóstico limitado de una enfermedad médica grave y a sus familiares, con un enfoque en la calidad de vida en lugar de la prolongación o cura del proceso.

Entre las estrategias que se contemplan se encuentra la reducción y simplificación del tratamiento diario, medidas conservadoras para mejorar la ingesta oral (alterar la textura de los alimentos, porciones más pequeñas, comidas favoritas y suplementos nutricionales) (Lee et al., 2021) y evitar el uso indebido

de antimicrobianos asegurándose previamente de que existan criterios mínimos para sospechar una infección.

ORGANIZACIÓN Y RECURSOS

En la atención y cuidados a personas con deterioro cognitivo y demencia intervienen múltiples recursos que se proveen desde el Sistema Sanitario Público de Andalucía, el Sistema Público de Servicios Sociales de Andalucía y el sector asociativo, representado por la Confederación de Alzheimer y otras Demencias (ConFEAFA).

Durante la pandemia por COVID-19, se puso en marcha un Programa de Evaluación de las Residencias de Mayores y Centros Sociosanitarios. Tras el análisis de los resultados se ha llevado a cabo un cambio en el modelo de organización de los servicios de Atención Primaria que se prestan a los centros residenciales de personas mayores.

Otro recurso y sistema de organización es el Sistema para la Autonomía y Atención a la Dependencia, el cual busca la permanencia de las personas en situación de dependencia en su entorno habitual el mayor tiempo posible, en coherencia con sus necesidades y preferencias. Entre la población beneficiaria de estas prestaciones se encuentran las personas con demencia. Según los datos del Sistema para la Autonomía y Atención a la Dependencia, en 2021 fueron beneficiarias de prestaciones económicas 82.833 personas, de las que el 51,4% son mujeres.

Finalmente, el papel de las Asociaciones de Alzheimer y otras Demencias, que son una iniciativa de familiares y personas que han tenido la experiencia de cuidar a personas con enfermedad de Alzheimer, y que se unen para apoyar a otras personas que están en situación similar. Desde el año 2002 la Junta de Andalucía impulsó en el marco del Decreto 137/2002, de Apoyo a las Familias Andaluzas, el Plan Andaluz de Alzheimer, que tiene continuidad en los años siguientes bajo diferentes formatos, pero siempre contando con la participación y colaboración del movimiento asociativo Alzheimer, primero como Federación y, finalmente, como Confederación. Estas desarrollan un papel imprescindible en la divulgación, apoyo y sensibilización sobre esta enfermedad. Además, mantienen un contacto directo con las personas afectadas, familiares y personas que cuidan, con-

virtiéndose en interlocutores idóneos para canalizar y orientar a las administraciones públicas acerca de cómo ofertar servicios sociales y sanitarios que den respuesta a sus necesidades.

Una de las actuaciones más innovadoras de la Confederación es la implantación del protocolo de estimulación cognitiva apoyado en tecnologías de la información y la comunicación. En este programa, la valoración reglada de la función cognitiva y la consecuente prescripción personalizada de un entrenamiento cognitivo intensivo para el abordaje no farmacológico de los déficits cognitivos y/o funcionales. Dicha terapia es realizada y supervisada por equipos de profesionales con formación en psicología experta en cognición y/o neuropsicología.

BIBLIOGRAFÍA

- Aarsland D, Brønnick K, Ehrt U, De Deyn PP, Tekin S, Emre M, et al. Neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease and dementia: frequency, profile and associated care giver stress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007; 78(1): 36-42.
- Brier MR, Gordon B, Friedrichsen K, McCarthy J, Stern A, Christensen J, et al. Imágenes de Tau y A β , medidas de LCR y cognición en la enfermedad de Alzheimer. *Sci Transl Med*. 2016; 8(338): 338ra66.
- 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.
- Eliassen CF, Reinvang I, Selnes P, Grambaite R, Fladby T, Hessen E. Biomarkers in subtypes of mild cognitive impairment and subjective cognitive decline. *Brain Behav*. 2017; 7(9): e00776.
- 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.
- 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.
- He Y, Xie F. In vitro evaluation of PET radiotracers reflecting multidimensionality of Alzheimer's disease: building more roadmaps for clinical translation. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2024; 14(1): 78-81.

- Iverson DJ, Gronseth GS, Reger MA, Classen S, Dubinsky RM, Rizzo M; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter update: evaluation and management of driving risk in dementia: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2010; 74(16): 1316-24.
- Jack CR Jr, Wiste HJ, Schwarz CG, Lowe VJ, Senjem ML, Vemuri P, et al. Longitudinal tau PET in ageing and Alzheimer's disease. *Brain*. 2018; 141(5): 1517-28.
- Jansen WJ, Ossenkuppele R, Knol DL, Tijms BM, Scheltens P, Verhey FR, et al; Amyloid Biomarker Study Group. Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: a meta-analysis. *JAMA*. 2015; 313(19): 1924-38.
- 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.
- Langa KM, Levine DA. The diagnosis and management of mild cognitive impairment: a clinical review. *JAMA*. 2014; 312(23): 2551-61.
- Lee YF, Hsu TW, Liang CS, Yeh TC, Chen TY, Chen NC, et al. The efficacy and safety of tube feeding in advanced dementia patients: A systemic review and meta-analysis study. *J Am Med Dir Assoc*. 2021; 22(2): 357-63.
- 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.
- Macedo AC, Tissot C, Therriault J, Servaes S, Wang YT, Fernandez-Arias J, et al. The use of Tau PET to stage Alzheimer disease according to the braak staging framework. *J Nucl Med*. 2023; 64(8): 1171-8.
- Petersen RC. Mild cognitive impairment: Prognosis and treatment. UpToDate. 2024. Disponible en: www.uptodate.com/2024.
- 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.
- 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.



Eduardo Agüera Morales,
José Javier Bravo Gómez

En este capítulo se abordará sobre todo el aspecto legal recientemente reformado respecto al apoyo a las personas con deterioro cognitivo. Posteriormente se hará mención de puntos de especial interés, como el derecho a la información y al consentimiento informado, la protección ante internamientos involuntarios y la protección frente a delitos.

REFORMA DE LA LEGISLACIÓN PARA EL APOYO A LAS PERSONAS CON DISCAPACIDAD

Con la entrada en vigor de la Ley 8/2021 de 2 de junio, por la que se reforma la legislación civil y procesal para el apoyo a las personas con discapacidad, se pretende aplicar y adecuar nuestra legislación a lo dispuesto en la Convención Internacional sobre los Derechos de las Personas con Discapacidad, aprobada en Nueva York de 13 de diciembre de 2006.

La Convención define a las personas con discapacidad como “aquellas que tengan deficiencias físicas, mentales, intelectuales o sensoriales a largo plazo que, al interactuar con diversas barreras, puedan impedir su participación plena y efectiva en la sociedad en igualdad de condiciones con las demás”. Existe un cambio de perspectiva desde el tradicional modelo médico a un modelo social en el que entran en consideración la deficiencia física, psíquica, sensorial o intelectual y las barreras sociales que pueden limitar en igualdad de condiciones con las demás personas.

En su artículo 12, la Convención proclama que las personas con discapacidad tienen capacidad jurídica en igualdad de condiciones con las demás en todos los aspectos de la vida, y obliga a los Estados a adoptar las medidas pertinentes para proporcionar a las personas con discapacidad acceso al apoyo

que puedan necesitar en el ejercicio de su capacidad jurídica. El propósito de la Convención es promover, proteger y asegurar el goce pleno y en condiciones de igualdad de todos los derechos humanos y libertades fundamentales por todas las personas con discapacidad, así como promover el respeto de su dignidad inherente.

El cambio normativo introducido con la ley 8/2021 ha adaptado nuestra legislación al artículo 12.4 de la Convención, y en concreto cuando se refiere a la capacidad jurídica señala como sus elementos principales: a) respeto a los derechos, la voluntad y las preferencias de la persona; b) que no exista conflicto de intereses, ni influencia indebida; y c) que sean proporcionales y adaptada a las circunstancias de cada persona. La reforma adoptada supera el tradicional modelo de incapacitación judicial en la terminología empleada (incapaz, incapacitación, etc.) y sitúa la voluntad en el centro del nuevo sistema de apoyos (Arsuaga Cortázar, 2021).

Se abandona el sistema previamente vigente, en el que predominaba la sustitución en la toma de las decisiones que afectan a las personas con discapacidad, en favor de un modelo basado en el respeto a la voluntad y las preferencias de la persona. Como norma general, esta será responsable de tomar sus propias decisiones. Esta reforma implica la eliminación de términos hasta ahora habituales como procesos de incapacitación, causas de incapacitación, etc. Además, se destaca que este sistema de apoyos estará disponible para todas las personas que lo requieran, independientemente de si su situación de discapacidad ha obtenido algún reconocimiento administrativo (Arsuaga Cortázar, 2021).

El eje central de la nueva regulación no será ni la incapacitación de quien no se considere suficientemente capaz, ni la modificación de una capacidad que resulta inherente a la condición de persona humana, la cual no puede alterarse. La idea central del nuevo sistema es proporcionar apoyo a quienes lo necesiten, entendiendo el apoyo como un término amplio que abarca una variedad de intervenciones: desde el acompañamiento amistoso y la ayuda técnica en la comunicación de declaraciones de voluntad, hasta el consejo y la toma de decisiones delegadas por la persona con discapacidad.

Aunque la ley establece que el apoyo a las personas con discapacidad es esencial frente a la sustitución en la toma de decisiones, también contempla la posibilidad de situaciones de que “solo de manera excepcional, se atribuyan al curador funciones representativas”. Por tanto, existe la posibilidad de actuar en representación de una persona con discapacidad, pero solo en casos determinados judicialmente, es decir, en situaciones donde el apoyo no pueda de otra manera. En tales circunstancias de imposibilidad, el apoyo puede concretarse en la representación en la toma de decisiones (Arsuaga Cortázar, 2021).

MEDIDAS DE APOYO

La función de las medidas de apoyo consistirá en asistir a la persona con discapacidad en el ejercicio de su capacidad jurídica en los ámbitos necesarios, respetando siempre su voluntad, deseos y preferencias. El nuevo sistema divide las medidas de apoyo en medidas voluntarias y las de origen legal o judicial.

La nueva regulación otorga preferencia a las medidas voluntarias, esto es, aquellas establecidas por la persona con discapacidad, donde designa quién debe prestarle apoyo y con qué alcance. Cualquier medida de apoyo voluntaria puede acompañarse de las salvaguardas necesarias para garantizar en todo momento el respeto a la voluntad, deseos y preferencias de la persona. Estas medidas incluyen la escritura de previsión, los poderes y mandatos preventivos y la autotratela.

Las medidas de apoyo legales o judiciales se adoptan en caso de defecto o insuficiencia de la voluntad y cuando no existen medidas voluntarias. Se elimina el concepto “tutela” para los mayores de edad. Estas medidas incluyen la guarda de hecho, la curatela y el defensor judicial:

- Guarda de hecho: se ha reforzado esta figura, transformándola en una institución jurídica de apoyo, dejando de ser una situación provisional cuando se manifiesta como suficiente y adecuada para la salvaguarda de los derechos de la persona con discapacidad. Un familiar o allegado realiza el cuidado de la persona con discapacidad sin requerir reconocimiento institucional, salvo que se desee regularizar ante notario (antes de la pérdida de voluntad) o judicialmente una vez

la persona carezca de voluntad y sean necesarios funciones representativas.

- Curatela: es una medida formal de apoyo que se aplicará a quienes necesiten apoyo de manera continuada. Su extensión vendrá determinada en la correspondiente resolución judicial en armonía con la situación y circunstancias de la persona con discapacidad y con sus necesidades de apoyo.
- Defensor judicial: esta medida formal de apoyo se nombrará cuando se necesite de forma ocasional, aunque sea recurrente.

De todo lo expuesto se derivan varias consecuencias en nuestro ordenamiento jurídico, representando un gran cambio (García García et al., 2022). Entre ellas, cabe destacar:

- Se suprime la distinción entre capacidad jurídica y capacidad de obrar.
- Se elimina la incapacitación o modificación de la capacidad como forma de protección, y desaparece la tutela de las personas con discapacidad.
- No se podrá sustituir a la persona en la toma de decisiones, excepto en situaciones de imposibilidad para expresar su propia voluntad, siendo exigible que se pongan a disposición todos los medios técnicos y humanos necesarios para ello.
- Las disposiciones establecidas por la persona con discapacidad son prioritarias o preferentes respecto a las establecidas judicialmente, salvo que sean ineficaces, no existan o sean inadecuadas.
- Las medidas de apoyo de origen legal o judicial solo se aplicarán en defecto o insuficiencia de la voluntad de la persona.

DERECHO A LA INFORMACIÓN Y AL CONSENTIMIENTO INFORMADO

Este derecho está regulado por la ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. En el caso de las personas con deterioro cognitivo, la información se proporcionará al propio paciente, de manera adecuada a sus posibilidades de comprensión; asimismo se informará a sus familiares o cuidadores de hecho.

En cuanto al consentimiento informado ante una actuación o procedimiento médico, inicialmente es el propio paciente, siempre que su capacidad para comprender y discernir se lo permita. En su defecto, el consentimiento será dado por sus familiares, cuidadores de hecho, o la persona designada mediante las medidas de apoyo pertinentes.

PROTECCIÓN ANTE INTERNAMIENTOS INVOLUNTARIOS

En el tratamiento de personas con deterioro cognitivo, puede ser necesario su ingreso en un centro o institución sin su consentimiento cuando se considere una medida para la protección de la individuo afectado y de las personas a su alrededor, en caso de riesgo potencial para sí mismo o para terceros. Este procedimiento requiere autorización judicial, generalmente previa (autorización del internamiento). Sin embargo, en situaciones de urgencia donde la espera para la tramitación de la autorización sea gravemente perjudicial para el afectado, se procederá con la autorización posterior (aprobación del internamiento).

PROTECCIÓN FRENTE A DELITOS

Las personas con deterioro cognitivo son particularmente vulnerables, ya que, en muchos casos no pueden identificar y/o denunciar conductas que atentan contra su persona o patrimonio, especialmente cuando sus dificultades cognitivas se lo impiden. Por ello, es imprescindible disponer de procedimientos, protocolos y mecanismos de coordinación para la pronta detección y denuncia de estas situaciones. El Código Penal establece, en distintos apartados, las penas para delitos tanto de acción como de omisión hacia estas personas, reconociendo su especial vulnerabilidad. Es crucial prestar atención a posibles indicadores que puedan alertar la ocurrencia de cualquier tipo de maltrato o desatención.

BIBLIOGRAFÍA

- Arsuaga Cortázar, J. De la incapacitación al proceso de constitución de apoyos para las personas con discapacidad. En: García N, editor. Guía práctica de la nueva reforma civil y procesal de apoyo a personas con discapacidad: Ley 8/2021, de 2 de

junio: normativa, cuadros comparativos, doctrina, esquemas y jurisprudencia. Madrid: Sepín; 2021. p. 305-20.

- García García CA, García Gallardo PA, Guija Villa, JA. Implicaciones médico forenses del desarrollo de la ley 8/2021, de 2 junio, por la que se reforma la legislación civil y procesal para el apoyo a las personas con discapacidad en el ejercicio de su capacidad jurídica. Cuad Med Forense. 2022; 25(1): 79-90.
- Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. Boletín Oficial del Estado, número 274 (15 de noviembre de 2002).
- Ley 8/2021, de 2 de junio sobre Reforma de la legislación civil y procesal para el apoyo a las personas con discapacidad en el ejercicio de su capacidad jurídica. Boletín Oficial del Estado, número 132 (3 de junio de 2021).



Carlota Méndez Barrio, Silvia Rodrigo Herrero

INTRODUCCIÓN

La evaluación de la seguridad en la conducción es un tema delicado que a menudo se pospone tratar en consulta. Es una parte integral de la independencia del paciente, por lo que las discusiones sobre la aptitud para conducir generan resistencia emocional. No obstante, la evaluación de la seguridad durante la conducción es una cuestión de gran importancia tanto médico-legal como de salud pública, y todos los profesionales de la salud debemos estar familiarizados con este proceso.

Para la correcta evaluación de la capacidad de conducción debemos adoptar un enfoque sistemático, que incluya una historia clínica detallada y la aplicación de pruebas neuropsicológicas específicas. Además, es crucial considerar el contexto individual del paciente, incluyendo sus necesidades emocionales y psicológicas. El papel de los cuidadores también es crítico en este proceso. Es esencial proporcionarles información y apoyo para que comprendan la importancia de una evaluación honesta y precisa de la capacidad de conducción del paciente.

La conducción de vehículos es una tarea compleja que requiere un alto nivel de funcionamiento cognitivo, incluyendo atención, percepción, memoria, y agilidad en la toma de decisiones. Las personas con deterioro cognitivo pueden experimentar dificultades en atención sostenida, velocidad de procesamiento, capacidad de respuesta a situaciones imprevistas y alteración visuoespacial, aumentando el riesgo de accidentes (Hoggarth et al., 2013).

Según la Dirección General de Tráfico (DGT), los conductores mayores de 65 años son responsables de uno de cada diez accidentes con víctimas.

El envejecimiento de la población hace que cada año sea mayor el número de conductores mayores de 65 años. Según los datos estadísticos del Padrón Continuo del Instituto Nacional de Estadística (INE) a 1 de enero de 2022 había 9.479.010 personas mayores de 65 años, es decir 1 de cada 5 españoles (47.475.420) (Pérez Díaz et al., 2023).

Por otra parte, el deterioro cognitivo afecta a más del 5,5% de las personas mayores de 65 años, y la mayor expectativa de vida conlleva un aumento progresivo en la prevalencia de esta condición. Por lo tanto, la conducción en personas con deterioro cognitivo se presenta como un desafío cada vez más común en nuestras consultas médicas.

EVALUACIÓN

La evaluación de la capacidad de conducción presenta una complejidad significativa. Requiere un enfoque que combine una historia clínica detallada y la aplicación de pruebas neuropsicológicas específicas.

En un estudio realizado en la población española, se encontró que solo el 50% de las personas con deterioro cognitivo leve (DCL) superaron las pruebas de certificación para conducir (Badenes et al., 2019). Este hallazgo subraya la necesidad de una evaluación rigurosa de la capacidad de conducción en esta población.

No todas las pruebas disponibles resultan igualmente efectivas para una evaluación adecuada. Aquellas que mejor se correlacionan con la conducción real valoran la atención, la función ejecutiva y las capacidades visuoespaciales (Toepper et al., 2019). Ninguna combinación de pruebas neuropsicológicas hasta día de hoy ha demostrado ser completamente suficiente para justificar la inhabilitación de un individuo para conducir, aunque sí nos pueden ayudar a identificar a aquellos en riesgo y que requieren una evaluación más exhaustiva (Martín et al., 2013).

Es fundamental realizar la evaluación tanto del paciente como de su entorno familiar. Recopilar información previa sobre accidentes, infracciones de tráfico e incluso actitudes durante la conducción puede ser determinante, aunque no se puede correlacionar directamente con la capacidad de conducción (Piersma et al., 2016).

El *Mini-Mental State Examination* (MMSE) ha sido ampliamente utilizado para evaluar el estado cognitivo general de los pacientes con DCL. Sin embargo, su eficacia para predecir la capacidad de conducción es limitada. Según un informe de la *National Highway Traffic Safety Administration* y la *American Association of Motor Vehicle Administrators* el 70% de los pacientes que obtienen una puntuación de 24 o menos en el MMSE fallan en una prueba práctica de conducción, aumentando hasta el 95% cuando la puntuación es de 19. No obstante, una puntuación perfecta de 30/30 tampoco garantiza la aptitud para la conducción, lo que indica que este test puede servir como una herramienta de evaluación inicial, pero es insuficiente para determinar la idoneidad de un paciente para conducir vehículos (*National Highway Traffic Safety Administration*, 2009). En pacientes con deterioro cognitivo y con puntuación superior a 24/30 se puede considerar la posibilidad de conducir, siempre que el paciente no presente déficits significativos en ningún dominio crítico (Allegri et al., 2013):

- **Atención:** la capacidad de atención selectiva, dividida y sostenida es crucial.
- **Capacidad visuoespacial:** esencial para la percepción correcta del entorno y la navegación del vehículo.
- **Memoria:** necesario para recordar rutas y reaccionar ante señales de tráfico y otros eventos.
- **Lenguaje:** la comprensión y producción del lenguaje son fundamentales para entender señales e indicaciones, y para reconocer nombres de calles y otros indicadores de tráfico.
- **Conducta:** el comportamiento adecuado es indispensable para el cumplimiento de las leyes de tránsito y la conducta social aceptable mientras se conduce.
- **Tiempo de reacción y coordinación.**

Una evaluación más completa debe incluir pruebas específicas de los dominios mencionados, lo que permitirá identificar a aquellos pacientes que pueden ser aptos para conducir de manera segura y aquellos que requieren intervenciones adicionales o restricciones.

Además de establecer un diagnóstico preciso y evaluar la gravedad del deterioro cognitivo, es esencial identificar y abordar otras comorbilidades que puedan afectar la capacidad de

conducción, como trastornos visuales y auditivos, enfermedades cardiovasculares, metabólicas, psiquiátricas, respiratorias y musculoesqueléticas, así como la toma de psicofármacos.

DISTINTAS SITUACIONES. ESCENARIOS POSIBLES

La capacidad de conducción en pacientes con DCL es un tema complejo y crucial para la seguridad vial. Según la escala *Clinical Dementia Rating* (CDR), un paciente con una puntuación de 0,5 puede presentar un desempeño variable en la conducción. Los pacientes con DCL amnésico tienden a mostrar un desempeño subóptimo más que una pérdida franca de la aptitud para conducir. Por lo tanto, evaluar el tipo y grado de deterioro cognitivo, así como la presencia de trastornos visuales y motores, es fundamental para predecir las habilidades de conducción de un paciente (Dobbs et al., 2021).

La Academia Americana de Neurología ha formulado una serie de recomendaciones para identificar a los pacientes con demencia que presentan un mayor riesgo en la conducción (Iverson et al., 2010-updated 2022).

Estas recomendaciones incluyen:

- Escala CDR (recomendación grado A).
- Historia de multas (recomendación grado C).
- Historia de accidentes (recomendación grado C). Los antecedentes de accidentes son un indicador crítico de riesgo.
- Reducción del kilometraje conducido (recomendación grado C). Una disminución en la distancia conducida puede reflejar una autolimitación debido a la percepción de déficits.
- Puntuaciones iguales o inferiores a 24 en el MMSE (recomendación grado C).
- Rasgos de personalidad impulsivos o agresivos (recomendación grado C).
- Autoevaluación del paciente como conductor seguro (recomendación grado A).

Enfermedad de Alzheimer

La capacidad para conducir en la enfermedad de Alzheimer ha sido ampliamente investigada. Se ha demostrado que estos pacientes suelen manejar peor las situaciones de tráfico complejas debido a problemas de atención y funcionamiento

ejecutivo. Presentan mayores dificultades para recordar rutas y normas de tráfico, cometen más errores en el cálculo de distancias y tiempos, y tienen una menor rapidez de reacción. Además, hasta el 58% de estos pacientes experimentan cambios de comportamiento durante la conducción (Hird et al., 2016).

El deterioro cognitivo por enfermedad de Alzheimer se caracteriza por una progresión lenta, lo que dificulta la evaluación del deterioro en las capacidades de conducción por parte de los familiares (Sociedad Española de Neurología [SEN], 2018). En todos los casos, es imprescindible realizar una evaluación individualizada del estado clínico del paciente, basada en pruebas normalizadas para la población general.

La Academia Americana de Neurología recomienda evaluar la severidad de la demencia y las habilidades de conducción cada seis meses en pacientes con enfermedad de Alzheimer prodrómica (Iverson et al., 2010-updated 2022).

Degeneración frontotemporal (DFT)

Los pacientes con deterioro cognitivo secundario a degeneración frontotemporal presentan alteraciones significativas en su capacidad para conducir, principalmente debido a trastornos ejecutivos y cambios en el comportamiento. Los factores de riesgo predominantes para sufrir un accidente en este grupo incluyen la falta de conciencia y la tolerancia al riesgo, lo que resulta en una conducción temeraria con múltiples infracciones de tráfico (Turk et al., 2014).

Estos pacientes, incluso en las etapas iniciales, tienen el doble de accidentes en comparación con aquellos con enfermedad de Alzheimer leve. Por lo tanto, se sugiere que los pacientes con DFT dejen de conducir lo antes posible (Piersma et al., 2016).

Dentro de la DFT, los subtipos con afasia progresiva primaria de perfil no fluente y la demencia semántica tienden a mostrar alteraciones del comportamiento menos marcadas, permitiendo una conducción relativamente más segura durante un período de tiempo. No obstante, pueden experimentar dificultades debido a problemas en la comprensión de señales de tráfico (Luzzi et al., 2015).

Deterioro cognitivo vascular

Se ha documentado que incluso en las etapas iniciales, o tras un único ictus, puede haber una alteración significativa en la capacidad para conducir, asociándose tanto con un mayor número de accidentes como con infracciones del código de circulación (Hamdy et al., 2018). Hasta un 70% de los pacientes afectados, incluso en estadios iniciales, no aprobarían un examen práctico de conducir (Fuermaier et al., 2019).

Enfermedad por cuerpos de Lewy

Aunque los estudios son escasos en esta enfermedad, se ha observado que, desde etapas tempranas, la capacidad para conducir puede estar alterada (Yamin et al., 2015). La afectación de la atención, capacidad visuoespacial y la función ejecutiva, añadido a los síntomas extrapiramidales y las fluctuaciones, condicionan una mayor dificultad para conducir (Walker et al., 2015).

LEGISLACIÓN ESPAÑOLA

En España, el marco regulatorio que rige la obtención y renovación del permiso de conducir, así como la evaluación de la aptitud psicofísica de los conductores, se encuentra establecido en el Reglamento General de Conductores (Real Decreto 818/2009). Este reglamento, en su Anexo IV, estipula la necesidad de evaluar a los solicitantes y titulares de permisos de conducción para detectar posibles trastornos cognitivos que puedan afectar la seguridad vial.

Además, se cuenta con el respaldo del Real Decreto 170/2010, de 19 de febrero, que aprueba el Reglamento de Centros de Reconocimiento destinados a verificar las aptitudes psicofísicas de los conductores.

Este reglamento detalla los procedimientos que deben llevarse a cabo en los centros privados encargados de realizar los reconocimientos médicos. Deben ser realizados por un médico, un oftalmólogo y un psicólogo, suelen comprender una anamnesis exhaustiva y una evaluación de las capacidades visomotoras mediante pruebas validadas en la población española, como la coordinación bimanual, el tiempo de reacciones múltiples, la atención mantenida y la velocidad de anticipación. Adicional-

mente, para personas mayores de 65 años, se debe incluir una evaluación cognitiva.

IMPLICACIONES ÉTICAS Y SOCIALES

La revocación del permiso de conducir en personas con deterioro cognitivo plantea importantes dilemas éticos y sociales. Por un lado, es imperativo garantizar la seguridad vial; por otro, la capacidad de conducir es un componente crucial de la autonomía y la calidad de vida de muchas personas. La legislación debe abordar estas consideraciones de manera equitativa, ofreciendo alternativas y apoyo a aquellos individuos que ya no pueden conducir.

BIBLIOGRAFÍA

- Allegri RF, Arizaga RL, Bavec CV, Barreto MD, Brusco LI, Colli LP, et al. Guía de práctica clínica. Conducción de vehículos en el deterioro cognitivo y la demencia. *Neurol Arg.* 2013; 5(3): 199-218.
- Badenes D. Driving performance in patients with mild cognitive impairment: A Spanish Population Study. *J Alzheimers Dis.* 2019; 68(4): 1253-62.
- Dirección General de Tráfico. (2018). Cuestiones de seguridad vial. Madrid, España.
- Dobbs BM, et al. Assessing fitness to drive in older adults with cognitive impairment: the role of the clinical dementia rating scale. *Geriatr Gerontol Int.* 2021; 21(2): 99-105.
- Fuermaier ABM, Piersma D, de Waard D, Davidse RJ, de Groot J, Doumen MJA, et al. Driving difficulties among patients with Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders. *J Alzheimer Dis.* 2019; 69(4): 1019-30.
- Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2018. Guía oficial de práctica clínica en Demencias. Sociedad Española de Neurología; 2018. p. 261-71.
- Hamdy RC, Kinser A, Kendall-Wilson T, Depelteau A, Whalen K, Culp J. Driving and patients with dementia. *Gerontol Geriatr Med.* 2018; 4: 1-7.
- Hird MA, Egeto P, Fischer CE, Naglie G, Schweizer TA. A systematic review and meta-analysis of on-road simulator and cognitive driving assessment in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis.* 2016; 53: 713-29.
- Hoggarth PA, Innes CR, Dalrymple-Alford JC, Jones RD. Predicting on-road assessment pass and fail outcomes in older

drivers with cognitive impairment using a battery of computerized sensory-motor and cognitive tests. *J Am Geriatr Soc.* 2013; 61: 2192-8.

- Iverson DJ, Gronseth GS, Reger MA, Classen S, Dubinsky RM, Rizzo M. Practice Parameter update: evaluation and management of driving risk in dementia. *Neurology.* 2010; 74(16): 1316-24.
- Luzzi S, Cafazzo V, Damora A, Fabi K, Fringuelli FM, Ascoli G, et al. The neural correlates of road sign knowledge and route learning in semantic dementia and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015; 86(6): 595-602.
- Ministerio del Interior. (2009). Real Decreto 818/2009, de 8 de mayo, por el que se aprueba el Reglamento General de Conductores. *Boletín Oficial del Estado*, 138, 48068-48182.
- Ministerio de la Presidencia, Relaciones con las Cortes e Igualdad. (2010). Real Decreto 170/2010, de 19 de febrero, por el que se aprueba el Reglamento de Centros de Reconocimiento destinados a verificar las aptitudes psicofísicas de los conductores.
- National Highway Traffic Safety Administration (NHTSA) & American Association of Motor Vehicle Administrators (AAMVA). *Driver Fitness Medical Guidelines 2009.* NHTSA.
- Pérez Díaz J, Ramiro Fariñas D, Aceituno Nieto P, Escudero Martínez J, Bueno López C, Castillo Belmonte AB, et al. Un perfil de las personas mayores en España, 2023. Indicadores estadísticos básicos. Madrid, *Informes Envejecimiento en red* nº 30, 40 p.
- Piersma D, Fuermaier ABM, de Waard D, Davidse RJ, et al. Prediction of fitness to drive in patients with Alzheimer's dementia. *PLoS ONE.* 2016; 11(2): e0149566.
- Toepper M, Falkenstein M. Driving fitness in different forms of dementia: An update. *J Am Geriatr Soc.* 2019; 67(10): 2186-92.
- Turk K, Dugan E. Research brief: a literature review of frontotemporal dementia and driving. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2014; 29: 404-8.
- Walker Z, Possin KL, Boeve BF, Aarsland D. Lewy body dementias. *Lancet.* 2015; 386: 1683-97.
- Yamin S, Stinchcombe A, Gagnon S. Driving competence in mild dementia with Lewy bodies: in search of cognitive predictors using driving simulation. *Int J Alzheimers Dis.* 2015; 2015: 806024.



Eva Cuartero Rodríguez, Roberto Suárez Canal,
Francisca Muñoz Cobos,
Alberto Canalejo Echeverría

Según la actual Estrategia Andaluza para la Coordinación Sociosanitaria (Consejería de Salud y Familias. Consejería de Igualdad, Políticas Sociales y Conciliación. Junta de Andalucía, 2022), aprobada en 2022 por las Consejerías de Salud y Familias y de Igualdad, Políticas Sociales y Conciliación, se define la Atención Sociosanitaria como el conjunto de cuidados destinados a aquellas personas, que por sus especiales características pueden beneficiarse de las actuaciones simultáneas de los servicios sanitarios y sociales para obtener sinergias que mejoren el estado de su bienestar y que incluyen las actividades tendentes a aumentar la autonomía, paliar las limitaciones o sufrimientos, retrasar la aparición de la situación de dependencia y facilitar la inclusión social y promover la permanencia de las personas en su entorno social habitual, contribuyendo a mejorar su calidad de vida y la de quienes participan en sus cuidados, respetando los estilos de vida y las preferencias de cada persona.

En el ámbito del Sistema Sanitario Público Andaluz (SSPA), comprende los cuidados sanitarios de larga duración, la atención sanitaria a la convalecencia y la rehabilitación en personas con déficit funcional recuperable.

En el ámbito de los servicios sociales, comprende aquellas actuaciones que confieren cuidados a las personas en su entorno, así como los demás servicios y prestaciones recogidos en el catálogo del Sistema para la Autonomía y Atención a la Dependencia (SAAD), y otros que les permite continuar con su proyecto de vida, como son determinados servicios y prestaciones recogidas en el proyecto de decreto por el que se aprueba el Catálogo de prestaciones del Sistema Público de Servicios Sociales de Andalucía (SPSSA).

La atención sociosanitaria supone, por tanto, un conjunto de servicios sanitarios y sociales, para cuya provisión es necesario desarrollar estructuras adecuadas y adaptadas a los recursos disponibles, e integrarlas y coordinarlas de forma efectiva entre el sistema sanitario y social ya existente, siendo elementos claves de la atención sociosanitaria en patologías que ocasionan cronicidad, dependencia y sufrimiento como las que ocasionan deterioro cognitivo y demencia.

La atención sociosanitaria, a las personas afectadas por deterioro cognitivo o demencia y a las personas que las cuidan, exige una alta corresponsabilidad y recursos dada la alta prevalencia de estas condiciones patológicas en una sociedad que envejece, con un progresivo aumento de personas mayores que viven solas sin apoyo familiar cercano.

El informe de Proyección de la Población de Andalucía del Instituto de Estadística de Andalucía (IECA) prevé un importante cambio en la estructura por edades, estimándose un aumento considerable de la población mayor de 65 años, pasando esta de 1.470.813 personas (17,4%) en el año 2020 a 1.892.206 personas (22,4%) en 2030, y de forma progresiva a 2.411.296 en el 2040 (28,6% de la población). Este envejecimiento poblacional, sin un tratamiento preventivo o curativo de los procesos neurodegenerativos que ocasionan demencia relacionada con la edad, conllevará un incremento en el número de personas afectadas que puede considerarse como epidémico, difícilmente asumible por los servicios sociosanitarios de un país.

Por otra parte, existe una fuerte evidencia de que muchas personas mayores están socialmente aisladas o se sienten solas de forma no deseada, estimándose que un 47% de la población de 55 y más años, residente en Andalucía se encuentra en situación de soledad no deseada. El aislamiento social y la soledad se relacionan con un aumento importante del riesgo de demencia y de ictus, además de mayores tasas de depresión, ansiedad y suicidio (Consejería de Salud y Familias. Consejería de Igualdad, Políticas Sociales y Conciliación. Junta de Andalucía, 2022).

Otra situación evidenciada en los últimos años que requiere una atención sociosanitaria especial son las denominadas estancias sociales en centros hospitalarios del SSPA. Se trata de aquellas situaciones en las que, una vez resuelto el problema

clínico que ha motivado el ingreso hospitalario, se mantiene su hospitalización por causas sociales: soledad y/o aislamiento, falta de apoyo familiar al alta, claudicación familiar, sinhogarismo, exclusión social, que hace imposible su recuperación en el domicilio. En Andalucía, entre las comorbilidades asociadas al ingreso prolongado por motivos sociales, destaca de forma considerable el deterioro cognitivo sobre las demás, seguida de enolismo crónico, trastornos de conducta y problemas de salud mental, siendo mayor el número de hombres respecto mujeres y la edad media 65 años. Por otro lado, el 93% de las personas en esta situación se encuentran en distintas fases del procedimiento administrativo del reconocimiento de dependencia, el 40% a la espera del reconocimiento del grado o revisión de la dependencia. Esta situación exige una coordinación sociosanitaria ágil y efectiva que disponga el recurso necesario en cada caso, recurriendo a un servicio residencial para personas mayores o a una estancia temporal mientras dure su convalecencia (Consejería de Salud y Familias. Consejería de Igualdad, Políticas Sociales y Conciliación. Junta de Andalucía, 2022).

Según queda recogido en el reciente Plan Integral Andalucía de Alzheimer y otras Demencias (Consejería de Salud y Consumo. Junta de Andalucía, 2023), el 93% de las personas andaluzas con reconocimiento de discapacidad por demencia tienen diagnóstico de enfermedad de Alzheimer (4.058 hombres y 8.374 mujeres) y el 17% tiene diagnóstico de otras demencias (543 hombres y 380 mujeres). El 73,6% de ellas tiene reconocido un grado de discapacidad superior al 75%. El 65,6% son mujeres (67,4% en enfermedad de Alzheimer y 41,2% en otras demencias).

Respecto a la situación residencial, en 2023 vivían 39.380 personas mayores en centros residenciales andaluces (32,4% hombres y 67,6% mujeres), contando con un diagnóstico de demencia el 61,7% de ellas. De acuerdo con las valoraciones cognitivas realizadas (escala Pfeiffer) el 45,6% de los hombres y el 57,3% de las mujeres tienen un deterioro cognitivo grave (Consejería de Salud y Consumo. Junta de Andalucía, 2023).

Esta alta prevalencia de deterioro cognitivo grave y dependencia, sumado a la experiencia sufrida durante la pandemia por COVID-19, puso en marcha un Programa de Evaluación

de las Residencias de Mayores y Centros Sociosanitarios en Andalucía que ha llevado a la puesta en marcha de un nuevo modelo de organización de los servicios de Atención Primaria que se prestan a los centros residenciales de personas mayores. El núcleo de la atención sanitaria en este modelo organizativo se basa en la asignación de un equipo único de profesionales de Medicina y Enfermería del Centro de Salud de referencia a las personas que viven en el centro residencial, con independencia de la existencia o no de profesionales sanitarios propios del centro residencial, que facilitará asimismo la continuidad asistencial entre la residencia y su hospital de referencia.

En la última década, organismos internacionales, nacionales y autonómicos han alertado a los gobiernos sobre la necesidad de abordar urgentemente los desafíos relacionados con la demencia. El Plan de Acción Mundial sobre la Respuesta de Salud Pública a la Demencia 2017-2025 (Organización Mundial de la Salud [OMS], 2017) es una iniciativa de la Organización Mundial de la Salud (OMS) que muestra un enfoque basado en intervenciones multisectoriales integrales destinadas a hacer frente a la demencia en todo el mundo, abordando aspectos como la prevención, el diagnóstico temprano, la atención y el apoyo a las personas afectadas, así como la formación de cuidadores. Los recursos de la OMS, como la plataforma de intercambio de conocimientos del Observatorio Mundial de la Demencia (www.globaldementia.org), pueden contribuir a fomentar el aprendizaje mutuo y el intercambio de políticas entre los países, mientras que la guía de la OMS titulada *Towards a dementia plan: a WHO guide* (“Hacia un plan sobre la demencia: una guía de la OMS”) puede proporcionar apoyo en la elaboración y la puesta en marcha de planes nacionales contra la demencia. Los planes nacionales contra la demencia implican un importante compromiso por parte de los gobiernos para hacer frente a la demencia en colaboración con todas las partes interesadas, como la sociedad civil, el mundo académico, los proveedores de atención de salud y asistencia social, el sector privado y las personas con demencia. El Plan de Acción Mundial sobre la Demencia refleja ese hecho al establecer como objetivo mundial que el 75% de los Estados Miembros elabore o actualice, con fecha límite el 2025, una política, estrategia, plan o marco

nacional contra la demencia, ya sea de forma independiente o como parte de otras políticas. Según los datos del Observatorio Mundial de la Demencia y de otras fuentes disponibles, 50 países (el 26% de los Estados miembros) actualmente han alcanzado ese objetivo (OMS, 2021).

Siguiendo estas directrices de la OMS, se elabora en 2019 el Plan Integral de Alzheimer y otras Demencias (2019-2023) impulsado por el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social en España (Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Gobierno de España, 2019). Se estructura en cuatro ejes de actuación: sensibilización, concienciación y transformación del entorno; la persona en el centro de la atención social y sanitaria: prevención, diagnóstico y tratamiento; derechos, ética y dignidad de la persona; e investigación, innovación y conocimiento.

En esta misma línea global, en septiembre del 2023 se aprueba el Plan Integral de Alzheimer y otras Demencias en Andalucía (Consejería de Salud y Consumo. Junta de Andalucía, 2023), como una iniciativa colaborativa entre la Consejería de Salud y Consumo, la Consejería de Inclusión Social, Juventud, Familias e Igualdad y la Confederación Andaluza de Alzheimer y otras Demencias (ConFEAFA). *Este plan tiene como objetivo orientar y fortalecer las políticas públicas relacionadas con la prevención, detección temprana, diagnóstico y atención a personas que experimentan deterioro cognitivo y demencias de origen neurodegenerativo y vascular.* A partir del análisis de situación y de los problemas y necesidades, se establecen distintos objetivos estratégicos, teniendo en cuenta para su consecución aspectos transversales relacionados con la organización de la atención y su calidad, la humanización de la asistencia, la formación, la investigación, la cooperación con otras estrategias y planes de las consejerías implicadas junto con el movimiento asociativo, la coordinación sociosanitaria y la participación de la ciudadanía. Estos objetivos estratégicos abogan por impulsar un cambio cultural que permita a las personas con demencia alcanzar oportunidades de participación; establecer los mecanismos para una coordinación sociosanitaria efectiva que garantice la continuidad asistencial; diseñar intervenciones para la promoción de la salud cognitiva y de la prevención del deterioro cognitivo; definir e implantar un proceso asistencial frente al

deterioro cognitivo y la demencia adaptado a las necesidades de cada persona; facilitar el acceso a las terapias farmacológicas y no farmacológicas; avanzar en el cambio de modelo de atención y cuidados en el ámbito residencial y de centros de día bajo un enfoque de atención centrada en la persona; formar a profesionales y cuidadores en el abordaje integral del deterioro cognitivo y la demencia; promover la investigación y la innovación en la generación de servicios adaptados a las necesidades; e integrar la salud digital como motor de transformación e innovación en el modelo de atención al Alzheimer y otras demencias.

EL PAPEL DE LA ATENCIÓN PRIMARIA EN LA ATENCIÓN A PERSONAS CON DEMENCIA

La Atención Primaria de Salud (APS) desarrolla un papel crucial en la atención a la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Sus características específicas (atención integral centrada en la persona y su entorno, longitudinalidad a lo largo de la vida, continuidad asistencial, enfoque biopsicosocial, cercanía y accesibilidad, atención por equipos multidisciplinares, atención domiciliaria) la hacen el marco idóneo para desarrollar estrategias de mejora de la salud frente a estas enfermedades.

El papel de la APS abarca todo los aspectos de la enfermedad:

- Promoción de salud. Prevención.
- Diagnóstico.
- Tratamiento.
- Atención a la persona cuidadora y familia.
- Situación terminal.

Prevención: envejecimiento activo.

La evidencia científica demuestra que existen factores protectores que potencian la reserva cognitiva: años de escolarización, nivel socioeconómico, actividad física, dieta mediterránea y activación mental y social (Mangialasche et al. 2012; Ngandun et al., 2015; Valls-Pedret et al., 2015).

La estrategia de la OMS para fomentar el Envejecimiento Saludable (World Health Organization [WHO], 2002) (definido como “Proceso de optimización de las oportunidades de salud, participación y seguridad con el fin de mejorar la calidad de vida a medida que las personas envejecen”) es la mejor orientación

con la que avanzar en la prevención de la demencia. Esta estrategia se basa en tres pilares (Salud, Participación y Seguridad) a la que en 2012 se añadió el Aprendizaje a lo largo de la vida. La prioridad de acción se centra en la promoción y prevención, tal como fija la 73 Asamblea Mundial de la Salud en su propuesta para el decenio del Envejecimiento Saludable 2021-2030 (WHO, 2020) y la Acción Conjunta Europea para la prevención de la fragilidad (Rodríguez Mañas et al., 2018).

La aplicación práctica de esta estrategia son las escuelas de envejecimiento activo, experiencias promovidas desde centros de salud en los que se desarrollan las actividades de promoción de hábitos de vida saludables en el envejecimiento con un enfoque no solo individual sino necesariamente grupal y comunitario, participativo e insertado en la vida cotidiana de las personas mayores en su comunidad natural.

Existen experiencias de fomento de la dieta mediterránea mediante la recuperación de la cocina tradicional (Canalejo Echeverría et al., 2020) materializados en la realización de libros de recetas aportadas por la población (Muñoz Cobos et al., 2018) y talleres de cocina popular.

La promoción de la actividad física adaptada a la capacidad funcional es otra actividad fundamental para la prevención del deterioro cognitivo (López-Martí et al., 2022), cuyos beneficios en la práctica se han podido evidenciar con experiencias concretas en APS (Barrera Martínez et al., 2023; Muñoz Cobos et al., 2019) basada en el estímulo de mecanismos neuroplasticidad cerebral mediante el entrenamiento (Vance et al., 2010).

La práctica de un ocio saludable (actividades creativas, participación en la cultura del entorno, aprendizaje) es también una actividad de envejecimiento saludable con efecto en la prevención del deterioro cognitivo con cabida en las escuelas de Envejecimiento Activo con un notable beneficio en la salud mental de las personas mayores no solo a nivel cognitivo sino también afectivo, hecho muy importante considerando el fuerte nexo entre depresión y cognición.

Los talleres de memoria o de estimulación cognitiva son ofertados desde distintas iniciativas del ámbito comunitario a las personas mayores con deterioro incipiente. Destacan los desarrollados desde las Asociaciones de Familiares de Alzhei-

mer con un enfoque integral y adaptado en metodología y objetivos a cada paciente particular.

Las escuelas de envejecimiento activo deben extenderse en la cartera de servicios de los Sistemas Sanitario Públicos como oferta de promoción de salud a toda la población.

Diagnóstico precoz

El diagnóstico precoz de las demencias implica a toda la sociedad, especialmente al entorno del paciente debido a que los síntomas de inicio son larvados e inespecíficos. La alerta puede partir del propio paciente, de sus familiares y personas de su red social próxima y de los profesionales sanitarios que habitualmente lo atienden.

El propio paciente puede consultar por síntomas no necesariamente referidos a memoria o cognición (síntomas emocionales, físicos o de capacidad funcional y de ejecución), estando su médico de familia en disposición de establecer diagnósticos diferenciales y marcos evolutivos en base a la continuidad en su asistencia.

En un gran porcentaje de casos es la familia y entorno del paciente los que detectan cambios que no siempre reconocen como relacionados con enfermedades neurodegenerativas siendo su información fundamental para establecer el diagnóstico y convirtiéndose ya desde esta fase previa en protagonistas de la atención que desde ahora recibe el tándem paciente-familia.

El criterio clínico del médico de familia para el diagnóstico de las demencias se ha mostrado válido y más sensible que específico, necesitando estudios adicionales los pacientes no clasificados como positivos (Creavin et al., 2022).

En el diagnóstico precoz se deben implicar múltiples elementos del entorno próximo al paciente: farmacias de oficina, centros de trabajo, centros educativos para adultos, centros de participación, asociaciones y entidades de todo tipo en los que se establezca contacto con personas con síntomas de inicio.

Para el diagnóstico precoz de las demencias desplegamos una estrategia circular o “anamnesis en rueda” caracterizada por incluir simultáneamente la evaluación en distintas esferas: antecedentes personales y familiares, síntomas cognitivos, conductuales y emocionales, su patrón evolutivo y comparativo, la

información obtenida de familiares y entorno y la capacidad funcional en actividades de la vida diaria.

El diagnóstico implica la recogida completa de información procedentes de distintas fuentes, incluyendo la exploración física, el uso de pruebas complementarias y una valoración neuropsicológica. Esta valoración iniciada en APS requiere el concurso de otros equipos sanitarios (nivel hospitalario) y sociosanitarios. En este sentido la colaboración APS y Asociaciones de Familiares de Alzheimer con derivación directa de pacientes con síntomas de inicio para la evaluación neuropsicológica y establecimiento de seguimiento posterior de los pacientes (proyecto iniciado en Linares) es una estrategia potente en el adelanto diagnóstico como modelo a extender.

Tratamiento

La comunicación es elemento fundamental de la APS, especialmente en el caso de las demencias en las que hay que motivar al paciente a mantener una actitud activa ante la enfermedad para conseguir mantener el bienestar y la calidad de vida. La comunicación es hacia el paciente y hacia la familia pero sin dejar de dar el protagonismo a quien padece la enfermedad evitando una anulación precoz de sus propias capacidades por parte de los sanitarios.

El contenido de la comunicación se ajusta a las necesidades de cada caso e incluye explicar los síntomas en su contexto y evolución anticipándose a su presentación y aclarando cómo actuar ante ellos, qué cuidados requieren y acordar cómo se van a suministrar; los signos de alarma y qué hacer ante ellos; los recursos sociosanitarios disponibles y cómo acceder a ellos.

Mantenerse disponibles al paciente y familiar es un papel básico del equipo de APS garantizando el seguimiento en consulta y domicilio que proporcionará la seguridad suficiente para el cuidado.

El establecimiento de indicaciones sobre hábitos de vida bajo la premisa del mantenimiento del óptimo de capacidad funcional física y mental por parte del paciente.

La detección y tratamiento no farmacológico de los síntomas conductuales cuando aparecen forma una parte importante del tratamiento de las demencias desde APS.

Respecto al tratamiento farmacológico específico, desde APS se realiza la detección de efectos secundarios e interacciones y la evaluación del cumplimiento terapéutico.

La APS tiene la misión de coordinar todos los aspectos de la salud de los pacientes con demencia, desde la atención a sus comorbilidades, la derivación a otros niveles asistenciales, las necesidades de recursos sociosanitarios, indicaciones de adaptaciones en el hogar, el plan de cuidados individualizado y su reevaluación constante.

Atención a la persona cuidadora

La persona cuidadora es el principal aliado del paciente con demencia y su cuidado forma parte del plan de intervención. La prevención y la detección de su sobrecarga es fundamental para promover intervenciones que eviten su claudicación.

Entre estas intervenciones se han extendido los Grupos Socioeducativos (GRUSE) (Millán Carrasco et al., 2022) en los centros de salud coordinados por la figura de la trabajadora social donde se realiza psicoeducación hacia la expresión emocional, el autocuidado y el reparto de tareas.

Situación terminal

Los pacientes con demencia suelen fallecer en su domicilio donde en sus últimos meses cumplen criterios de la situación terminal en la que se realiza un control de síntomas según los criterios de la medicina paliativa garantizando la evitación de sufrimiento al final de la vida.

Esta prestación de servicios se realiza en su mayor parte por los equipos de APS con apoyo de las Unidades de Cuidados Paliativos.

La información sobre las voluntades anticipadas y el asesoramiento en el duelo (Tizón, 2016) forman parte de las actividades de la APS en esta etapa.

ASOCIACIONES DE FAMILIARES DE PERSONAS CON ALZHEIMER Y OTRAS DEMENCIAS DE ANDALUCÍA: SU PAPEL EN LA PREVENCIÓN Y ABORDAJE DEL DETERIORO COGNITIVO

En Andalucía, las Asociaciones de Familiares de personas con Alzheimer y otras demencias (AFA's) se han convertido en

un modelo de participación solidaria de la sociedad en la resolución de problemáticas sociosanitarias. No dejan el problema que suponen las demencias en el tejado de la Administración, sino que se unen a ella para cubrir los vacíos a los que esta no puede llegar en busca de soluciones.

Amparadas por la Confederación Andaluza de Alzheimer, 125 entidades en el territorio andaluz, prestan una atención directa tanto a las personas afectadas como a las personas cuidadoras, tratando de mejorar su calidad de vida. Estas entidades suponen más del 40% del movimiento asociativo Alzheimer a nivel nacional, cuentan con más de 25.000 personas asociadas, más de 2.500 trabajadores, superando los 1.800 voluntarios, que atienden diariamente más de 14.000 personas afectadas.

Las AFA's que componen la Confederación Andaluza de Alzheimer se dividen en tres niveles en función del tipo de servicios que prestan:

- AFA's tipo III (actividades ofrecidas por familiares/personas cuidadoras voluntarias): servicios de información, asesoramiento, divulgación, sensibilización y grupos de ayuda mutua.
- AFA's tipo II (servicios ofrecidos por profesionales): terapias no farmacológicas (centros sanitarios con NICA y profesionales de la psicología general sanitaria), atención psicológica y social, grupos de ayuda técnica, formación a personas cuidadoras y voluntariado.
- AFA's tipo I: centros de día (legalmente acreditados por la Junta de Andalucía) y residencias.

La relación históricamente fluida entre la Confederación Andaluza de Alzheimer y la Junta de Andalucía ha permitido la participación del movimiento asociativo en decisiones políticas de calado que influyen directamente en este colectivo:

- Plan Andaluz de Alzheimer (iniciándose en el año 2002 y con continuas revisiones hasta llegar al actual Plan Integral de Alzheimer y otras Demencias de Andalucía aprobado en 2023).
- Tarjeta + cuidado.
- Plan Estratégico Integral para Personas Mayores en Andalucía.
- Ley de Familias en Andalucía.
- Consejo Andaluz de Personas Mayores.

- Consejo Andaluz del Voluntariado.
- Proyecto Espacio Alzheimer Andalucía (financiado con Fondos Europeos) colaborando la Confederación desde el inicio de manera directa en: el diseño de la web www.alzheimerandalucia.es, la Línea Alzheimer -953003030- (teléfono de acceso 24/24 horas y todos los días del año, a información relacionada con la enfermedad), la creación de 15 microespacios (videoteca que recorre con vídeos dramatizados las distintas etapas de la enfermedad desde su fase inicial hasta el final).

Siendo conscientes del cambio actual de paradigma en cuanto a la enfermedad de Alzheimer como entidad clínicobiológica con una larga fase presintomática, las AFA's de Andalucía han extendido su atención a la prevención del deterioro cognitivo, además de su labor primordial de cuidar de las personas afectadas y las personas cuidadoras cuando ya está diagnosticada la enfermedad.

Se apuesta por un trabajo global, a largo plazo, teniendo en cuenta los diferentes tipos de prevención de esta enfermedad:

- Así, desde una prevención primaria, en esa fase de riesgo, se divulgan programas de promoción del envejecimiento activo y de estilos/hábitos de vida saludables, en colaboración con Ayuntamientos, Centros de Salud y centros Guadalinfo (actualmente conocidos como Puntos Vuela). Es muy habitual en el movimiento asociativo la organización de eventos de sensibilización sobre los fallos de memoria (“qué es y qué no es Alzheimer”) para aclarar a la sociedad que no todos los fallos de memoria tienen que ser obligadamente Alzheimer. Estas jornadas suelen acompañarse de un chequeo de la memoria de forma voluntaria entre los asistentes, con una emisión posterior del informe correspondiente a fin de remitirse a su Equipo de Atención Primaria. También destacan las campañas de sensibilización sobre los principales factores de riesgo del deterioro cognitivo, así como la conversión de estos factores de riesgo en actividades preventivas.
- Desde una prevención secundaria, en una fase presintomática, prodrómica o con una enfermedad inicial, se impulsa el diagnóstico precoz y temprano de la enfermedad, participando en campañas de detección del deterioro cognitivo,

de sensibilización y formación en ámbitos cercanos a personas de edad en riesgo de desarrollar deterioro cognitivo, como profesionales de farmacia ante los síntomas de alarma –convenio Fundación BidafamaConsejo Andaluz de Colegios de Farmacia-Confederación Andaluza de Alzheimer–, investigaciones con universidades sobre marcadores –Universidad Pablo de Olavide–, etc., y un extenso programa de estimulación cognitiva aplicado por las AFA's para la atención a personas afectadas por deterioro cognitivo incipiente de cualquier etiología y fases iniciales de la enfermedad de Alzheimer.

- Desde la prevención terciaria y cuaternaria, ya en una fase más avanzada de la enfermedad establecida, con servicios para evitar riesgos y complicaciones, mejorar la calidad de vida de las personas afectadas y las personas cuidadoras, planificación anticipada de decisiones (por ejemplo “preferencias de vida” dentro de Espacio Alzheimer Andalucía”).

Fruto de la importancia que desde la Confederación Andaluza de Alzheimer se ha prestado a las Terapias No Farmacológicas de Estimulación Cognitiva, contando con el apoyo del Plan Integral de Alzheimer de la Consejería de Salud y Consumo de la Junta de Andalucía, y financiado a cargo de los fondos para la Estrategia de Enfermedades Neurodegenerativas del Ministerio de Sanidad, tras un intenso trabajo colaborativo con la Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucía (ACSA) a lo largo de todo el año 2023, se logra un pionero Manual de Buenas Prácticas en Terapias No Farmacológicas (TNF) en las AFA's, que abre camino a la calidad acreditada en la prestación de este servicio por los profesionales de las AFA's.

Tras las primeras AFA's acreditadas como pilotaje, se sigue un plazo cercano en el que podrán acceder la totalidad de AFA's que tengan interés en certificar su modo de trabajar las TNF en base a unos estándares de calidad. Asimismo, este “protocolo para la implantación de TNF en las AFA's” se suma al desarrollo de un “protocolo de prevención” que permitirá, a las entidades que así lo deseen, un modo de aplicación de las TNF de estimulación cognitiva homogéneo y eficaz para la prevención del deterioro cognitivo, a la vez que facilita el seguimiento e intercambio de información entre profesionales. Con ello, se

pretende unificar la evaluación de la persona usuaria (historia clínica, valoración cognitiva mínima y la valoración mediante las aplicaciones tecnológicas utilizadas); la aplicación/ejecución de TNF (aplicaciones tecnológicas, lápiz y papel – taller de mantenimiento preventivo, afrontando olvidos cotidianos, taller para envejecer activo cognitivamente–); y su seguimiento.

Preservando el origen de todas las AFA's, se cuida prestar la mejor atención a la parte emocional de la persona afectada, por el impacto que supone el inicio de un deterioro cognitivo o la presencia de una demencia en fase inicial. Se trabaja por la autoaceptación y afrontamiento de los fallos de memoria, preservando el entorno social y personal y trabajando la autoestima. Se convierten en objetivos fundamentales en estos momentos iniciales preguntas como: ¿qué me está pasando? ¿qué estoy haciendo mal? etc., preguntas que conllevan preocupación, ansiedad, confusión, miedo... momentos difíciles de afrontamiento que hay que tratar.

La segunda mirada en el cuidado se dirige al impacto que el deterioro cognitivo ocasiona en las personas más cercanas, que acaban convirtiéndose en personas cuidadoras. Las AFA's juegan un papel crucial y cercano para que las personas cuidadoras, además de tener la mayor información y formación posible, puedan afrontar la nueva situación de la mejor manera posible.

BIBLIOGRAFÍA

- Barrera Martínez Y, Lebrón Martínez de Velasco C, Fernández Guillén I, Reyes Revuelta M, Canalejo Echeverría A, Muñoz Cobos F. Mejora funcional en personas mayores frágiles mediante el programa de ejercicios Vivifrail, durante dos años de pandemia. *Semergen*. 2023; 49(8): 102062.
- Canalejo Echeverría A, Luz Burgos Varo M, Lebrón Martínez de Velasco C, Méndez Ramos M, Polo Barrero P, Ángeles Gertrudis Díez M, Muñoz Cobos F. Fomento de la dieta mediterránea mediante la práctica de la cocina tradicional. *Comunidad*. 2020; 22(1).
- Creavin ST, Noel-Storr AH, Langdon RJ, Richard E, Creavin AL, Cullum S, et al. Clinical judgement by primary care physicians for the diagnosis of all cause dementia or cognitive impairment in symptomatic people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022; 6(6): CD012558.

- Estrategia Andaluza para la Coordinación Sociosanitaria. Consejería de Salud y Familias. Consejería de Igualdad, Políticas Sociales y Conciliación. Junta de Andalucía. 2022. Disponible en: <https://juntadeandalucia.es/organismos/saludyconsumo/planificacion/estrategia-sociosanitaria.html>
- Informe sobre la situación mundial de la respuesta de la salud pública a la demencia: resumen ejecutivo [Global status report on the public health response to dementia: executive summary]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2021. Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/350993/9789240038707-spa.pdf>
- López-Martí AM, de Haro I, López-Téllez A, García J. Actividad física, condición física y calidad de vida en los adultos mayores. Revisión Sistemática. Arch Med Deporte. 2022; 39: 168-76.
- Mangialasche F, Kivipelto M, Solomon A, Fratiglioni L. Dementia prevention: Current epidemiological evidence and future perspective. Alzheimers Res Ther. 2012; 4: 6.
- Millán Carrasco A, Gorriz Valle E, García Roldán P. Revisión: Godoy Lorite I et al. Estrategia GRUSE. Guía actualizada para el desarrollo de grupos socioeducativos con mujeres. Sevilla: Consejería de Salud y Familias. Junta de Andalucía; 2022.
- Muñoz Cobos F, Alarcón Pariente E, Gaspar Solanas A, Méndez Ramos M, Canalejo Echeverría A, Burgos Varo ML. Efecto de un programa de prevención de caídas en personas mayores en atención primaria ¿Qué aporta la práctica de Tai Chi? Rev Esp Salud Pública. 2019; 93: e201906032
- Muñoz Cobos F, Canalejo Echeverría A, Burgos Varo ML, Morales Sutil ML, Gertrudis Díez MA, Oliveira Fuster G, et al. Recetas de cocina popular El Palo. Totalán. Fundación samfyc: Granada; 2018. Disponible en: <https://www.samfyc.es/wp-content/uploads/2019/07/RecetasCocinaPaloTotalan3ed.pdf>
- Ngandun T, Lethisalo A, Levalahti A, Ahtiluotos S, Antrikainen R, Boekman L, 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(9984): 2255-63.
- Plan Integral de Alzheimer y otras Demencias (2019-2023). Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Gobierno de España. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/docs/Plan_Integral_Alzheimer_Octubre_2019.pdf
- Plan Integral de Alzheimer y otras Demencias en Andalucía. Consejería de Salud y Consumo. Junta de Andalucía. 2023.

Disponible en: <https://www.juntadeandalucia.es/organismos/saludyconsumo/areas/planificacion/planes-integrales/paginas/estrategia-alzheimer.html>

- Plan Integral de Alzheimer y otras Demencias en Andalucía. Consejería de Salud y Consumo. Junta de Andalucía. 2023. Disponible en: <https://www.juntadeandalucia.es/organismos/saludyconsumo/consejeria/transparencia/planificacion-evaluacion-estadistica/planes/detalle/465232.html>
- Proyecto de plan de acción mundial sobre la respuesta de salud pública a la demencia. 70ª Asamblea Mundial de la Salud. OMS. 2017. Disponible en: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA70/A70_28-sp.pdf
- Rodríguez Mañas L, García-Sánchez I, Hendry A, Bernabei R, Roller-Wirnsberger R, Gabrovec B, et al. Key messages for a frailty prevention and management policy in Europe from the Advantage Joint Action Consortium. *J Nutr Health Aging*. 2018; 22(8): 892-7.
- Tizón JL. Los procesos de duelo en atención primaria de salud. *FMC*. 2016; 24 supl: 1-66.
- Valls-Pedret C, Sala-Vila A, Serra-Mir M, Corella D, de la Torre R, Martínez-González MÁ, et al. Mediterranean diet and age-related cognitive decline. A randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2015; 175(7): 1094-103.
- Vance DE, Keltner NL, McGuinness T, Umlauf MG, Yuan YY. The future of cognitive remediation training in older adults. *J Neurosci Nurs*. 2010; 42(5): 255-64; quiz 265-6.
- World Health Organization. Active ageing: a policy framework. World Health Organization; 2002. Disponible en: <https://iris.who.int/handle/10665/67215>
- World Health Organization. Decade of healthy ageing 2020-2030 [Internet]. Geneva: WHO; 2020. Disponible en: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/decade-of-healthy-ageing/decade-proposal-final-apr2020rev-es.pdf?sfvrsn=b4b75ebc_25&download=true.



3344188