



## PREVENCIÓN Y MANEJO DEL DETERIORO COGNITIVO

### Criterios diagnósticos. Beneficios del diagnóstico precoz

Pedro Gil Gregorio

Servicio de Geriatria, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

#### Palabras clave:

Demencia  
Alteraciones cognitivas  
Deterioro cognitivo leve  
Enfermedad de Alzheimer  
Biomarcadores

#### Keywords:

Dementia  
Cognitive disorders  
Mild cognitive impairment  
Alzheimer Disease  
Biomarkers

#### RESUMEN

A nivel mundial, cerca de 36 millones de personas viven con demencia; esta cifra se va a duplicar para el año 2030 con 66 millones de pacientes y para el año 2050 las previsiones alcanzan la cifra de 116 millones de personas con demencia. La demencia tiene un impacto económico sobre los individuos, sobre los servicios de atención de la salud y afecta a la economía global. Es importante evaluar los costes, para planificar los servicios sociales y la atención en salud, y para informar sobre modelos de rentabilidad de los tratamientos. El coste económico de esta entidad se sitúa en 604 billones de dólares en el año 2010 y las estimaciones, lógicamente, son al alza.

© 2016 SEGG. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

#### Diagnostic criteria. Benefits of early diagnosis

#### ABSTRACT

Almost 36 million persons live with dementia worldwide. This figure is set to double by 2030, with 66 million patients, and by 2050 there will be 116 million affected persons. Dementia has an economic impact on individuals and health services and affects the global economy. It is important to evaluate costs to plan social services and healthcare and to provide information on the cost-effectiveness of treatments. The economic cost of dementia was around 604 billion dollars in 2010 and estimates are obviously set to rise.

© 2016 SEGG. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

#### Introducción

La cognición, entendida como la capacidad de aprender, resolver problemas, recordar y usar apropiadamente la información, es un elemento clave en un envejecimiento saludable. Una amplia variedad de entidades, muchas de ellas asociadas al proceso de envejecimiento, pueden afectar a la cognición. En población mayor de 70 años, diversos estudios indican que el 16% de ellos presenta un deterioro cognitivo leve (MCI, *mild cognitive impairment*)<sup>1</sup>. Aunque no se conoce el pronóstico de esta entidad y su historia natural, se estima que el 50-75% de pacientes con MCI evoluciona a demencia en un período de 5 años.

La presencia de deterioro cognitivo crea cambios importantes para el paciente, su familia y amigos y para el personal sanitario que debe prestar cuidados adecuados. Un reconocimiento precoz de esta alteración va a permitir un diagnóstico y tratamiento adecuados, un apoyo psicosocial y educativo, así como la posibilidad de establecer un plan de cuidados, de proyecto vital y económico. Pero, además, va a poder permitir la investigación y la puesta en marcha de medidas de prevención a entidades como es la demencia y en su forma más frecuente, como es la enfermedad de Alzheimer (EA). Solo a través de la puesta en marcha de modelos preventivos basados en el diagnóstico precoz se podrá conseguir modificar la historia natural de esta enfermedad.

Correo electrónico: [pgil@salud.madrid.org](mailto:pgil@salud.madrid.org)

No hace mucho tiempo, el concepto de prevención de la demencia se podría considerar una utopía. El descubrimiento y utilización de biomarcadores y bioescalas para identificar a la población en riesgo ha generado un entorno en el cual las medidas de prevención, aunque complejas y sutiles, pueden y deben ser consideradas<sup>2</sup>. Dada la etiología multifactorial y heterogénea, las estrategias terapéuticas preventivas deben ser dirigidas hacia varios factores de riesgo modificables, como la presión arterial elevada, la obesidad, el tabaco, la inactividad o una dieta inadecuada<sup>3</sup>.

### Criterios diagnósticos

La abundancia de criterios y de clasificaciones pone de manifiesto el interés que despierta en la comunidad científica el problema de las alteraciones cognitivas observadas en el envejecimiento. Es obvio que se precisa unificación de criterios y la puesta en marcha de estudios longitudinales para llegar a conclusiones fiables<sup>4</sup> (tabla 1).

Es muy importante establecer las demarcaciones entre cognición normal para la edad y MCI<sup>5</sup>. En primer lugar debe existir una clara evidencia de cambios a nivel cognitivo y esta información se puede obtener del paciente, de los familiares o de la observación del médico.

Se debe obtener evidencia de un deterioro en uno o más de los dominios cognitivos, mayor de la esperable para la edad y nivel educativo del paciente. Entre los dominios cognitivos afectados se encuentran la memoria, la atención, la función ejecutiva, la capacidad visoespacial y el lenguaje.

La memoria es un conjunto de procesos mentales de orden superior que incluye la recolección, el almacenamiento y la recuperación de la información. La conceptualización de la memoria comprende la memoria declarativa (episódica y semántica) y la no declarativa. El deterioro en la memoria episódica es un buen marcador evolutivo del MCI. Este tipo de memoria se refiere al almacenamiento y recolección de eventos autobiográficos que dependen de un contexto temporal o espacial para su recuperación, por ejemplo, la capacidad para recordar actividades específicas de los días previos, aprender nuevos nombres o recordar una lista de palabras presentadas 10 min antes. Este tipo de memoria está mediado por estructuras temporales mediales como el hipocampo o el córtex entorrinal. La memoria semántica es un tipo de memoria mediada verbalmente que carece de contexto espacial o temporal; este tipo de memoria se suele mantener preservada en el MCI.

Fue en 1983 cuando la neuropsicóloga Muriel Lezak acuñó por primera vez el término "*executive functions*" refiriéndose a las capacidades que ponemos en marcha cuando formulamos nuestras metas y objetivos, nos organizamos y planificamos para lograrlos, y cuando llevamos a cabo una serie de comportamientos ajustados y eficaces para conseguirlos. Las funciones ejecutivas incluyen un conjunto amplio de funciones, entre las que se incluyen la flexibilidad cognitiva, la atención selectiva, la atención alternante, el razonamiento induc-

tivo o la capacidad de planificación. Las funciones ejecutivas dependen de múltiples estructuras en el cerebro, aunque siempre se las ha relacionado de forma más intensa con los lóbulos frontales, o más bien su parte más anterior, las áreas prefrontales cerebrales. Otras áreas importantes que participan en las funciones ejecutivas son los ganglios basales, el cerebelo o incluso la amígdala.

Podemos definir la atención como la capacidad de generar, dirigir y mantener un estado de activación adecuado para el procesamiento correcto de la información. Los circuitos de la atención están en la corteza cerebral de la zona frontal, en el área llamada prefrontal, y controlan la memoria de trabajo, la atención y la inhibición de las respuestas. La atención y la concentración son la base de una amplia base de procesos neuropsicológicos superiores.

La capacidad visual es aquella necesaria para representar, analizar y manipular un objeto mentalmente. El procesamiento visual requiere un funcionamiento adecuado de la corteza frontal, occipital y, sobre todo, parietal.

Las capacidades lingüísticas se pueden ver afectadas en diversas enfermedades neurodegenerativas y también en el MCI. Los principales elementos afectados en las fases iniciales son la capacidad de denominación y la fluidez verbal.

Basándonos en las manifestaciones clínicas de los pacientes con MCI se han establecido diferentes subgrupos:

1. Tipo amnésico: con afectación casi exclusiva de la memoria, es el más conocido, estudiado y mejor definido. Cada vez existe mayor consenso en que es la función de memoria episódica la que ha de ser tenida en consideración para clasificar a estos pacientes. Se establece un punto de corte entre la función normal y la patológica de 1,5 desviaciones estándar.
2. Amnésico multidominio: cuando, aparte de la memoria, se ven afectados otros dominios. La afectación de la función cognitiva o la del lenguaje son las que con mayor frecuencia se asocian a una alteración mnésica.
3. No amnésico: constituye el deterioro cognitivo del lenguaje, ejecutivo, visoperceptivo y práxico.
4. No amnésico multidominio: es decir, afectación de más de un dominio diferente a la memoria.

Las personas con MCI tienen mínimos problemas en la realización de actividades complejas, que eran realizadas previamente de forma totalmente autónoma. Los pacientes pueden tardar más tiempo en realizarlas, ser menos eficientes y con más errores. Sin embargo, mantienen su independencia en las funciones básicas e instrumentales de la vida diaria.

Todos los cambios a nivel cognitivo y funcional requieren una evidencia de cambios de tipo intraindividual y, además, no deben ser de suficiente intensidad como para deteriorar de forma significativa su funcionalidad social u ocupacional.

Las manifestaciones neuropsiquiátricas son otro elemento a considerar, porque la región temporal mesial y sus conexiones con estructuras prefrontales y otras áreas desempeñan un papel crucial, tanto en la función cognitiva como en el comportamiento emocional. Se estima que casi el 60% de los pacientes con MCI presenta trastornos del comportamiento. La depresión es el más prevalente, seguido de irritabilidad, ansiedad, agresión y apatía. La relación entre depresión y deterioro cognitivo es compleja y existen varias hipótesis (interacción, causalidad inversa, factor de riesgo y vía etiológica) para explicar esa asociación.

### Instrumentos de valoración

El instrumento de *screening* ideal debería ser aquel que se pudiese administrar en 5-7 min; además, debe tener un punto de corte para identificar a los que precisen una valoración más completa para establecer un diagnóstico adecuado. Con tal fin se ha validado un am-

**Tabla 1**  
Criterios centrales (*core*) en el diagnóstico de deterioro cognitivo leve

1.	Cambios en la cognición que deben ser identificados por el paciente, un informador o el propio médico
2.	Deterioro en uno o más de los dominios cognitivos que superan lo esperado para la edad y el nivel educativo
3.	Mantenimiento del grado de independencia funcional en las actividades de la vida diaria, aunque pueden observarse algunos problemas con las actividades avanzadas o complejas
4.	Ausencia de demencia
5.	Además de la enfermedad de Alzheimer hay otras causas de deterioro cognitivo

plio número de instrumentos (tabla 1). El Ascertain Dementia 8 es una escala aplicada a un informador fiable, que valora memoria, orientación temporal, capacidad de juicio y función, posee una sensibilidad del 85% y una especificidad del 92% y ha sido validada en España<sup>6</sup>. Otros instrumentos de valoración se exponen en la tabla 2.

El estudio y análisis de las diferentes funciones cognitivas se puede valorar por tests específicos<sup>7</sup>:

- Evaluación de la memoria verbal: test de aprendizaje verbal de Rey, test de recuerdo selectivo, test de aprendizaje verbal California.
- Evaluación de memoria visual: figura compleja de Rey, test de retención visual de Benton.
- Baterías de evaluación de la memoria: escala de memoria de Wechsler, batería de memoria de Rivermead.
- Funciones ejecutivas: test de Stroop, test de cambio de cartas de Wisconsin, Trail Making Test.
- Evaluación del lenguaje: test de denominación de Boston, tareas de fluencia verbal semántica.
- Capacidad visoespacial: test de cubos, test del reloj.
- Atención: test de Stroop y la lista de dígitos.

Toda esta valoración requiere el reconocimiento de la situación basal, pero es extraordinariamente importante obtener una valoración de tipo longitudinal en la medida de lo posible. Se debe tener presente que todos los instrumentos de valoración son sensibles a variaciones en relación con la edad, el nivel cultural y el educativo. Con respecto a la edad, sin embargo, no existe normalización en las puntuaciones para poblaciones muy ancianas, las de edad superior a 90 años.

Recientemente se han publicado 2 instrumentos que valoran específicamente las actividades de la vida diaria en el paciente con MCI: Activities of Daily Living Mild Cognitive Impairment (ADL-MCI) y Activities of Daily Living Prevention Instrument (ADL-PI). Estos instrumentos son de valoración de actividades avanzadas del tipo: manejo de dinero, reparaciones domésticas, discutir noticias, realizar aficiones, viajar, utilizar el teléfono y seleccionar vestidos, entre otras. Los sujetos con alteraciones funcionales iniciales evolucionaron más a demencia y, al revés, los sujetos con alteraciones funcionales regresaron menos a su situación basal. Sobre la base de esas observaciones se deben evaluar las actividades avanzadas e instrumentales para aumentar la precisión diagnóstica y mejorar la predicción a demencia<sup>8</sup>.

En la valoración de las manifestaciones neuropsiquiátricas no se han diseñado elementos específicos para el estudio del MCI. Tanto el Neuropsychiatric Inventory (NPI) de Cummings como el Behave-AD de Reisberg pueden ser instrumentos de interés. La valoración de la depresión en pacientes con deterioro cognitivo sigue siendo un área

de enorme interés; en este sentido, la Cornell Scale for Depression in Dementia puede ser de gran ayuda

## Biomarcadores

El uso de biomarcadores debe ser limitado para los médicos especialistas y siempre después de una amplia evaluación clínica. En el momento actual es un área de emergente interés y diversos grupos como el National Institute on Aging/Alzheimer's Association y el International Working Group están definiendo el papel de estos biomarcadores en la valoración clínica y diagnóstica<sup>9</sup>.

Un biomarcador es un indicador característico de una enfermedad, que se mide y evalúa de modo objetivo como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patológicos o respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica. Las nuevas técnicas proteómicas de alta sensibilidad y las nuevas aplicaciones de la espectrometría de masas están produciendo una auténtica revolución en el descubrimiento de nuevos biomarcadores. Hay suficiente evidencia de que estos biomarcadores se pueden utilizar para predecir quiénes progresan desde MCI a EA y quiénes progresan desde normal a MCI o a EA<sup>10</sup>.

Se ha propuesto un modelo de biomarcadores dinámicos, con la hipótesis de que estos marcadores tienen un modelo específico dependiente del tiempo<sup>11</sup>. En primer lugar, destaca la presencia de marcadores de amiloidosis y, en un segundo paso, los marcadores de neurodegeneración. La asociación de ambos grupos de biomarcadores es altamente indicativa de que la existencia de deterioro cognitivo es atribuida a la patología de EA<sup>12</sup>.

Básicamente existen 3 grandes tipos de biomarcadores:

1. Los que reflejan de forma directa la patología a través de la evidencia de depósito de proteínas, tales como la proteína beta-amiloide y la proteína tau. Los marcadores de depósito de beta-amiloide incluyen las medidas en líquido cefalorraquídeo (LCR) de A $\beta$ 42 y la evidencia con diferentes ligandos de depósitos en tomografía por emisión de positrones (PET)<sup>13</sup>. Los marcadores del acúmulo de proteína tau incluyen la determinación en LCR de proteína tau total y tau fosforilada. La determinación conjunta de bajos valores en LCR de A $\beta$ 42 y elevados de tau confiere una alta posibilidad de progresión desde MCI hacia EA<sup>14</sup>.
2. La determinación de biomarcadores en plasma es complicada por la presencia de la barrera hematoencefálica, la cual limita el transporte de proteínas entre el cerebro y el sistema sanguíneo. En el momento actual, la relación entre los valores cerebrales de A $\beta$  y las concentraciones plasmáticas de esta no está claramente establecida.
3. Los que reflejan lesión neuronal o proceso neurodegenerativo. Se incluye en este apartado un buen número de medidas funcionales y estructurales que incluyen atrofia cerebral e hipometabolismo o hipoperfusión, determinado por resonancia magnética (RM), PET o tomografía por emisión de fotón único (SPECT).

La RM permite estudiar distintas áreas en el lóbulo temporal medial como el hipocampo, el giro hipocampal, el subiculum, el córtex entorrinal y la amígdala, y es la prueba de elección para la cuantificación de la atrofia<sup>15</sup>.

La RM funcional utiliza el principio de contraste dependiente del valor de oxígeno de la sangre o de la dependencia del valor de oxigenación de la sangre de las señales de RM para evaluar el flujo sanguíneo local en respuesta a una tarea o durante el reposo. Se están desarrollando modelos de cuantificación entre normalidad y patología.

Los estudios por la imagen con tensor de difusión aplican procesamiento avanzado a las imágenes de RM ponderadas para difusión, con el fin de obtener un parámetro de integridad de la

**Tabla 2**  
Instrumentos para valoración

Instrumento	Número de ítems	Tiempo	Tipo
Ascertain Dementia 8	8	3	Informador
Mini Cog	2	3	Paciente
Rapid Cognitive Screen	3	3	Paciente
Kolmen Short Test	8	5	Paciente
Memory Impairment Screen	3	4	Paciente
SLUMS	14	7	Paciente
7 Minute Screen	11	7-10	Paciente
IQCODE	16	10-15	Informador



## Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Morley JE. Mild cognitive impairment- a treatable condition. *J Am Med Dir Assoc.* 2014;15:1-5.
- 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;13:614-62.
- Norton S, Matthews FE, Barnes DE, Yaffe K, Brayne C. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *Lancet Neurol.* 2014;13:788-94.
- 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;3:270-9.
- Albert MS. Changes in cognition. *Neurobiol Aging.* 2011;32:S58-63.
- Carnero C, De la Vega R, López Alcalde S. Assessing the diagnostic accuracy (DA) of the Spanish version of the informant based AD8 questionnaire. *Neurología.* 2013;28:88-94.
- Yubero R, Salmon D. Valoración cognitiva del anciano. En: Gil P, editor. *Tratado de Neuropsicología.* Madrid: Ergon; 2010. p. 59-81.
- Sikkes SAM, Visser PJ, Knol DL. Do instrumental activities of daily living predict dementia at 1 and 2 year follow-up? Findings from the development of screening guidelines and diagnostic criteria for predementia Alzheimer's disease study. *J Am Geriatr Soc.* 2012;59:2273-81.
- Prestia A, Caroli A, Wade SK, Van der Flier WM, Ossenkopp R, Van Berckd B, et al. Prediction of AD dementia by biomarkers following the NIA-AA and IWG diagnostic criteria in MCI patients from three European memory clinics. *Alzheimers Dement.* 2015;11:1191-201.
- Tarawneh R, Holtzman DM. Biomarkers in translational research of Alzheimer's disease. *Neuropharmacology.* 2010;59:310-22.
- Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, Petersen RC, Weiner MW, Aisen PS. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurol.* 2013;12:207-16.
- Cavedo E, Lista S, Khachaturian Z, Aisen P, Amouyel P, Herholz K, et al. The Road Ahead to Cure Alzheimer's Disease: Development of Biological Markers and Neuroimaging Methods for Prevention Trials Across all Stages and Target Populations. *J Prev Alzheimers Dis.* 2014;3:181-202.
- Lehallier B, Essioux L, Gayan J, Alexandridis R, Nikolcheva T, Wyss-Coray T, et al. Alzheimer's disease neuroimaging initiative combined plasma and cerebrospinal fluid signature for the prediction of midterm progression from mild cognitive impairment to Alzheimer disease. *JAMA Neurol.* 2015;14:1-10.
- Moghekar A, Li S, Lu Y, Li M, Wang MC, Albert M, et al; BIOCARD Research Team. CSF biomarker changes precede symptom onset of mild cognitive impairment. *Neurology.* 2013;81:1753-8.
- Desikan RS, Cabral HJ, Settecase F, Hess CP, Dillon WP, Glastonbury CM, et al; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Automated MRI measures predict progression to Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2010;31:1364-74.
- Kitamura S, Kiuchi K, Taoka T, Hashimoto K, Ueda S, Yasuno F, et al. Longitudinal white matter changes in Alzheimer's disease: a tractography-based analysis study. *Brain Res.* 2013;1515:12-8.
- Clark CM, Pontecorvo MJ, Beach TG, Bedell BJ, Coleman RE, Doraiswamy PM, et al; AV-45-A16 Study Group. Cerebral PET with florbetapir compared with neuropathology at autopsy for detection of neuritic amyloid- $\beta$  plaques: a prospective cohort study. *Lancet Neurol.* 2012;11:669-78.
- Chien DT, Szardenings AK, Bahri S, Walsh JC, Mu F, Xia C, et al. Early clinical PET imaging results with the novel PHF-tau radioligand [F18]-T808. *J Alzheimers Dis.* 2014;38:171-84.
- Shaffer JL, Petrella JR, Sheldon FC, Chondhury KR, Colhoun HD, Coleman RE, et al. Cognitive decline in subjects at risk for Alzheimer disease by using combined cerebrospinal fluid, MR imaging, and PET biomarkers. *Radiology.* 2013;266:583-91.
- Petersen RC, Aisen P, Boeve BF, Geda YE, Ivnik RJ, Knopman DS, et al. Mild cognitive impairment due to Alzheimer disease in the community. *Ann Neurol.* 2013;74:199-208.
- Perrin RJ, Craig-Schapiro R, Malone JP, Shah AR, Gilmore P, Davis AE, et al. Identification and validation of novel cerebrospinal fluid biomarkers for staging early Alzheimer's disease. *PLoS One.* 2011;6:e16032.
- Thorsell A, Bjerke M, Gobom J, Brunhage E, Vanmechelen E, Andreasen N, et al. Neurogranin in cerebrospinal fluid as a marker of synaptic degeneration in Alzheimer's disease. *Brain Res.* 2010;1362:13-22.
- Armstrong A, Mattsson N, Appelqvist H, Janeford C, Sandin L, Agholme L, et al. Lysosomal network proteins as potential novel CSF biomarkers for Alzheimer's disease. *Neuromolecular Med.* 2014;16:150-60.
- Reiman EM, Langbaum JB, Fleisher AS, Caselli RJ, Chen K, Ayutyanont N, et al. Alzheimer's Prevention Initiative: a plan to accelerate the evaluation of presymptomatic treatments. *J Alzheimers Dis.* 2011;26 Suppl 3:321-9.
- Karran E, Hardy J. Anti-amyloid therapy for Alzheimer's disease--are we on the right road? *N Engl J Med.* 2014;370:377-8.
- Mintun M, Saha K, Fleisher A, Schneider J, Beach T, Bedell B, et al. Flobetapir PET imaging of  $\beta$ -amyloid plaques is highly correlated with histopathological assays at autopsy. *J Nucl Med.* 2010;51:387.
- Jagust WJ, Landau SM, Shaw LM, Trojampwski JQ, Koppe R, Reiman EM, et al. Relationship between biomarkers in aging and dementia. *Neurology.* 2009;73:1193-9.
- Dickerson BC, Wolk DA. MRI cortical thickness biomarkers predicts AD-like CSF and cognitive decline in normal adults. *Neurology.* 2012;78:84-90.
- Fernandez A, Turrero A, Zuluaga P, Gil Gregorio P, Del Pozo F, Maestu F, et al. MEG delta mapping along the healthy aging-Alzheimer's disease continuum: diagnostic implications. *J Alzheimers Dis.* 2013;35:495-507.
- Nishiguchi S, Yamada M, Fukutami N. Differential association of frailty with cognitive decline and sarcopenia in community-dwelling older adults. *J Am Med Dir Assoc.* 2015;16:120-4.
- Halil M, Cemal M, Emin M. Cognitive aspects of frailty: mechanisms behind the link between frailty and cognitive impairment. *J Nutr Health Aging.* 2015;19:276-83.
- Prins N, Scheltens P. White matter hyperintensities, cognitive impairment and dementia: An update. *Nat Rev Neurol.* 2015;11:157-65.