

Enfermedad de Alzheimer



Abordaje clínico y terapéutico



Diego Sarasola, Pablo Bagnati

Diego Sarasola - Pablo Bagnati

Enfermedad de Alzheimer

Abordaje clínico y terapéutico



Editorial Sciens
BUENOS AIRES

Índice

Capítulo 1 - Generalidades sobre las demencias	
Diego Sarasola, Pablo Bagnati	13
Capítulo 2 - Demencia en el consultorio del médico clínico	
Gabriela Cohen	21
Capítulo 3 - Deterioro cognitivo leve	
Ignacio Demey	31
Capítulo 4 - Los síntomas cognitivos de la Enfermedad de la Memoria o Enfermedad de Alzheimer	
Ricardo F. Allegri, Cecilia M Serrano	37
Capítulo 5 - Compromiso cognitivo no mnésico en enfermedad de Alzheimer	
Ramiro Linares	47
Capítulo 6 - Síntomas conductuales en la enfermedad de Alzheimer	
Pablo Bagnati, Diego Sarasola	55
Capítulo 7 - Síntomas funcionales	
Elisa Smyth	65
Capítulo 8 - Enfermedad de Alzheimer: diagnóstico	
Jorge Campos	75
Capítulo 9 - Biomarcadores de enfermedad de Alzheimer	
Patricio Chrem Mendez	85
Capítulo 10 - Diagnóstico diferencial de la enfermedad de Alzheimer	
Ismael Calandri, Juan Pablo García Lombardi	3
Capítulo 11 - Tratamiento farmacológico de los síntomas cognitivos en las demencias	
Ignacio Demey	105
Capítulo 12 - Terapia de intervención cognitiva en pacientes con deterioro cognitivo leve y demencia de tipo Alzheimer	
Galeno Rojas	115

Directores

Pablo Bagnati

Médico especialista jerarquizado en Psiquiatría.

Coordinador del Servicio de Neurología Cognitiva, Neuropsiquiatría y Neuropsicología, Instituto de Investigaciones Neurológicas Fleni, Bs As, Argentina.

Docente Responsable de la Carrera de Neuropsicología Clínica, Universidad de Buenos Aires (UBA).

Profesor Titular de Psiquiatría de la Facultad de Medicina de Mar del Plata UFASTA.

Investigador Principal Instituto Consultants Medicina.

Diego Sarasola

Médico especialista en Psiquiatría y Psicología médica.

Director del Instituto de Neurociencias Alexander Luria.

Miembro del Centro de Memoria y Envejecimiento de Fleni.

Miembro de la *American Psychiatric Association*.

Docente de la carrera de Medicina de la Universidad de La Plata (UNLP).

Autor de publicaciones indexadas en Argentina y en el extranjero.

Autores

Ismael Calandri

Médico Neurólogo.

Médico Neurólogo del Servicio de Neurología Cognitiva, Neuropsicología y Neuropsiquiatría de Fleni.

Jorge Campos

Médico especialista en Neurología.

Subjefe del del Servicio de Neurología Cognitiva, Neuropsiquiatría y Neuropsicología, Instituto de Investigaciones Neurológicas Fleni, Bs. As., Argentina.

Miembro del grupo NC-NC de la Sociedad neurológica Argentina.

Patricio Chrem Mendez

Médico Neurólogo.

Medico Neurólogo del Servicio de Neurología cognitiva, Neuropsicología y Neuropsiquiatría de Fleni.

Gabriela Cohen

Médica especialista en Medicina interna y Geriátría.

Médica del Servicio de Neurología Cognitiva, Neuropsiquiatría y Neuropsicología, Instituto de Investigaciones Neurológicas Fleni, Bs As, Argentina.

Ignacio Demey

Médico especialista en Neurología, Universidad de Buenos Aires (UBA).

Magister en Investigación Clínica Farmacológica, Universidad Abierta Interamericana.

Médico del Servicio de Neurología Cognitiva, Neuropsiquiatría y Neuropsicología, Instituto de Investigaciones Neurológicas Fleni, Bs As, Argentina.

Centro de Neurología Cognitiva, Hospital Británico de Buenos Aires.

Grupo de trabajo de Neurofarmacología, Sociedad Neurológica Argentina.

Secretario del Grupo de trabajo de Neurología del Comportamiento y Neurociencias Cognitivas, Sociedad Neurológica Argentina.

Juan Pablo García Lombardi

Médico Psiquiatra.

Médico Psiquiatra del Servicio de Neurología Cognitiva, Neuropsicología y Neuropsiquiatría de Fleni.

Galeno Rojas

Médico especialista en Neurología.

Especialista en Farmacología clínica, Universidad de Buenos Aires (UBA).

Neurólogo de la Dirección de Evaluación de Medicamentos - ANMAT.

Coordinador de la Unidad de Neurociencias Cognitivas del Sanatorio de la Trinidad Mitre.

Secretario de la Sociedad Neurológica Argentina.

Miembro de *Alzheimer's Association International Society to Advance Alzheimer's Research and Treatment* (ISTAART).

Cecilia M Serrano

Médica especialista en Neurología. UBA, doctora en Psicología con Orientación en Neurociencia Cognitiva Aplicada.

Investigadora Asociada de la Carrera de Investigador Clínico del Ministerio de Salud del Gobierno de la CABA.

Miembro del Comité Central de Ética en Investigación del Ministerio de Salud de CABA.

A Cargo del Área Neurología Cognitiva Cognitiva y Neuropsicología del Hospital Cesar Milstein y del Laboratorio de Memoria y Equilibrio Buenos Aires.

Smyth, Elisa

Lic. Psicología.

Esp. Terapia Cognitiva Conductual.

Psicóloga del Servicio de Neurología Cognitiva, Neuropsiquiatría y Neuropsicología, Instituto de Investigaciones Neurológicas Fleni, Bs As, Argentina.

Prólogo

Observaciones generales y características del libro

Este libro se encuentra orientado, principalmente, al médico clínico y a los neurólogos y psiquiatras no especializados en demencias. Busca clarificar conceptos y proveer información actualizada sobre los últimos avances en los diversos temas referentes a la enfermedad de Alzheimer.

A lo largo de los capítulos, distintos profesionales con amplia experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Alzheimer desarrollarán diferentes aspectos del cuadro, abarcando todos los temas que puedan resultar de interés.

Cómo leer este libro

La estructuración de este libro permite el abordaje de los distintos capítulos de modo individual, de acuerdo con el área de interés.

En el capítulo “Demencias en el consultorio del médico clínico”, la Dra. Cohen, médica clínica especialista en Geriátrica, desarrolla la importancia del papel del médico clínico en el abordaje de esta enfermedad. Hace hincapié en la jerarquía y en el modo de realización de la entrevista clínica inicial, en la identificación de factores potencialmente tratables y reversibles, además de considerar de qué modo realizar el seguimiento, a partir de abordar conceptos sobre los cuidados paliativos.

En el capítulo “Deterioro cognitivo leve”, el Dr. Demey, médico neurólogo, explica este diagnóstico, que ha cobrado notoriedad en la última década, y sus implicancias diagnósticas, terapéuticas y pronósticas.

Existe una gran variedad de patologías que pueden determinar esta entidad y es importante conocer las diferencias entre ellas.

En el capítulo “Fallas de memoria en la enfermedad de Alzheimer”, los Dres. Allegri y Serrano, médicos neurólogos, desarrollan puntualmente las características de las fallas mnésicas que se observan en la enfermedad de Alzheimer. Con ese marco, se desarrollan los modos habituales de progresión de esta enfermedad y las características de sus distintos estadios conforme avanza. Se ha decidido jerarquizar los síntomas de afectación de la memoria con un capítulo completo, debido a que es el modo más frecuente de presentación, aunque es importante aclarar que no es el único síntoma cognitivo presente ni es siempre el modo de inicio de esta enfermedad.

En el capítulo “Síntomas cognitivos no mnésicos”, el Dr. Ramiro Linares, especialista en Neurología, aborda la compleja problemática de los síntomas cognitivos, más allá de las fallas de memoria, en una pormenorizada descripción.

En el capítulo “Síntomas conductuales”, el Dr. Bagnati, especialista en Neuropsiquiatría, aborda la variada gama de síntomas conductuales que puede presentar un paciente con enfermedad de Alzheimer en cualquiera de sus estadios. Dichos síntomas son los que generan más estrés en el paciente y en sus cuidadores, por lo que se explica cómo es que constituye la principal causa de internación. Se indican estrategias de abordaje y algoritmos de evaluación.

En el capítulo “Síntomas funcionales”, la Lic. Elisa Smith, licenciada en Psicología, explica el concepto de actividades de la vida

diaria y de autonomía, describe las diversas actividades afectadas en la enfermedad de Alzheimer y considera el modo de evaluarlas. Brinda al médico clínico una explicación de la repercusión que esta enfermedad genera en los ámbitos sociales, laborales y familiares, con las dificultades que suelen hallarse en temas tales como el manejo del dinero, el abordaje de las nuevas tecnologías o en la organización y suministro de medicamentos. También se aborda un tema grave y conflictivo: qué capacidad para conducir un vehículo tiene un paciente con enfermedad de Alzheimer.

En el capítulo “Diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer”, el Dr. Campos, médico neurólogo, describe el modo y la sistemática diagnóstica de la demencia como síndrome y, en paralelo, aborda el diagnóstico etiológico de la enfermedad. Se describe qué herramientas utilizar y qué estudios debe solicitar el médico clínico para realizar un correcto diagnóstico, y muestra un algoritmo diagnóstico que clarifica qué estudios resultan imprescindibles.

En el capítulo “Enfermedad de Alzheimer. Biomarcadores”. El Dr. Patricio Chrem, médico neurólogo, aborda un tema poco habitual en la práctica clínica y de escaso conocimiento por parte de la mayoría de los médicos. La decisión de incluir este capítulo estuvo en relación con que se considera importante, desde el punto de vista académico e informativo, que el médico clínico tenga el conocimiento de estas herramientas de avanzada, de sus usos y limitaciones. El conocimiento de estos distintos y novedosos

métodos utilizados para el diagnóstico permitirán al clínico familiarizarse con el tema y contextualizar los datos que eventualmente pudiera obtener.

En el capítulo “Diagnósticos diferenciales”, el Dr. Ismael Calandri, médico neurólogo, y el Dr. Juan Pablo García Lombardi, médico psiquiatra, describen, de forma sucinta y clara, otras causas de deterioro cognitivo y la diferenciación entre deterioros reversibles y no reversibles. También se brindan “banderas rojas”, es decir, distintas características (clínicas o epidemiológicas) ante las cuales el médico clínico deberá sospechar que no está frente a una

enfermedad de Alzheimer, sino frente a otra probable causa de deterioro cognitivo.

En el capítulo “Tratamiento farmacológico”, el Dr. Ignacio Demey hace una exhaustiva y actualizada revisión de la evidencia en torno a los llamados fármacos antidemenciales. Enuncia las indicaciones, eventos adversos y también aquellos que no han demostrado evidencia.

Cerrando este libro, en el capítulo titulado “Estimulación cognitiva”, el Dr. Galeno Rojas, médico especialista en Neurología, realiza una amplia y rigurosa revisión de un tema que no debería ser controversial a la luz de los resultados obtenidos. Sin embargo, la estimulación cognitiva permanece subutilizada como herramienta terapéutica.

De esta manera, este libro pretende ser una herramienta de utilidad práctica, lectura amena y fuente de información actualizada.

Dr. Diego Sarasola

Generalidades sobre las demencias

Diego Sarasola, Pablo Bagnati

El envejecimiento poblacional es un fenómeno que genera, como consecuencia de su proceso, un aumento de la demanda en los servicios de salud —tanto públicos como privados— a raíz del incremento de patologías prevalentes en las personas de mayor edad.

Es para considerar que, en los últimos dos siglos, los avances científico-tecnológicos, junto a los cambios culturales, han producido la prolongación de la vida humana como uno de los efectos más importantes.

A modo de ejemplo, la invención de los antibióticos y de las vacunas, las mejoras en las condiciones sociosanitarias —sobre todo, el acceso al agua potable y las cloacas— y los avances en la producción y conservación de los alimentos han contribuido a la mejoría de la expectativa de vida en la población, además de mejorar su calidad. Los datos nacionales e internacionales muestran que el porcentaje de individuos que vive cada vez más años crece exponencialmente, con una aceleración en la velocidad de ese crecimiento en el segmento de la población más envejecida. Esta última característica —la mayor velocidad en el incremento del último segmento etario por sobre el incremento del resto de la población— configura la modificación de la pirámide poblacional actual.

Este dramático cambio que evidencia los progresos de la ciencia y de la técnica, ha producido también, como fenómeno asociado, el aumento de las patologías relacionadas —aunque no de modo exclusivo— con

el envejecimiento.

Sin considerar diferencias geográficas y simplificando una realidad más compleja, la esperanza de vida al nacer ha pasado de ser de 30 años, aproximadamente, en el Imperio romano, hasta más de 70 años, en la actualidad. Este incremento se ha acelerado especialmente a partir del siglo pasado.

La disminución de la tasa de natalidad y el aumento en los años de vida generan el fenómeno conocido como *envejecimiento poblacional*, que se evidencia en los cambios de la pirámide poblacional ya mencionados.

Según los cálculos de las Naciones Unidas, entre 1950 y 2025, la población mundial total se habrá triplicado. Pero, considerando el mismo período, el número de personas mayores de 60 años crecerá seis veces, mientras que el número de personas mayores de 80 años se incrementará diez veces.

Situación en la Argentina

La República Argentina es uno de los países que presenta mayor envejecimiento poblacional de toda América Latina, fenómeno que se hizo evidente desde la década de los setenta. Según los datos del INDEC —tomados del Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas de 2010—, el número de personas mayores de 60 años asciende a 5 725 838, que representa un 14,3 % de la población total. El porcentaje de mayores de 80 años es del 2,4 %.

Según datos de la misma fuente, en Argentina, en 1970, el 7 % de la población era mayor a 65 años, mientras que en el año 2010 lo era el 10,2 %. En el mismo período (1970-2010), el porcentaje total de la población mayor de 65 años se duplicó, pasando de 7 a 10,2 % del total.

La esperanza de vida al nacer (INDEC, Proyecciones de población 2010-2015) es de 76,13 años para toda la población (72,45 años para los varones y de 79,95 para las mujeres).

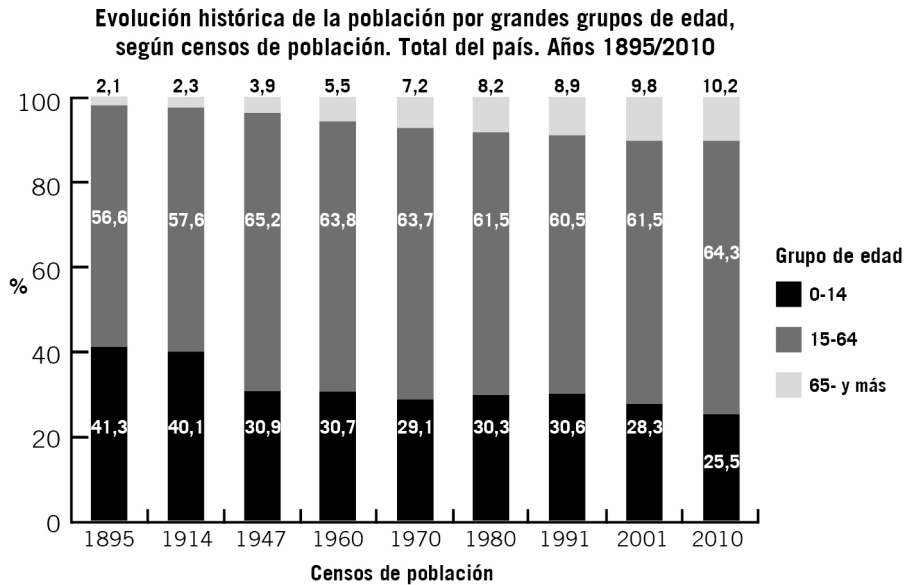
Viendo la modificación de la pirámide poblacional de nuestro país a lo largo de la historia, queda en evidencia el problema del envejecimiento.

En nuestro país, los trabajos sobre prevalencia de demencia son escasos y parciales, en general, debido a las dificultades económicas y poblacionales que genera llevar adelante este tipo de estudios. Actualmen-

te, hay varios proyectos en curso destinados a contar con datos fidedignos. En este momento, los estimados de prevalencia de demencia surgen predominantemente de extrapolar los porcentajes de la bibliografía y cruzarlos con los datos censales locales.

Un estudio piloto realizado en Cañuelas en el 2002 (Arizaga y cols.) encontró deterioro cognitivo en el 23 % de los sujetos mayores de 60 años. Según se desprende de diversos estudios y de los datos del censo, en la Argentina hay aproximadamente entre 480 000 y 500 000 sujetos con demencia. Esta estimación numérica corresponde al cálculo de casos y no a los casos diagnosticados, cuyo número es sensiblemente menor. Esto nos alerta sobre el problema del subdiagnóstico. Fue publicado recientemente que más de un 70 % de las demencias son debidas a enfermedad de Alzheimer (REDECAR, 2011). Este número estimado de alrededor

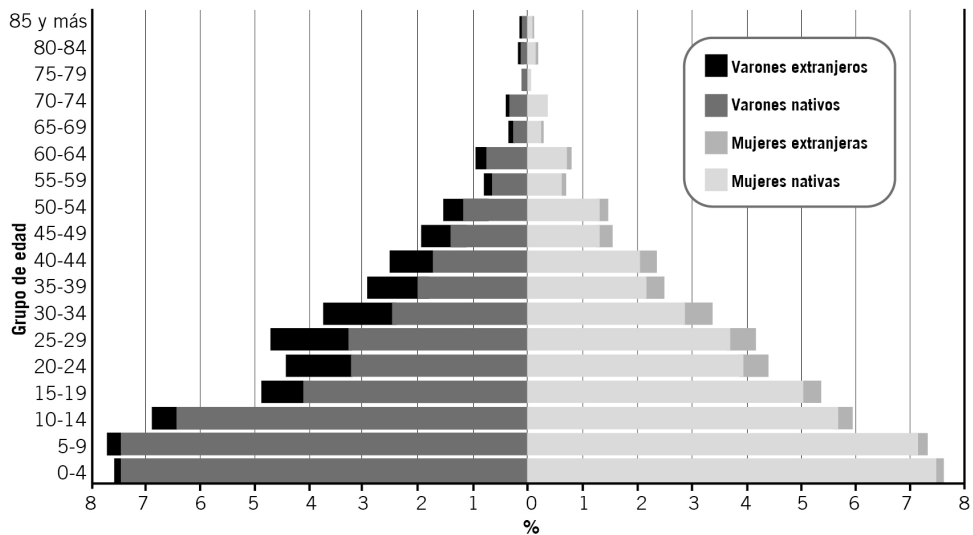
Figura 1



Fuente: INDEC. Censos de población de 1895 a 2010.

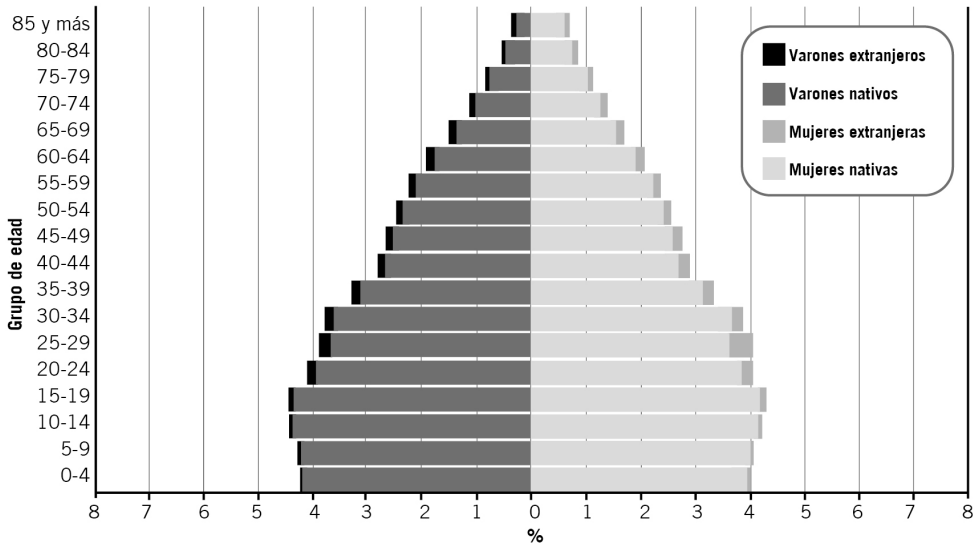
Figura 2

**Estructura de la población por grupo de edad y sexo, según origen.
Total del país. Año 1869**



Fuente: INDEC. Primer Censo de la República Argentina, 1895.

**Estructura de la población por grupo de edad y sexo, según origen.
Total del país. Año 2010**



Fuente: INDEC. Censo nacional de población, Hogares y viviendas, 2010.

de 500 000 se espera que sea duplicado para el 2050. La proyección estimada es de 1,2 millones de casos.

El problema de la demencia en la atención de la salud

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el mundo entero hay unos 47,5 millones de personas que padecen demencia y cada año se registran 7,7 millones de nuevos casos. Probablemente, este número se duplique cada veinte años, llegando a 74,7 millones en 2030 y a 131,5 millones en el año 2050 (OMS, 2019).

Si bien el fenómeno del envejecimiento poblacional afecta a todos los países del mundo, representa un problema mayor en los países de menores ingresos económicos. Actualmente, cerca del 58 % de los pacientes con demencia viven en países en desarrollo y las proyecciones epidemiológicas realizadas pronostican un aumento que llegaría a 68 % para el año 2050. Los países y regiones que muestran un mayor crecimiento en su población anciana son India, China y los países del sur asiático. Es alarmante considerar que se producen aproximadamente 9,9 millones de nuevos casos de demencia en el mundo cada año, lo que implica un caso nuevo cada 3,2 segundos. Se calcula que la población anciana incrementará su proporción en alrededor del 56 % en los países de altos ingresos, mientras que este incremento será de aproximadamente un 185 % en los de ingresos medios y de un 239 % en los países de ingresos bajos. Esta situación plantea un enorme desafío sociosanitario, ya que la demanda de infraestructura y el consiguiente aumento de costos en salud se incrementará de modo exponencial (*Alzheimer's Disease International: World Alzheimer Report*, 2015).

Al realizar el análisis de la atención brindada en los diversos sistemas de salud, se comprobó que son los médicos clínicos generalistas, los médicos de atención primaria y los médicos geriatras quienes reciben el mayor caudal de consultas sobre cuadros que podrían ser síndromes demenciales.

Las demencias son un grupo de enfermedades de enorme impacto, tanto para quienes las padecen como para el entorno familiar y la sociedad en general, por lo que es indispensable la adecuada formación de los médicos y del personal de salud a los efectos de favorecer la detección, el diagnóstico y el tratamiento adecuado.

Lamentablemente, tanto a nivel popular como en algunos grupos de profesionales se ha instalado la idea de que dicho grupo de patologías solo pueden ser diagnosticadas y tratadas por médicos neurólogos o psiquiatras, cuando, por una cuestión de prevalencia, es imposible que estas especialidades se hagan cargo de estos cuadros con exclusividad.

¿De qué hablamos cuando hablamos de demencia?

Definición

La demencia es un síndrome de etiología múltiple, que ocurre por afectación del cerebro. Está caracterizado por el deterioro generalmente progresivo de las funciones cognitivas, más allá de lo que podría considerarse una consecuencia del envejecimiento normal. La expresión *funciones cognitivas* se refiere a la memoria, la atención, el pensamiento, el cálculo, la orientación tiempo-espacial, la comprensión, la capacidad de aprendizaje, el lenguaje, la toma de decisiones y el juicio. Dicho deterioro debe producir impacto negativo en el funcionamiento sociolaboral y suele ir acompañado —y

en ocasiones es precedido— por el deterioro del control emocional, el comportamiento social o la motivación (OMS, 2012), en ausencia de delirium.

El término *síndrome* hace referencia a un conjunto de signos y de síntomas. Esta denominación deja en evidencia lo insuficiente que resulta pensar la demencia en términos exclusivamente de fallas de memoria o desorientación, y afirma también el carácter plurietiológico del cuadro.

Al incluir en la definición la “afectación global de las funciones cognitivas”, se refiere a la necesidad de que se vean afectados más de un dominio cognitivo (por ejemplo: lenguaje, memoria y funciones ejecutivas), lo que marca la diferencia con otras entidades, como los síndromes afásicos o amnésicos, en donde se halla afectado un dominio cognitivo solamente (lenguaje o memoria).

En su misma definición, se asume una afectación cerebral como factor causal de los diversos síntomas que puede presentar el individuo. Cuando se refiere a que es adquirido, hace referencia a que, en algún momento de la vida del paciente, una enfer-

medad o grupo de estas producen la sintomatología. Este concepto de disrupción con respecto a su vida pasada es muy útil a la hora de las entrevistas semiológicas.

La referencia al importante impacto funcional en cuanto a lo social o lo laboral establece una diferencia con el deterioro cognitivo leve. Esto implica conocer y poder comparar el estado actual del individuo con respecto a su funcionamiento previo.

Debe realizarse un diagnóstico diferencial con el delirium (estados confusionales), aunque se debe considerar que el delirium puede producirse en el curso de un síndrome demencial. Para realizar el diagnóstico de delirium en el curso de un síndrome demencial, deben existir datos de deterioro cognitivo previos a este o esperar su resolución.

La Asociación Americana de Psiquiatría ha publicado, en 2013, los nuevos criterios para la demencia en el DSM V. Esta clasificación, entre varios cambios, elimina la denominación *demencia* e incluye la de *trastornos neurocognitivos*, que suple la categoría de “*Delirium*, demencia, trastornos amnésicos y otros trastornos cognitivos”, es-

Trastorno neurocognitivo mayor

- A. Evidencias de un declive cognitivo significativo comparado con el nivel previo de rendimiento en uno o más dominios cognitivos (atención compleja, función ejecutiva, aprendizaje y memoria, lenguaje, habilidad perceptual motora o cognición social) basada en:
- 1. La preocupación en el propio individuo, en un informante que lo conoce o en el clínico porque ha habido un declive significativo en una función cognitiva.
 - 2. Un deterioro sustancial del rendimiento cognitivo, preferentemente documentado por un test neuropsicológico estandarizado o, en su defecto, por otra evaluación clínica cuantitativa.
- B. Los déficits cognitivos interfieren con la autonomía del individuo en las actividades cotidianas (es decir, por lo menos necesita asistencia con las actividades instrumentales complejas de la vida diaria, como pagar facturas o cumplir los tratamientos).
- C. Los déficits cognitivos no ocurren exclusivamente en el contexto de un síndrome confusional.
- D. Los déficits cognitivos no se explican mejor por otro trastorno mental (por ejemplo, el trastorno depresivo mayor o la esquizofrenia).

tablecida en el DSM-IV-TR.

Además, discrimina entre trastorno neurocognitivo mayor (demencia, en la antigua denominación) y trastorno neurocognitivo menor (correspondiente al llamado deterioro cognitivo leve).

Los criterios para el trastorno neurocognitivo mayor son los que se describen a continuación.

Costos de la enfermedad de Alzheimer

Los costos implicados en el cuidado de un paciente con demencia son altos para el sistema de salud. Del mismo modo, un paciente que padece demencia, cualquiera sea su etiología, constituye una considerable carga para sus familiares o cuidadores, quienes ven disminuida su calidad de vida, ya sea por motivos económicos o psicológicos. Se han realizado en numerosos países, incluido en el nuestro, estudios que muestran la relación directa que tienen los costos con la enfermedad de Alzheimer. Dichos costos se incrementan, además, en relación directa con la gravedad de la enfermedad y con la presencia de trastornos de conducta asociados a esta, tal cual se ha demostrado en un estudio realizado por Allegri y cols. en Buenos Aires. En este estudio, los costos anuales calculados (directos e indirectos) se incrementaban desde aproximadamente US\$ 3420, en los casos leves, a US\$ 9657 en los casos graves. Además, el costo directo total se incrementaba con la institucionalización (US\$ 14 447 anuales). La mayoría de estos costos directos eran asumidos por la familia, con el consiguiente impacto económico de esta enfermedad. A nivel mundial, las cifras son abrumadoras, ya que superan los US\$ 800 000 millones si se incluye en los cálculos a los cuidadores informales.

Los costos citados, el incremento de casos

y el aumento del número proyectado de las personas en riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer en el mundo (pero principalmente en los países emergentes) determinan un problema sanitario mayúsculo. Como se ha mencionado, debido a que estos costos se incrementan conforme el estadio de la enfermedad avanza, toda intervención que permita disminuir la prevalencia o retrasar la progresión de la enfermedad redundaría en un ahorro significativo de recursos.

En nuestro país, una porción importante del gasto en salud lo representan los medicamentos, particularmente aquellos llamados antidecencias, específicos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. La presencia de comorbilidades y síntomas conductuales, la institucionalización y la polifarmacia incrementan aún más el costo. El mismo fenómeno se percibe ante la presencia de la sobrecarga del cuidador. La institucionalización puede, en algunos casos, representar más del 50 % del costo total del cuidado de un paciente.

Es de considerarse que, muchas veces, los ingresos familiares de un paciente con demencia se ubican por debajo de la línea de pobreza. Esto destaca aún más la importancia de la sobrecarga familiar no solo en aspectos psicosociales, sino también en aspectos económicos, cruciales a la hora de tener que tomar decisiones.

Con todo el cuadro descripto anteriormente, se vuelve crucial un análisis racional que permita una modificación de la distribución de recursos sanitarios en pacientes con demencias. En breve, deberemos enfrentar los cambios demográficos mencionados y será necesario tomar medidas para realizar adaptaciones al sistema sanitario, teniendo en cuenta que esta patología tiene un elevado costo y que es probable que el presupuesto asignado en la actualidad no sea suficiente.

Un poco de historia

A lo largo de la historia se han usado indistintamente una serie de términos para referirse a la demencia. Palabras como *senilidad*, *envejecimiento precoz*, *arteriosclerosis*, *envejecimiento prematuro* o *alzheimer* han sido utilizadas indistintamente para referirse al padecimiento de un síndrome demencial. Dicha variedad terminológica implica una gran confusión, ya que refiere indistintamente a cuestiones sindrómicas y a cuestiones etiológicas. Esta falta de claridad ha llevado a que se dificulte el adecuado diagnóstico etiológico y, por consiguiente, la elección del tratamiento más adecuado.

El vocablo *demencia* deriva del latín *de* (partícula privativa) y *mens* (inteligencia); sin embargo, en su uso originario, en el Imperio romano, fue sinónimo de locura o delirio. Si bien existen antecedentes, no es hasta el siglo XIX que se consolida el término con un sentido más acorde al concepto actual.

A principios del siglo XX, aparece la clásica descripción de Alois Alzheimer, que aún hoy tiene una importante vigencia clínica. Antes, Emil Kraepelin ya había realizado una diferenciación entre demencia senil y demencia arteriosclerótica, comenzando el camino de la investigación etiopatogénica.

Hoy, nos referimos al concepto de demencia como síndrome y, separadamente, a las causas que pueden producirla (enfermedad de Alzheimer, enfermedad cerebrovascular, post-ACV, enfermedades autoinmunes, post-TEC, entre otras).

¿Por qué es importante este libro para el médico clínico?

Si bien en la actualidad asistimos a una verdadera explosión de información sobre

neurociencias, esto no se traduce en un cabal conocimiento de las demencias ni de su prevención, diagnóstico o tratamiento.

La *Alzheimer's Disease International* (ADI) advierte sobre algunas de las consecuencias de esta falta de concientización con respecto a las demencias:

a. La primera de estas consecuencias es la tendencia a considerar las demencias como una parte normal del envejecimiento, algo así como una consecuencia lógica, tanto como nacer o morir. Si bien son innumerables los estudios de clínicos, bioquímicos, genéticos y epidemiológicos que muestran lo incorrecto de este razonamiento, muchas veces este error termina imponiéndose, lo que lleva a que los pacientes no puedan acceder a la ayuda necesaria, por lo que se favorece la estigmatización, el error en la interpretación de los síntomas y, por lo tanto, los tratamientos inadecuados o, directamente, la falta de acceso a este.

b. Otra consecuencia se observa en que la persona afectada, o su familia, demoran la consulta en los servicios especializados o concurren a profesionales con escasa formación, lo que produce demoras en el diagnóstico y eventual tratamiento.

c. Esta falta de concientización lleva a que los familiares accedan a poca información y apoyo para la difícil tarea de cuidar a estos pacientes o a no comprender la naturaleza de sus síntomas, lo que deriva en un mayor porcentaje de patologías relacionadas con el estrés en estos miembros de la familia. Por ejemplo, muchas veces, la familia considera como esperable ciertas fallas de memoria en estas patologías, pero no sucede así con los trastornos de conducta, lo que favorece la incompreensión, el estigma y la culpa.

Demencia en el consultorio del médico clínico

Gabriela Cohen

Puntos clave (*key points*)

- La atención médica de los adultos mayores con deterioro cognitivo o demencia recae en los médicos de atención primaria, médicos de familia y médicos clínicos.
- Son cruciales la evaluación diagnóstica inicial, el seguimiento evolutivo y los cuidados al final de la vida del paciente con demencia.
- La evaluación de la caída del nivel funcional previo y del deterioro cognitivo, la realización de una evaluación integral que incluya otras enfermedades concomitantes y la historia familiar de demencias, y la revisión de la medicación constituyen pilares en el tratamiento.
- Es importante excluir dos síndromes geriátricos que pueden simular una demencia: el delirium y la depresión.
- En los cuidados paliativos, el objetivo es mejorar los síntomas que el paciente tenga, ya sea dolor, ansiedad, excitación o disnea. Idealmente, hay que evitar internaciones innecesarias. Lo más recomendable es dar cuidados domiciliarios.

Introducción

Las demencias son enfermedades crónicas que se relacionan directamente con el envejecimiento. El fenómeno de envejecimiento poblacional a nivel mundial producirá que la prevalencia de estas enfermedades en los próximos treinta años se duplique o triplique. Según la OMS, este proceso va a afectar en mayor medida a los países en vías de desarrollo, con el subsiguiente aumento de la prevalencia de demencia en estas poblaciones. La atención médica de estos adultos mayores, con la complejidad de las enfermedades asociadas, recaerá en los médicos de atención primaria, médicos de familia y médicos clínicos. Los especialistas

en demencia solo tendrán capacidad para atender aquellos casos de difícil manejo y diagnóstico, por lo que la formación de médicos generalistas en estos temas relacionados con el envejecimiento es fundamental.

Tanto el impacto económico como social de estas enfermedades recae, en primera instancia, en las familias, quienes sufren el mayor perjuicio emocional y económico. Es responsabilidad de los agentes de salud cuidar a las familias de los pacientes, estar atentos al desarrollo de trastornos psiquiátricos (como la depresión, que es muy frecuente entre los familiares cuidadores), anticiparse a los problemas conductuales y evitar complicaciones.

La intención de este capítulo es dar al

médico generalista las herramientas para un correcto manejo de estos pacientes.

El capítulo se dividirá en tres grandes secciones: manejo de la entrevista diagnóstica inicial, seguimiento clínico longitudinal para pacientes con demencia y cuidados al final de la vida en pacientes con dicha patología.

La entrevista inicial

El objetivo de la primera entrevista, cuando un paciente consulta por un trastorno de memoria, es obtener la historia de este síntoma lo más detallada posible. Las demencias, como la producida por la enfermedad de Alzheimer u otras causas, son enfermedades crónicas de lenta progresión. Los pacientes o sus familiares suelen consultar cuando estos síntomas tienen al menos uno o dos años de evolución. Esta demora varía ampliamente según el nivel cultural de los pacientes. En las clínicas especializadas de las grandes ciudades, se suele consultar con síntomas incipientes y, en áreas rurales o pequeñas ciudades, la consulta se realiza en estadios más avanzados.

En esta parte de la entrevista inicial, la primera pregunta que se debe contestar es si la queja cognitiva responde a una enfermedad real o si es una parte normal del envejecimiento. La pista que nos alerta so-

bre la presencia de enfermedades reales es el compromiso del funcionamiento real de paciente. En general, en las fallas de memoria asociadas al envejecimiento normal, no están afectadas las actividades básicas de la vida diaria (las actividades de autocuidado más elementales y necesarias, que se realizan en forma cotidiana) que hacen referencia al cuidado personal (aseo, etc.) y a la movilidad dentro del hogar. Las actividades instrumentales de la vida diaria son más complejas, indispensables para poder vivir en forma independiente, e incluyen tanto tareas domésticas como la movilidad fuera del hogar. Con el envejecimiento normal, hay cierta declinación en algunas áreas cognitivas, tales como olvidarse los nombres propios, la disminución de la atención sostenida y la fluencia verbal, pero sin afectación del funcionamiento ni de la autonomía.

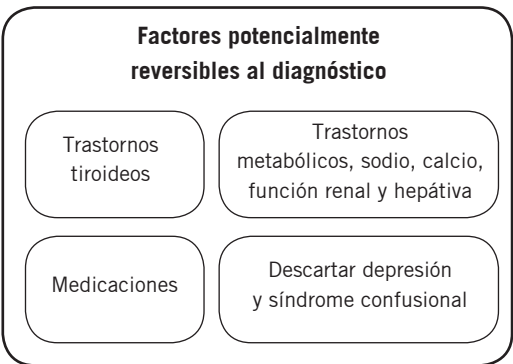
Lista de las actividades instrumentales de la vida diaria:

- capacidad para usar el teléfono;
- realizar las compras;
- preparar la comida;
- realizar tareas domésticas;
- lavar la ropa;
- usar medio de transporte (capacidad para tomar un colectivo, pedir un taxi, etc.);
- tomar los remedios;
- pagar las cuentas.

Lista de actividades básicas de la vida diaria:

- alimentación;
- aseo;
- uso del baño;
- control de esfínteres;
- movilizarse en el domicilio;
- vestirse.

Existen varias escalas de funcionalidad que se aplican a pacientes con deterioro



cognitivo. Entre ellas, se destacan el E-Cog, el FAQ y la escala de DAD (ver referencias). Todas son útiles; lo importante es familiarizarse con una de ellas y aplicarla en forma periódica para ver la evolución funcional en el tiempo.

En el paciente que consulta con estos síntomas cognitivos debe realizarse una prueba de rastreo de deterioro cognitivo, también llamada prueba de *screening*. De estas, la más utilizada es la prueba de MMSE (*Mini Mental State Examination*), de Folstein. Puede agregarse a esta la prueba del reloj para mejorar la captura de funciones ejecutivas. Otras pruebas utilizadas son el MOCA y el ACE (*Addenbrooke's Cognitive Examination*). Si el resultado de las pruebas tomadas es menor al esperado como normal para su edad, sexo y nivel educativo, se puede pensar que hay un problema real y se debe solicitar una evaluación neuropsicológica completa, realizada por un neuropsicólogo.

Es importante realizar una evaluación integral que incluya la posibilidad de la existencia de otras enfermedades concomitantes, la historia familiar de demencias y de otras patologías (neurológicas o vasculares), y el chequeo de toda la medicación que recibe el paciente (especialmente las que tienen poder anticolinérgico). En esta entrevista, siempre debe excluirse la presencia de dos

síndromes geriátricos que pueden simular una demencia. El primero es descartar un síndrome confusional o delirium. Este cuadro es una situación aguda de fluctuación de la atención y del estado de conciencia que es reversible, tratable y que suele constituir una emergencia médica. La otra situación para descartar es la presencia de un cuadro depresivo, que puede empeorar los síntomas cognitivos previos u originarlos por sí mismo.

Estudios solicitados: son pruebas para descartar causas secundarias o reversibles y tratables de deterioro cognitivo. En sangre, se solicita hemograma, hepatograma, ionograma, función renal, eritrosedimentación, función tiroidea, vitamina B12 y ácido fólico con homocisteína, calcemia, fosfatemia, glucemia y VDRL, para descartar sífilis. En casos seleccionados, se pide también serología para VIH. El dosaje de vitamina D está cuestionado actualmente, por lo que algunas asociaciones lo recomiendan de rutina y otras, directamente, recomiendan suplementar a todos los adultos mayores.

Además de los análisis de sangre, debe solicitarse una imagen del cerebro. De primera elección, debe pedirse una RMN (Resonancia Magnética Nuclear) para ver claramente las regiones de sustancia blanca.

Medicaciones potencialmente inapropiadas en deterioro cognitivo

- Anticolinérgicos
 - Antodepresivos tricíclicos.
 - Antiespasmódicos gastrointestinales y urinarios.
 - Anti H1 y Anti H2.
 - Anestésicos.
 - Antipsicóticos de bajo poder: thioridazina/clorpromazina.
- Algunas benzodiazepinas.
- Relajantes musculares.
- Opioides: dextropropoxifeno y meperidina.
- AINE: indometacina, ketorolac.

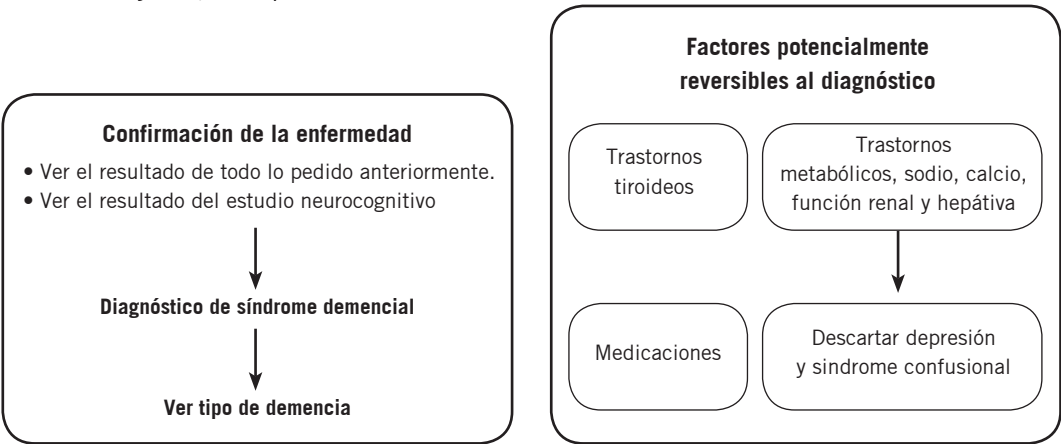
Conviene pedir, también, cortes coronales, a los efectos de evaluar la integridad de ambos hipocampos. En caso de contraindicación, se pide una TAC (Tomografía Actual Computada) de cerebro.

Medicaciones: debe realizarse una revisión sistemática de todas las medicaciones que utiliza el paciente, tanto prescriptas como de venta libre. Hay muchos fármacos que tienen efectos adversos en cuanto a la cognición y, en caso de que el paciente las esté recibiendo, es aconsejable retirarlas progresivamente y retrasar la evaluación cognitiva. Resulta de ayuda utilizar los criterios de Beers, una lista de medicaciones publicada y actualizada periódicamente por la Asociación Americana de Geriatria. Básicamente, consiste en la descripción de medicaciones que son potencialmente inapropiadas y que se aconseja no utilizar en adultos mayores por causas de índole farmacocinética, farmacodinámicas y por falta de eficacia o de seguridad. Son medicamentos en los cuales el balance entre riesgos y beneficios es desfavorable, aunque en algunos pacientes puedan ser apropiados. Los criterios de Beers están formados por una serie de listas: la primera lista está conformada por aquellos medicamentos desaconsejados en todos los adultos mayores, independientemente del

diagnóstico clínico. En este grupo, están, por ejemplo, los relajantes musculares —por su efecto de sedación central—, medicaciones con efectos anticolinérgicos marcados, como los antihistamínicos sedativos, entre otros. En otra lista, aparecen medicaciones que se desaconsejan si el paciente tiene cierta condición previa. Por ejemplo, en pacientes con deterioro cognitivo se desaconseja el uso de medicaciones del grupo de las benzodiacepinas, por su efecto deletéreo sobre la cognición.

En las demencias, particularmente en la producida por la enfermedad de Alzheimer, existe una disminución de la actividad colinérgica cerebral, que contribuye con la declinación cognitiva. Por lo tanto, todas las medicaciones que tienen efecto anticolinérgico pueden, potencialmente, empeorar la cognición aún más en estos pacientes. Muchos fármacos de distintos grupos tienen este efecto, por lo que es útil repasar todas las medicaciones que toma el paciente, una por una, y preguntarse si aparecen medicaciones potencialmente inapropiadas, si son necesarias y si pueden ser remplazadas por opciones más seguras o eficaces.

Luego de revisada la medicación, de haber realizado los cambios sugeridos, de excluir



trastornos de ánimo significativos y el síndrome confusional, se solicitan los estudios antes mencionados y se cita al paciente para una próxima visita.

Seguimiento clínico en el paciente con diagnóstico de deterioro cognitivo

Estos pacientes son seguidos, generalmente, por los médicos clínicos, con interconsulta a especialistas en casos de difícil manejo.

Cuidados preventivos en todos los adultos mayores:

- Control de peso y altura.
- Examen de audición.
- Examen de visión.
- Vacunación:
 - vacuna antigripal anual.
 - vacuna antineumonía cada cinco años: una vez en la vida en mayores de 65 años, si es antes de los 65 años, revacunar en cinco años.
- Rastreo de osteoporosis.
- Rastreo de depresión.
- Rastreo de caídas: son muy frecuentes en adultos mayores y contribuyen a la morbilidad y mortalidad de estos pacientes. Siempre hay que interrogar sobre caídas.
- Nutrición: dieta rica en lácteos, equivalente a un litro de leche por día y, salvo excepciones, se recomienda una dieta normosódica (sin excesos). Dieta alta en potasio, frutas y vegetales, baja en grasas (proteínas animales).

- Hidratación: en general, se recomienda beber dos litros de líquido al día. Hay que prestar atención a la hiponatremia y a la hipernatremia, ya que los ancianos tienen menor capacidad de tener sed y están en riesgo aumentado de deshidratarse.

Cuidados específicos en pacientes con deterioro cognitivo

Las complicaciones de esta enfermedad se relacionan claramente con el estadio cognitivo. Es útil, en el seguimiento de pacientes con síndromes demenciales, aplicar escalas de funcionalidad y escalas cognitivas. Las más utilizadas son la escala de CDR y la de GDS de Reisberg, que ayudan a ver la evolución de la enfermedad y evaluar la necesidad de recibir cuidados de otra persona.

En etapas iniciales, suelen ser frecuentes los trastornos anímicos; de hecho, la depresión al momento del diagnóstico, en algunas series, llega al 50 %. De ser así, se recomienda utilizar antidepresivos (evitando los tricíclicos por su efecto anticolinérgico). Los inhibidores de la recaptación de serotonina son drogas muy seguras y eficaces en la tercera edad. Se debe prestar atención al desarrollo de hiponatremia. Asimismo, los trastornos del sueño son frecuentes y se puede utilizar trazodona, dependiendo del tipo de insomnio, o aprovechar el efecto sedativo de algunos inhibidores de recaptación de serotonina. Antes de indicar cualquier tipo de medicación para los trastornos del sueño, debe evaluarse la concomitancia de patologías respiratorias, como apneas del sueño y, posteriormente, intentar con las medidas higiénico-dietéticas, como la actividad física, la restricción de siestas, etc.

En el paciente con enfermedad de Alzheimer, en etapas leves, son frecuentes las caídas. En caso de existir este antecedente, se

recomienda hacer una evaluación completa para este problema. En etapas más avanzadas, hay que estar atento al desarrollo de incontinencia, a la aparición de trastornos de conducta, de ansiedad y caídas. En etapas finales, son frecuentes la desnutrición, los trastornos deglutorios, de la movilidad y las escaras por decúbito.

Control de factores de riesgo vascular en pacientes con cuadros mixtos y con enfermedad de Alzheimer

Existe amplia evidencia de que la falta de control de los factores de riesgo vasculares, como la hipertensión arterial, la diabetes, el tabaquismo y la dislipemia, se relacionan con la mayor progresión de la enfermedad cognitiva.

Con respecto a la presión arterial, hay que encontrar un equilibrio entre el control de presión arterial y el evitamiento de la hipotensión ortostática, que conlleva riesgo de caídas e hipotensión. En general, los diuréticos no son tratamiento de primera línea en estos pacientes frágiles, debido al riesgo de deshidratación, hipotensión ortostática e hponatremia. Se suelen utilizar drogas más seguras de otra clase.

Con respecto a la diabetes, se busca evitar la diabetes descompensada en pacientes ancianos frágiles sin que ocurran episodios de hipoglucemia. Se toleran niveles de hemoglobina glicosilada algo más altos que los recomendados en un adulto joven, porque se sabe que, en pacientes frágiles, la mayor comorbilidad, caídas y mortalidad se asocian a hipoglucemia.

Paciente con demencia y pérdida de peso

En esta población, cuando se pierde peso, se suele perder más porcentaje de masa

muscular que de grasa, con la consiguiente debilidad muscular y pérdida de funcionalidad. Es útil controlar el peso siempre y, salvo casos de pacientes que estén en un plan de dieta supervisado, la pérdida de peso es una señal de alerta para el médico clínico. Cuando un paciente se presenta con pérdida de peso en casos de demencia leve, se suele asociar esto con una alteración de las actividades instrumentales y señala que ese paciente progresó en su deterioro cognitivo y necesita mayor asistencia. Por otro lado, en casos de demencia avanzada, suele significar el inicio de los trastornos deglutorios con apraxia bucofacial y con dificultad y lentitud para preparar el bolo alimenticio. Si es necesario, debe evaluarse la posibilidad de realizar un estudio de deglución.

Progresión del cuadro según el diagnóstico

En esta etapa, también participa en forma activa el médico de cabecera. La evolución de la enfermedad depende en parte del tipo de demencia. La enfermedad de Alzheimer tiene un curso lentamente progresivo, con un promedio de sobrevida desde el diagnóstico que oscila entre los cinco a diez años, pero la evolución es altamente variable según la persona. Por razones no bien dilucidadas aún, algunos pacientes progresan más rápido y otros más lento. Hay muchos estudios de seguimiento que muestran de forma detallada cómo progresa esta enfermedad.

En general, se considera como ritmo esperable de deterioro la pérdida de 3 puntos del Minimental en un año. Progresiones más rápidas hacen pensar en alguna complicación clínica o nos hacen reconsiderar otros diagnósticos alternativos a la enfermedad de Alzheimer. Con respecto a la evolución de la demencia frontotemporal, se sabe que

la variante conductual tiene mayor deterioro funcional en etapas más tempranas y que los pacientes necesitan mayor ayuda de las familias. Dentro del grupo de las afasias primarias, por el contrario, los pacientes —a pesar de tener el lenguaje afectado— suelen tener sobrevida más larga y ser más independientes hasta etapas más tardías.

El curso de las demencias de causa cerebrovascular es fluctuante y depende, en parte, del control de los factores de riesgo y de la presencia de nuevos eventos.

Cuidados al final de la vida en pacientes con demencia

Las demencias son enfermedades de larga evolución, con una última etapa en donde los cuidados médicos se intensifican y el seguimiento del médico clínico es fundamental. Las principales causas de mortalidad son las infecciones pulmonares y urinarias. La medicina moderna tiende a que, en la medida de lo posible, el paciente pueda pasar esta etapa en su casa. Las indicaciones más frecuentes para institucionalizar a pacientes con demencia son los trastornos conductuales serios, la falta de sueño nocturna con deambulación, y la incontinencia urinaria. También la falta de estructura familiar es causa frecuente de internación.

En el estadio final, que corresponde a un estadio 7 de GDS, el 50 % de los pacientes desarrollan trastornos alimentarios y, por tal, estos trastornos son considerados parte evolutiva de la enfermedad. Las dificultades de alimentación pueden ser por apraxia bucofacial, en donde el paciente pierde la capacidad de formar el bolo alimenticio, y también por aspiración traqueal. El estudio CASCADE mostró que el 85 % de los pacientes con demencia desarrollaron trastornos de alimentación, y que, cuando lo

desarrollan, la mortalidad a seis meses fue del 50 %, ya fuera por aumento del riesgo de neumonía como también por pérdida de peso, sarcopenia, aumento del riesgo de infecciones, entre otras, y por la evolución de la demencia.

La alimentación enteral es una indicación médica y, como tal, tiene que ser discutida con la familia, evaluando las ventajas y las desventajas. Gran parte de los pacientes con demencia que son internados en el último año de su vida en un hospital de agudos se van de alta con una sonda nasogástrica o con una gastrostomía. En un alto número de casos, la discusión sobre la alimentación no se realiza y se inicia de forma automática, sin tener en cuenta los deseos de la familia. En esta etapa, en la que el paciente tiene una enfermedad final, tiene muy poca capacidad de hablar —limitado, en general, a palabras aisladas—, suelen tener problemas graves de motilidad y suelen estar limitados a la cama o a la silla de ruedas. Son pacientes que dependen totalmente del cuidado de la familia y también de las decisiones de esta sobre su cuidado.

Más allá de los usos y costumbres clínicos, la Asociación Americana de Geriátría emitió recomendaciones recientes muy claras al respecto en una serie de guías en las cuales se desaconseja la alimentación enteral al final de la vida en pacientes con demencia. Se debe intentar alimentar al paciente con cuchara en la boca, entendiendo que se halla en una etapa final del curso de la enfermedad. La alimentación con cuchara conlleva el mismo riesgo de mortalidad, dependencia funcional y de neumonía que la alimentación enteral. Por otro lado, la alimentación enteral aumenta el uso de medios físicos para sujetar al paciente y las internaciones están relacionadas al recambio de sonda y a las úlceras por decúbito. La

alimentación enteral no disminuye el riesgo de neumonías, ya que los pacientes en esta etapa se pueden aspirar su propia saliva y ningún estudio ha demostrado que prolongara la vida.

El médico de seguimiento tiene un papel activo en la discusión de estos temas previamente, a medida que el paciente va empeorando. Se recomienda discutir en varias sesiones y, en lo posible, fomentar que la familia tenga una posición clara con respecto al accionar en una emergencia, hasta dónde ser agresivo con internaciones y hasta qué grado de complejidad desea la familia que se llegue.

La mortalidad de las demencias en etapa final es mayor que la del cáncer metastásico y estos pacientes, idealmente, deberían recibir cuidados paliativos, como reciben los pacientes oncológicos. El papel del médico es todavía más importante en esta etapa. El objetivo es mejorar los síntomas que el paciente tenga, ya sea dolor, ansiedad, excitación o disnea. Idealmente, hay que evitar internaciones innecesarias y lo más reco-

mendable es dar cuidados domiciliarios. En algunos países, incluso, se discute el papel de los antibióticos para las neumonías en etapas finales.

En Argentina, no está tan discutido este tema y lo habitual es dar tratamiento antibiótico e hidratación endovenosa en el primer episodio de neumonía. Idealmente, hay que evitar las transiciones de lugar, las múltiples internaciones que no ayudan ni al paciente ni a la familia. Se puede solicitar un equipo de cuidados paliativos para que ayuden al médico clínico en esta etapa en forma interdisciplinaria si la situación lo requiere. En caso de que los pacientes estén en su domicilio, se recomienda realizar visitas en forma frecuente e indicar kinesiología para evitar posturas distónicas y contracturas hasta la etapa final. La premisa debe ser intentar solucionar, en caso de que exista esta posibilidad, los síntomas en el domicilio sin internaciones, acompañando esto con indicación de cama ortopédica y colchón de aire presurizado para evitar escaras, y con uso de oxígeno domiciliario a demanda.

Bibliografía

- American Geriatrics Society. Geriatrics Review Syllabus, IX edition. 2015.
- Ahornheim J et al. Cases in Geriatric Medicine. 2005.
- Kane R, Oulsnader J, Abruzzo I RB. Essentials of Clinical Geriatrics. Ohio: McGraw Hill; 2013.
- De Vriendt P, Goris E, Cornelis E, Bautmans I, Petrovic M, Mets T. The advanced activities of daily living: A tool allowing the evaluation of subtle functional decline in mild cognitive impairment. J Nutr Heal Aging. 2013; 17(1): 64-71.
- Farias ST, Mungas D, Reed BR, et al. The measurement of everyday cognition (ECog): scale development and psychometric properties. Neuropsychology. 2008; 22(4): 531-544.
- Satizabal CL, Beiser AS, Chouraki V, Chêne G, Dufouil C, Seshadri S. Incidence of dementia over three

decades in the Framingham heart study. *N Engl J Med.* 2016; 374: 523-532.

- Gustafson D, Kristoffer Berik J et al. 37 years of Body mass index and dementia: observations from the prospective population study of women in Gothenburg, Sweden. *J Alzheimer's Dis.* 2012; 28: 163.
- Mitchell SL, Teno JM, Kiely DK, et al. The clinical course of advanced dementia. *N Engl J Med.* 2009; 361(16): 1529-1538.
- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011; 7(3): 263-269.
- Campanelli CM, Fick DM, Semla T, Beizer J. Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults: The American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria. *J Am Geriatr Soc.* 2012; 60(4): 616-631.

Deterioro cognitivo leve

Ignacio Demey

Puntos clave (*key points*)

- El deterioro cognitivo leve (DCL) representa un estadio intermedio entre el envejecimiento normal y la demencia. Su importancia radica en que representa un factor de riesgo significativo para la evolución hacia una demencia.
- EL DCL tiene diferentes subtipos clínicos y distintas etiologías, que es necesario reconocer para poder arribar a un diagnóstico certero.
- El DCL ocurre en el 12 al 18 % de la población de mayores de 60 años. Los pacientes con este síndrome evolucionan a demencia a razón de 8 a un 15 % por año. Por esto, el DCL es un síndrome que genera un riesgo establecido para evolucionar a demencia por diferentes etiologías.
- Se debe recabar antecedentes personales y familiares, y el tratamiento farmacológico que está recibiendo. Siempre es importante contar con la colaboración de un familiar o allegado. Además, de la evaluación neurocognitiva, se debe realizar neuroimágenes y laboratorio general.
- El diagnóstico clínico y etiológico del síndrome de DCL tiene relevancia, ya que implica que el paciente tiene mayor riesgo de evolucionar a una demencia en los siguientes años y posibilita organizar el acompañamiento al individuo y a la familia, y la toma de medidas de prevención y de tratamiento, según la causa.

Introducción

Nos encontramos ante un mundo cuya población está envejeciendo. Este hecho se encuentra fundamentalmente relacionado al mejor control de los factores de riesgo vascular y a una mejoría en las condiciones sociosanitarias en muchos de los países de nuestro planeta. Debido a que el principal factor de riesgo para presentar deterioro cognitivo y demencia es la edad, el mayor promedio etario a nivel mundial se asocia directamente con un aumento en la preva-

lencia de estas patologías. Esta situación se verá agravada en los próximos años, especialmente en los países en desarrollo, como la Argentina, donde el crecimiento de la prevalencia de estas entidades será mayor que el que ocurrirá en países ya desarrollados. Debido a las consecuencias devastadoras que tienen estas enfermedades a nivel personal y familiar, y a sus elevados costos a nivel social y sanitario, esta situación implica la necesidad de contar con pautas de diagnóstico y tratamiento actualizadas para la optimización de su manejo.

La demencia se define como un síndrome que incluye el compromiso objetivo en alguna función cognitiva (que puede ser la memoria, la atención, el lenguaje, la visuo-construcción, las funciones ejecutivas o la resolución de problemas, entre otras). Estas dificultades deben tener repercusión en la capacidad de funcionamiento autónomo del paciente, limitándolo funcionalmente e implicando un descenso con respecto a su nivel previo de funcionamiento.

El síndrome definido como deterioro cognitivo leve (DCL) representa un estadio intermedio entre el envejecimiento normal y la demencia. Su importancia radica en que representa un factor de riesgo significativo para evolucionar a una demencia. EL DCL tiene diferentes subtipos clínicos y distintas etiologías, que es necesario poder reconocer para poder así arribar a un diagnóstico certero. En este capítulo, se definirá el síndrome DCL, se explicitarán sus subtipos clínicos y patológicos, se mencionarán sus características principales y se darán pautas generales para su correcto manejo.

El síndrome de deterioro cognitivo leve: criterios y subtipos

Originalmente, los criterios de DCL fueron definidos por Ronald Petersen en función de

la afectación exclusiva de la memoria episódica, es decir, el sistema de memoria que se ocupa del recuerdo de los hechos en un contexto y en una determinada situación. En la actualidad, se incluye en sus criterios clínicos el compromiso de diferentes tipos de funciones cognitivas, no únicamente de la memoria, hecho de relevancia para poder diferenciar los distintos subtipos clínicos (tabla 1).

De este modo, existen diferentes subtipos de deterioro cognitivo leve con respecto a las funciones cognitivas comprometidas. La variante amnésica, es decir, la que tiene compromiso en la memoria episódica verbal, es la más frecuente. En relación con esto, si existe afectación de la memoria episódica, se hablará de DCL amnésico y, en cambio, si la memoria episódica está respetada, se hará referencia a DCL no amnésico. Por otro lado, si existe una única función cognitiva afectada, se hablará de DCL único dominio y, si se encuentran comprometidas también otras capacidades cognitivas, se hará referencia entonces a DCL múltiple dominio. A manera de ejemplo, si un paciente presenta quejas de memoria reciente y anomias, es funcionalmente independiente, en la evaluación neurocognitiva se evidencian trastornos en memoria episódica verbal y en el test de denominación de Boston, se hablará de que el paciente presenta un DCL amnésico múltiple dominio (DCL am).

Con base en diferentes estudios internacionales, se ha establecido que el DCL es muy frecuente, ya que ocurre aproximadamente en 12 al 18 % de la población de mayores de 60 años. Los pacientes con este síndrome evolucionan a demencia a razón de un 8 a un 15 % por año. Esto significa, entonces, que el DCL es un síndrome que genera un riesgo establecido para evolucionar a demencia por diferentes etiologías. En

Tabla 1

Deterioro cognitivo leve: criterios clínicos

- Quejas cognitivas, preferentemente, corroboradas por un informante.
- Trastornos cognitivos objetivos, evaluados mediante una evaluación neuropsicológica.
- Función cognitiva general normal.
- Actividades de la vida diaria no afectadas.
- No cumple con criterios para demencia.

relación con esto, es importante destacar que el concepto de DCL surgió, principalmente, debido a la necesidad de definir una entidad intermedia, de diagnóstico más precoz, para poder realizar ensayos clínicos y, consecuentemente, arribar a la instauración de tratamientos en estadios más tempranos, antes de que el paciente presente un cuadro establecido de demencia.

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la causa más frecuente de demencia en pacientes mayores de 65 años. Los subtipos clínicos de DCL que han sido asociados más frecuentemente con el desarrollo de una demencia por EA son el DCL de tipo amnésico único dominio (DCLau) y el DCL de tipo amnésico múltiples dominios (DCLam). Los pacientes con DCLau presentan una tasa anual de conversión a demencia por EA de 10 al 15 %, en comparación con los individuos con envejecimiento normal, en los que este valor es de 1 al 2 %. A los seis años de seguimiento, aproximadamente, el 80 % de los individuos con DCLau habrán desarrollado demencia por EA. Es necesario destacar que estos porcentajes pueden variar de manera considerable en función de las diferentes poblaciones estudiadas. En los últimos

años, la posibilidad de utilizar biomarcadores para el β -amiloide y para la proteína tau por imágenes o en líquido cefalorraquídeo para el diagnóstico presintomático de la EA ha abierto la posibilidad de diagnosticar esta enfermedad en un estadio previo al inicio de los síntomas o prodrómico, hecho de especial relevancia en el desarrollo de ensayos clínicos con nuevas moléculas en estadios cada vez más tempranos.

Como se ha mencionado, a nivel etiológico, es importante destacar que el síndrome DCL puede tener diferentes etiologías, no solamente la EA (ver tabla 2), sino también otras causas degenerativas y etiologías vasculares, psiquiátricas y farmacológicas, entre otras. Cabe destacar que diferentes tratamientos con medicamentos con propiedades anticolinérgicas —como el biperideno o los antidepresivos tricíclicos, entre otros— como así también drogas antiepilépticas —como el topiramato— u otros tratamientos psiquiátricos —como las benzodiacepinas en altas dosis, entre otras— pueden provocar un cuadro medicamentoso de DCL que puede revertirse al suspender el fármaco.

En los últimos años, se han desarrollado diferentes criterios diagnósticos para DCL

Tabla 2
Subtipos clínicos y etiológicos del deterioro cognitivo leve

DCL		Etiología			
		Degenerativa	Vascular	Psiquiátrica	Otras
Subtipos clínicos	Amnésico único dominio	EA		Depresión	Medicamentos
	Amnésico múltiple dominio	EA	Deterioro cognitivo vascular	Depresión	Medicamentos
	No amnésico único dominio	DLFT. EA			Medicamentos
	No amnésico múltiple dominio	EPCL. EA	Deterioro cognitivo vascular		Medicamentos

Referencias: DCL: Deterioro Cognitivo Leve. EA: enfermedad de Alzheimer. DLFT: Degeneración Lobar Frontotemporal. EPCL: enfermedad por cuerpos de Lewy.

por EA, arribando a diagnósticos de mayor o menor certeza con base en la presencia, la ausencia o la combinación de diferentes biomarcadores para esta enfermedad, ya sea de acumulación de β -amiloide o de distintos marcadores de daño neuronal. Su utilización se reserva, principalmente, para casos atípicos o para estudios de investigación y su descripción detallada excede los objetivos del presente capítulo.

Evaluación en el consultorio

Ante un paciente con una queja cognitiva, es importante, en primer lugar, recabar sus datos demográficos, situación e historia educativa y laboral, antecedentes personales y familiares, y el tratamiento farmacológico que está recibiendo. En este tipo de consultas, siempre es importante contar con la colaboración de un familiar o allegado que pueda corroborar si los síntomas referidos por el paciente son de relevancia, si involucran una o varias funciones cognitivas, si han sido progresivos y cuál fue su modo de avance, si se asocian a síntomas conductuales o motores, y si tienen repercusión en su funcionalidad. A manera de ejemplo, si el paciente se queja de olvidos, es importante distinguir si estos son de relevancia y si interfieren con sus actividades habituales o no, o si presenta anomias, si estas son para personas cercanas o para gente que no pertenece a su entorno cercano.

Para cumplir con los criterios clínicos de DCL, el paciente debe ser independiente funcionalmente. Por eso, resulta de relevancia interrogar de manera detallada al paciente y a su acompañante acerca de las actividades instrumentales de la vida diaria (por ejemplo, toma de medicación, manejo de dinero, viajes, compras, entre otras), así como de las actividades más básicas de la

vida cotidiana (aseo, alimentación, movilización, etcétera). Existen diferentes escalas para poder medir y cuantificar este tipo de actividades, y de este modo corroborar la repercusión funcional de los síntomas. En ocasiones, una pregunta simple como si puede hacer las mismas cosas que hace un año permite una visión global de los cambios en el paciente, y, de este modo, se corrobora que ha ocurrido un cambio con respecto a su estado cognitivo previo. Posteriormente al interrogatorio, el examen neurológico permite recabar datos sobre la posible presencia de alteraciones en la motilidad ocular, de signos de foco motor o sensitivo, de trastornos de tipo extrapiramidal, de alteraciones en las praxias o de otros signos neurológicos que pueden orientar el diagnóstico. Asimismo, se recomienda la aplicación de test cognitivos de tamizaje o *screening*, como el *Mini Mental State Examination* o el *Montreal Cognitive Assessment*, que permitirán estadificar el estado cognitivo global y lograr una aproximación más completa al enfoque diagnóstico inicial.

Dentro de los estudios complementarios, es importante resaltar que, además de la evaluación neurocognitiva, que permitirá objetivar el desempeño en las distintas funciones, siempre se deben realizar imágenes estructurales del sistema nervioso central (tomografía computada o resonancia magnética) y laboratorio general con función tiroidea, vitamina B12 y ácido fólico. En determinados casos, se podrán solicitar otros estudios complementarios adicionales, según la sospecha diagnóstica.

Es habitual encontrar en los estudios por imágenes diferentes patrones de atrofia, ya que, en la EA, habitualmente predomina la temporoparietal con compromiso hipocampal o lesiones vasculares. Esto puede aportar información de relevancia sobre el

diagnóstico etiológico de DCL y la posible evolución hacia una demencia.

Si bien la sintomatología que define el cuadro de DCL es la que compromete el área cognitiva, en la clínica asistencial es muy frecuente observar que estos trastornos se asocian a alteraciones conductuales, como, por ejemplo, irritabilidad, ideas erróneas, depresión, apatía y ansiedad, por lo que resulta de gran relevancia recabar estos datos, teniendo presente que la depresión, en ocasiones, puede provocar un cuadro de DCL amnésico susceptible de ser revertido con un tratamiento psiquiátrico adecuado.

Una vez que el paciente regrese a la consulta con los resultados de los estudios, se estará en condiciones de establecer y corroborar si el paciente tiene un cuadro de DCL, su subtipo clínico y su posible etiología. A partir de esto, se darán pautas de manejo y tratamiento que incluirán un correcto control de los factores de riesgo vascular, la realización de actividad física mental y social de manera regular, la eventual incorporación a programas de estimulación cognitiva y la supervisión permanente en tareas de mayor complejidad. Debemos mencionar que, en la actualidad, no existen fármacos aprobados para la sintomatología cognitiva del DCL.

Conclusiones

El síndrome DCL representa una entidad

intermedia entre el envejecimiento normal y la demencia. Su correcto reconocimiento y su adecuada tipificación clínica y etiológica permitirán aportar un diagnóstico precoz que posibilitará identificar y corregir eventuales causas reversibles del deterioro, así como aportar al paciente y a su familia pautas de manejo cotidiano y conductas preventivas que apunten a disminuir la progresión en el cuadro de la persona afectada y a mejorar su calidad de vida.

Destacado al margen

- El deterioro cognitivo leve (DCL) representa un estadio intermedio entre el envejecimiento normal y la demencia, e incluye pacientes con problemas objetivos en sus funciones mentales superiores, pero que, por la poca repercusión en sus actividades de la vida cotidiana, no alcanzan a cumplir con los criterios para demencia.

- El DCL es un síndrome asociado al envejecimiento, con diferentes subtipos clínicos y distintas etiologías, y representa un cambio con respecto al estado cognitivo previo del paciente.

- El diagnóstico clínico y etiológico del síndrome DCL tiene relevancia, ya que implica que el paciente tiene mayor riesgo de evolucionar a demencia en los próximos años, y posibilita el soporte al individuo y a la familia, y la toma de medidas de prevención y tratamiento según la causa.

Bibliografía

- Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, 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.
- Allegri RF, Russo MJ, Kremer J, Taragano FE, Brusco I, Ollari JA, Serrano CM, Sarasola D, Demey

I, Arizaga RL, Bagnati P. Review of recommendations and new diagnosis criteria for mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease. *Vertex*. 2012; 23(101): 5-15.

- Allegri RF, Arizaga RL, Bavec C, Colli L, Demey I, Fernández MC, Frontera SA, Garau ML, Jiménez J, Golimstok A, Kremer J, Labos E, Mangone C, Ollari JA, Rojas G, Salmini O, Ure J y Zuin D. Enfermedad de Alzheimer. Guía de práctica clínica. *NEUROL ARG*. 2011; 3(2): 120-137.

- Demey I, Allegri RF. Cognitive intervention in mild cognitive impairment. A review. *Vertex*. 2010; 21(92): 253-9.

- Demey I, Zimerman M, Allegri RF, Serrano CM, Taragano FE. Neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment. *Vertex*. 2007;18(74): 252-7.

- Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol*. 2010; 9(11): 1118Y1127.

- Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol* 2014;13(6):614Y629.

- 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. Mild cognitive impairment. *Continuum (Minneap Minn)*. 2016; 22(2): 404-418.

Los síntomas cognitivos de la Enfermedad de la Memoria o Enfermedad de Alzheimer

Ricardo F. Allegri, Cecilia M Serrano

Puntos clave (*key points*)

- La queja sobre pérdida de la memoria es, generalmente, el primer síntoma en la enfermedad de Alzheimer, difícil de diferenciar de la declinación de la memoria que es normal con la edad.
- Existe una etapa preclínica asintomática prolongada, que se extiende de diez a veinticinco años antes del diagnóstico clínico, seguida de la prodrómica, llamada *deterioro cognitivo leve*, en la cual hay mínimos trastornos cognitivos, pero aún sin impacto en la parte funcional, social ni laboral.
- El clínico debe saber que un olvido que no se recupera con claves puede representar problemas en el almacenamiento y es, probablemente, una expresión de una demencia neurodegenerativa.
- Los diferentes sistemas de memoria (procedural, de trabajo, episódica, semántica) deben ser considerados en las evaluaciones: ellos muestran alteraciones más significativas —unos de otros—, según los estadios progresivos de la enfermedad de Alzheimer.
- La evaluación neuropsicológica sigue siendo el estudio referente para la pesquisa de las alteraciones en los múltiples dominios cognitivos y debe ser solicitada por el clínico en la sistemática diagnóstica eficiente de un paciente con sospecha de demencia.

Las fallas en el funcionamiento de la memoria son muy habituales en el envejecimiento normal, pero son también el síntoma de inicio de la enfermedad de Alzheimer. Por ello, ha sido llamada la *enfermedad de la memoria*. El 70 % de los sujetos de más de 70 años se quejan de sus olvidos, pero, de ellos, solo el 20 % tiene un deterioro cognitivo.

La enfermedad de Alzheimer suele comenzar con los olvidos. A continuación, suelen aparecer las reiteraciones en las preguntas o comentarios con dificultad para encontrar nombres (anomias). Se presenta alguna

desorientación y, progresivamente, el trastorno se va extendiendo a todas las funciones cognitivas (lenguaje, gnosias, praxias y funciones ejecutivas). La conciencia que el paciente tiene de su alteración es variable, pero, por lo general, no reconoce sus olvidos (anosognosia o falta de reconocimiento de su enfermedad).

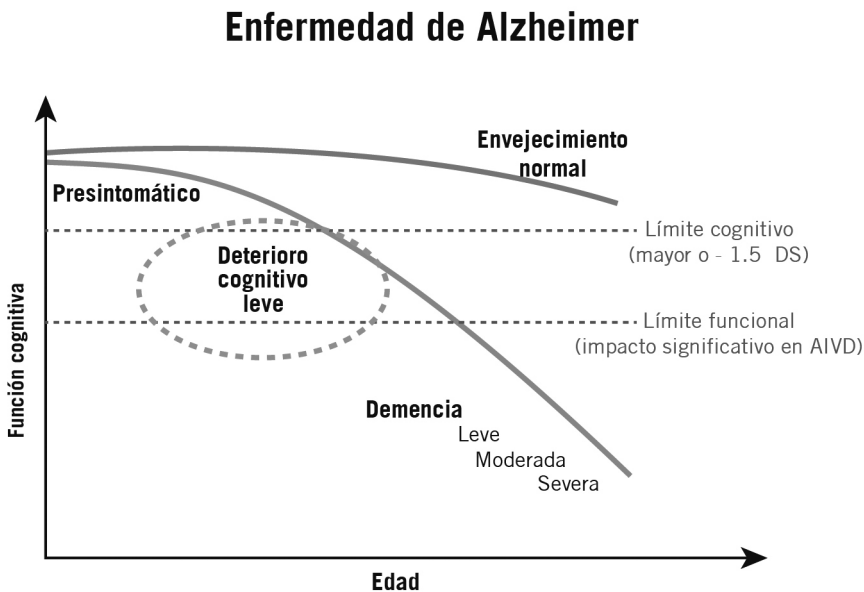
A pesar de las numerosas investigaciones hechas sobre esta enfermedad, el abordaje continúa siendo difícil y complejo. En efecto, existe una etapa preclínica prolongada que se extiende de diez a veinticinco años

antes del diagnóstico clínico, en la cual el sujeto no presenta síntomas, pero ya presenta los cambios neuropatológicos. Luego, hay una etapa prodrómica llamada deterioro cognitivo leve (en la cual hay mínimos trastornos cognitivos, pero aún sin impacto en la parte funcional, social ni laboral). En esta segunda etapa, el sujeto tiene algunos olvidos, pero es absolutamente independiente en su vida. Los cambios cognitivos siguen de manera insidiosa y son, en este momento, difícilmente distinguibles de aquellos ligados al envejecimiento normal, a la depresión o al estrés, entre otros. Esto lleva a que el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer contenga siempre una parte de incertidumbre, por lo que uno debería poder referirse a la enfermedad de Alzheimer solo con el uso de los biomarcadores o de la anatomía patológica.

Esta superposición evolutiva entre la normalidad y la demencia en aquellos sujetos portadores de la enfermedad de Alzheimer ha motivado —desde hace más de cuarenta años— a intentar delimitar esta situación. Así, se describe que en ellos hay una continuidad clínica. Sin embargo, debe resaltarse que la enfermedad de Alzheimer no es un envejecimiento patológico, sino una patología cuya frecuencia aumenta en la medida en que envejecemos.

El perfil de memoria de la demencia de tipo Alzheimer cambia mucho durante la evolución de la enfermedad y, en la actualidad, no es posible describir un solo tipo o perfil de alteraciones. Existe una gran heterogeneidad de un paciente a otro, en particular en los subsistemas comprometidos. Sin embargo, en la mayoría de los casos, la alteración anatómica comienza en el hipocampo y en la corteza entorrinal, que es la

Figura 1
Etapas de la enfermedad de Alzheimer



responsable de los olvidos (falla de la memoria episódica) para comprometer después las áreas asociativas, en particular la región temporal externa. Por esto, se evidencian las anomias (falla de la memoria semántica) y luego afecta las zonas frontales, lo que genera problemas en el ordenamiento temporal de la información (fallas de la memoria de trabajo); mientras que las zonas subcorticales implicadas en la memoria procedural o las áreas primarias responsables del *priming* perceptivo se comprometen recién en los estadios finales del proceso degenerativo (la degeneración neurofibrilar).

Para una mejor comprensión de las alteraciones, y sin olvidar lo referido sobre la heterogeneidad, dividiremos la evolución de la enfermedad de Alzheimer según los estadios clínicos a través de una escala clínica de demencia (CDR del inglés *Clinical Dementia Rating*). Así, tenemos un estadio de predemencia (CDR 0,5), seguido de una demencia leve (CDR 1), una moderada (CDR 2) y una grave (CDR 3).

La memoria en el pasaje desde el envejecimiento normal a la demencia de tipo Alzheimer (CDR 0 a 0,5)

Como se refirió anteriormente, la queja de pérdida de memoria es, generalmente, el primer síntoma en la enfermedad de Alzheimer, difícil de diferenciar de la declinación de memoria que acompaña al envejecimiento normal. En este momento, la evaluación neuropsicológica es considerada uno de los estudios complementarios más importantes que podrían ayudar a diferenciar el tipo de olvido. Los medicamentos como el donepezil, la rivastigmina y la galantamina, administrados tempranamente, pueden retrasar la evolución y hacen imperioso el

diagnóstico precoz de esta patología.

En forma esquemática, de acuerdo con la experiencia clínica, tendríamos diferentes tipos de personas entre los individuos añosos normales y los pacientes con demencia de tipo Alzheimer.

Los *sujetos añosos normales* (envejecimiento normal, CDR = 0) pueden quejarse de sus olvidos o no. Los estudios demuestran que, con la edad, se modifican solo ciertos aspectos de la memoria. En la memoria episódica hay olvidos que son fallas o déficits en el recuerdo espontáneo de una información, pero estos mejoran con facilitaciones o con pruebas de reconocimiento. Es lo que habitualmente le sucede al sujeto normal, el cual suele no recordar algún tipo de información, pero en otro momento puede evocarla espontáneamente. En el envejecimiento no se afecta la memoria semántica y ni la procedural. Todas las pruebas cognitivas y las actividades de la vida diaria suelen ser normales.

Por otro lado, están los *sujetos añosos que se quejan de su pérdida de memoria y en la evaluación cognitiva se evidencia un déficit cognitivo mínimo*, pero este no alcanza para comprometer la funcionalidad. Estos pacientes corresponden a la definición de deterioro cognitivo leve. Son absolutamente independientes y los olvidos que presentan aún no afectan su esfera funcional, laboral, familiar o social.

Estos pacientes son los más interesantes y complejos para hacer la diferenciación con los sujetos normales y es aquí donde la evaluación neuropsicológica tiene su máxima aplicación.

Este grupo de pacientes con deterioro cognitivo leve se divide en:

Un subtipo I o forma amnésica pura del deterioro cognitivo leve, con CDR 0,5. Su-

jetos añosos con queja de pérdida de memoria y mínima alteración mnésica con normalidad del resto de los test cognitivos. La memoria episódica se encuentra alterada, presentan olvidos, dificultades en el recuerdo libre, pero mejoran con las ayudas con claves y en pruebas de reconocimiento. No tienen afectación de los otros subtipos de memoria (memoria de trabajo de tipo span, memoria semántica y memoria implícita). Los test que evalúan funcionalidad frontal y otras funciones cognitivas suelen ser normales. Los pacientes no presentan ningún problema en las actividades de la vida diaria. Si bien este subtipo de déficit se ve también en el envejecimiento normal, estos pacientes tienen mayor riesgo de evolucionar a una enfermedad de Alzheimer. La presencia de palabras inventadas que no estaban en la lista de palabras (intrusiones) o falsos reconocimientos suelen ser un importante factor predictor de mayor riesgo de demencia.

Un segundo *subtipo II con CDR 0,5 incluye a sujetos añosos con queja de pérdida de memoria y pequeño déficit cognitivo* objetivable, que involucra más de una función cognitiva. La calidad de su déficit lo constituye un grupo de riesgo, pero puede ser también parte de la normalidad. Ellos tienen dificultades en la memoria de trabajo. La memoria episódica se encuentra altera-

da, presentan olvidos, fallan en el recuerdo libre, mejoran levemente en el recuerdo con claves y se benefician con el reconocimiento. Los test que evalúan funcionalidad frontal y los test cronometrados, Fluencia verbal, *Trail Making “B”*, pueden encontrarse alterados. Las otras funciones cognitivas (lenguaje, praxias, etc.) suelen ser normales.

Este subtipo tiene un riesgo aumentado de evolucionar hacia una enfermedad de Alzheimer. El comportamiento y las escalas de la vida diaria —*activities of daily living* (ADL), *Instrumental activities of daily living* (IADL)— son normales con un CDR 0,5, pero ya se testimonia una mínima alteración frontal debutante.

Un tercer *subtipo III con CDR 0,5 incluye sujetos añosos con queja de pérdida de memoria y déficit cognitivo* bien objetivable desde lo cualitativo y lo cuantitativo de las pruebas neuropsicológicas y de las neuroimágenes. Esto se correspondería ya con una probable enfermedad de Alzheimer que no reúne aún los criterios de demencia o Alzheimer predemencia. En la memoria episódica hay olvidos, fallan en el recuerdo libre, mejoran “algo” en el recuerdo con claves y con el reconocimiento, pero no alcanzan la normalidad. Tienen falsos reconocimientos e intrusiones en el recuerdo libre. A este tipo de perfil de falla en la memoria

Figura 2
Memoria episódica y enfermedad de Alzheimer

	Recuerdo libre	Reconocimiento	Fase deteriorada	Anatomía	Enfermedad
Normal	Normal	Normal	No	Hipocampo fronto-temporal	No
Amnesia hipocámpica	Deteriorado	Deteriorado	Archivo	Hipocampo	Alzheimer
Amnesia subcortical	Deteriorado	Normal	Recuperación	Fronto-temporal	Vascular perkinson

episódica se lo llama de *tipo hipocámpico*. Se encuentran alteraciones en la memoria semántica, en la visuconstrucción, en los test frontales, *Wisconsin Card Sorting Test* y en los test cronometrados, Fluencia verbal, *Trail making* “B”. Estos pacientes presentan pequeños déficits en las actividades de la vida cotidiana, como sucede con la autonomía en el uso del transporte, la confección de cheques, las llamadas telefónicas o la organización de los viajes.

Este subtipo corresponde a una etapa de predemencia de la enfermedad de Alzheimer, ya que sus actividades de la vida diaria son aún correctas. Este subgrupo de pacientes posee aún CDR 0,5, pero ya es claramente patológico a pesar de que el impacto en las actividades de la vida diaria aún sea leve.

Todos los grupos anteriores, excepto el primero, corresponden al deterioro neurocognitivo menor, según el DSM 5, y se caracterizan por el déficit cognitivo en una o más funciones con normalidad funcional.

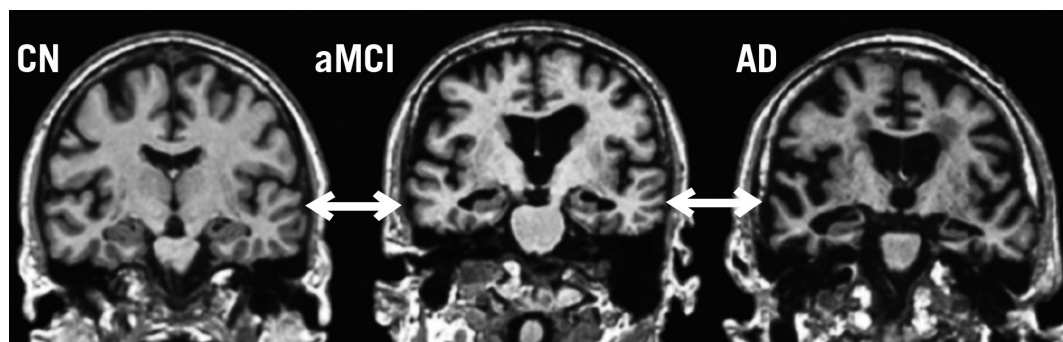
La memoria en el inicio de la demencia de la enfermedad de Alzheimer (CDR 1)

El primer tipo de memoria afectado en el

inicio de esta enfermedad es el de la memoria de trabajo. Cuando se afecta la memoria episódica, los pacientes tienen marcadas alteraciones en el recuerdo libre, como sucedía en los dos subtipos anteriores. Pero cuando el paciente tiene una demencia, la información no mejora con claves y presentan intrusiones y falsos reconocimientos. La memoria semántica comienza a alterarse en los test más sutiles (test de semejanzas), pero el stock de vocabulario y el sentido de las palabras suele permanecer aún relativamente intacto y no influye en los rendimientos de la memoria episódica. La memoria implícita se preserva. Los test frontales (*Stroop test*, *Wisconsin Card Sorting Test*) y los test cronometrados (cubos, fluencia verbal, *Trail making test* “B”) se encuentran muy alterados. Las otras funciones cognitivas (lenguaje, praxias, etc.) tienen pequeñas alteraciones, como dificultades en la denominación de palabras raras, apraxias constructivas, apraxias a la imitación. Estos pacientes ya tienen dificultades más importantes e incapacitantes en su vida diaria o profesional. Esto último permite el diagnóstico de síndrome demencial según el DSM-IV o deterioro neurocognitivo mayor, según el DSM 5.

Figura 3

Hipocampo y enfermedad de Alzheimer



Referencias: CN: control normal, aMCI: deterioro cognitivo leve amnésico, AD: demencia tipo Alzheimer.

(Venturini, 2010)

Análisis cognitivo de los subtipos de memoria afectados en el inicio de la demencia de tipo Alzheimer

En el inicio de la demencia de tipo Alzheimer, el efecto de “lo reciente” es menos importante que en los adultos normales. Igualmente, el *span* mnésico de los pacientes con demencia es de una amplitud inferior al de los controles normales.

En condiciones experimentales, donde los sujetos deben no solo memorizar pasivamente las informaciones, sino también tomar una posición activa teniendo el recuerdo de estas informaciones en una prueba distractora, las diferencias entre pacientes con demencia y los controles varían en función de la naturaleza de la prueba distráctil empleada.

La alteración de los rendimientos en los pacientes con demencia excede la observada en los sujetos normales. Desde hace varios años, la descripción corriente de alteración de la memoria de trabajo en la demencia tipo Alzheimer corresponde a la falla del administrador central, dado que los sistemas *buffers* (bucle verbal o agenda visoespacial) funcionan bien. En relación con la memoria episódica, los pacientes con demencia inicial presentan un déficit mayor en el aprendizaje de nueva información. Por cierto, sus rendimientos en las pruebas de memoria episódica se encuentran muy por debajo de lo de los sujetos de control normales.

Esta diferencia de rendimiento mnésico entre los pacientes con demencia inicial y los sujetos de control normales varía en función de la condición de recuperación de la información. En efecto, la diferencia de rendimiento entre estos dos grupos, para el recuerdo de una lista de palabras, es la misma en condición de recuerdo libre y de recuerdo

con claves. Los pacientes con demencia de tipo Alzheimer no son, generalmente, sensibles a las variaciones de las condiciones de claves, así que estos pacientes, a la inversa de los sujetos de control normales, no se benefician de estrategias particulares de aprendizaje dadas por el examinador. El reconocimiento también es deficitario. Es así como las alteraciones de memoria en los pacientes con Alzheimer no pueden ser interpretadas en términos de alteraciones de la recuperación de la información, como ocurre en las enfermedades extrapiramidales.

En conclusión, la alteración de la memoria episódica en los pacientes con demencia de tipo Alzheimer inicial es distinta de la que presentan los sujetos añosos, tanto desde el punto de vista cuantitativo como cualitativo. En el envejecimiento, la naturaleza de la alteración es interpretada como una dificultad en la autoiniciación de las actividades cognitivas (codificación y recuperación). En la enfermedad de Alzheimer, el problema sobrepasa al de la autoiniciación, ya que estos pacientes no se benefician de ninguna ayuda (por ejemplo, estrategias dadas por el examinador). De hecho, la alteración mnésica en las demencias de tipo Alzheimer revela una falla real de las capacidades de codificación de la información.

Desde el punto de vista neuroanatómico, existe correlación entre el trastorno de memoria episódica y la reducción en el volumen del hipocampo en la resonancia magnética cerebral.

En cuanto a la evaluación de la memoria episódica, las medidas más clásicas, como la escala de memoria de Wechsler, permiten detectar correctamente el déficit mnésico, pero no informan acerca de su naturaleza. Las pruebas de aprendizaje verbal más corrientes, como la de Rey (RAVL) o el subtest de aprendizaje verbal de la Batería de Sig-

noret (1979), tienen el inconveniente de la falta de control en la codificación semántica que puede elaborar cada sujeto, en función de sus motivaciones y de sus experiencias pasadas y de no permitir un control de la codificación de los estímulos. Para el diagnóstico precoz, es recomendable la utilización de pruebas de aprendizaje serial de palabras como la de Buschke (1987). Esta prueba se ocupa de la codificación y de la recuperación de los ítems. Los pacientes con enfermedad de Alzheimer aprovechan muy poco las claves, mientras que los pacientes con demencias subcorticales-frontales muestran resultados similares a los de la normalidad después de las claves.

La memoria en la demencia de tipo Alzheimer moderada (CDR 2)

Después de varios años (de dos a diez años), la enfermedad que comenzó con el compromiso selectivo de la memoria, como hemos descrito, empieza a comprometer otros dominios cognitivos. En consecuencia, aparecen los síntomas afásicos, apráxicos y agnósicos, que juegan claramente en favor del llamado perfil cognitivo cortical ya evidente, en este momento, no solo para el médico especialista.

En este estadio, los tipos de memoria afectados son la memoria episódica, donde los pacientes tienen alteraciones marcadas en recuerdo libre, recuerdo con claves y el reconocimiento, y la memoria semántica. Ciertas memorias implícitas, como el *priming* perceptivo y la memoria procedural sensoriomotriz, permanecen normales.

En la memoria episódica, los rendimientos son bajos en relación con los sujetos de control. En esta etapa, la eficacia de las claves es nula; los sujetos con una demencia moderada no se benefician de las claves ni

del reconocimiento. No son sensibles, por lo general, a las variaciones de las condiciones de codificación ni a estrategias particulares dadas por el experimentador.

De hecho, las alteraciones de la memoria episódica en los pacientes con Alzheimer no pueden ser solo interpretadas, como sucedía en el envejecimiento normal, a partir de alteración de la autoiniciación de la codificación y de la recuperación de la información, sino que involucran el mecanismo más profundo de la codificación propiamente dicha, con la cual se asocian alteraciones de la consolidación y del recuerdo. En esta etapa, el compromiso de la memoria semántica participa también en la génesis de las alteraciones de la memoria episódica.

Las alteraciones de la memoria semántica pueden orientar el diagnóstico hacia una enfermedad de Alzheimer moderada. Los pacientes con demencia suelen presentar déficit en las pruebas de denominación, fluencia verbal, completamiento de frases y vocabulario.

Los pacientes con Alzheimer tienen dificultades en la denominación de objetos y son, generalmente, incapaces de responder a preguntas relacionadas con los atributos de los objetos que no pueden denominar. Estas dificultades han sido interpretadas como “pérdida de” o “inaccesibilidad a” ciertos atributos de los conceptos.

En los test de fluencia verbal, los pacientes con Alzheimer producen menos palabras que los adultos de la misma edad. A pesar de la fluencia verbal alterada, los pacientes no tienen aún dificultades para decidir si un atributo dado (por ejemplo, perro) está relacionado con un concepto particular (por ejemplo, animales de cuatro patas).

Estos pacientes presentan dificultades para efectuar pruebas que necesiten una búsqueda intencional en la memoria y,

además, una pérdida real de ciertos conocimientos conceptuales. Esta perturbación de la memoria semántica está jerarquizada y es de tipo *bottom-up*; en efecto, ella compromete, al principio, los atributos más específicos (por ejemplo, especies de pájaros) antes de tocar progresivamente los aspectos más generales como las categorías superordinales (por ejemplo, pájaros). Esta alteración de la memoria semántica afecta la codificación de la memoria episódica, la cual no puede efectuarse en profundidad.

La memoria del pasado (*remote memory*) se refiere a la posibilidad de evocar los recuerdos cuya constitución es anterior al comienzo de la enfermedad. En los síndromes demenciales no se habla de memoria retrógrada, dado que la instalación del cuadro se hace en forma insidiosa y no se puede marcar un comienzo.

Los pacientes con Alzheimer presentan rendimientos menores que los controles en los cuestionarios de memoria del pasado. Hay que ser cautos con estos estudios, debido a que el material utilizado para evaluar a los pacientes ha sido muy variable (test de memoria de hechos y personajes públicos, test de eventos y de personalidades célebres, etc.). Los rendimientos son menores y desiguales en el tiempo. Se observa un gradiente temporal: se recuperan mejor las informaciones más antiguas que las más recientes.

En la memoria implícita, estos pacientes tienen rendimientos alterados solo para ciertas pruebas de *priming*. Preservan el *priming* en las pruebas de repetición, de decisión lexical, de denominación de palabras y de completamiento de figuras incompletas, mientras que alteran el rendimiento en las pruebas de completamiento de trigramas y de asociación de palabras. Se ha sugerido que en los pacientes con Alzheimer, el

bajo rendimiento se produce únicamente en aquellas pruebas que demandan una búsqueda en la memoria. En relación con el aprendizaje de procedimientos nuevos, los pacientes tienen rendimientos similares a los sujetos de control normales.

La conciencia que tiene el paciente de su alteración (anosognosia) y su motivación (conación: *internal drive*) van a determinar las posibilidades para ayudarlo a sobrellevar sus alteraciones mnésicas. En efecto, en la medida en que el paciente sea más consciente, será más susceptible de querer participar en toda actividad que lo pueda ayudar a mantener un nivel de funcionamiento adecuado. Se dice clásicamente que la anosognosia es proporcional al déficit cognitivo. Mc Glynn y Kaszniak (1991) tomaron cuestionarios a los pacientes y a sus cuidadores, interrogándolos acerca de la realización de las actividades de la vida cotidiana y sus resultados en las pruebas cuantificadas de memoria. Se les solicitó a los pacientes que anotaran los rendimientos de un grupo de pacientes. Los enfermos evaluaron correctamente el comportamiento de los grupos, pero subestimaron por completo sus propias dificultades.

Los pacientes con demencia reconocen que tienen más dificultades en la vida cotidiana, pero esta toma de conciencia disminuye con la progresión de la enfermedad. Para las pruebas de memoria, los pacientes sobreestiman sus resultados, pero son conscientes del papel deletéreo del tiempo sobre su rendimiento.

En general, se debe subrayar el desfase, a veces importante, entre el resultado de los test y la invalidez cotidiana que producen las alteraciones de la memoria. Este desfase puede efectuarse en los dos sentidos: algunos enfermos tienen dificultades en la vida diaria aunque los test resultan norma-

les. En tanto que otros, más numerosos, tienen pocas dificultades en la vida diaria con resultados catastróficos en los test. Esto se explica porque los test habituales no exploran la memoria contextual, emocional, biográfica, ni la memoria implícita y utilizan un material artificial diferente del habitual en la vida diaria.

La memoria en la demencia de tipo Alzheimer grave (CDR-3)

Después de una duración variable de ocho a doce años, la sintomatología se completa y se alcanza la fase de estado de la enfermedad con una demencia grave, que compromete todas las funciones intelectuales, con graves alteraciones globales de la memoria e importantes fallas de la atención. El sujeto es inconsciente por completo de todos los eventos y experiencias recientes de su vida. Ellos retienen algunos elementos de su pasado, pero en forma muy imprecisa. En este momento, están comprometidos todos los tipos de memoria; en la memoria episódica, son incapaces de retener tres palabras luego de una interferencia y, en la memoria semántica, tienen una grave falta de palabras (anomias) y solo pueden denominar solo cosas simples. La memoria im-

plícita tiene ciertos sectores aún conservados, como la utilización de un mouse de una computadora, el seguimiento de un blanco, el tiempo de reacción serial y toda prueba que necesite un *priming* perceptivo del tipo de reconocimiento de figuras fragmentarias. Contrariamente a esto, resultan imposibles de realizar aquellas pruebas de memoria implícita que impliquen una estrategia (Torre de Hanói) o solo la atención sostenida (completamiento de trigramas).

La utilización de la memoria procedural para la reeducación es aún posible y corresponde, a veces, a autonomías bien superiores a las que uno ve en los test psicométricos.

Conclusiones

La memoria es la función cognitiva que se afecta más tempranamente en la enfermedad de Alzheimer, esto le ha valido la denominación de la enfermedad de la memoria. Su adecuado conocimiento en los sujetos normales nos proporcionará una valiosa herramienta para el diagnóstico precoz de los síndromes demenciales y el estudio cualitativo de su afectación nos permitirá determinar los perfiles para los diagnósticos diferenciales.

Bibliografía

- Allegri RF, Glaser FB, Taragano FE, Buschke H. Mild cognitive impairment: Believe it or not? International Review of Psychiatry. 2008; 20(4): 357-363.
- Allegri RF, Harris P, Arizaga RL. Different cognitive profiles on memory tests in Parkinson's disease and Alzheimer's disease. En: Progress in Alzheimer's disease and Parkinson's disease, Hanin Y, Fisher A, Yoshida M. eds. New York: Plenum Publishing Corporation. 1997: 265-270.
- Allegri RF, Taragano F, Feldman M, Harris P, Nagle C. Relación entre las quejas subjetivas de memoria y el reporte del familiar en pacientes con demencia de tipo Alzheimer. Actas Españolas de

Psiquiatría. 2000; 28 (6): 373-378.

- Allegri RF, Vazquez S, Sevlever G. Enfermedad de Alzheimer: Nuevos paradigmas diagnósticos. Buenos Aires: Editorial Polemos; 2013.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV. Washington DC: American Psychiatric Association; 1994.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM 5. Washington DC: American Psychiatric Association; 2013.
- Arizaga Raul, Allegri RF. Amengual et al. Deterioro cognitivo y demencias. Buenos Aires: Editorial Polemos; 2011.
- Cummings JL, Benson FD. Dementia: a clinical approach. 2nd edition, Boston: Butterworth-Heinemann; 1992.
- Laurent B, Anterion C, Allegri RF. Memorie et démence. Revue Neurologique (Paris). 1998; 154(2): S33-49.
- Mangone CA, Allegri RF, Arizaga RL, Ollari JA. Demencia: Enfoque multidisciplinario (3ra Edición). Buenos Aires: Editorial Polemos; 2005.
- Martin ME, Sasson Y, Crivelli L, Roldan E, Campos J, Leiguarda R, Sabe L, Allegri RF. Relevancia del efecto de posición serial en el diagnóstico diferencial entre el deterioro cognitivo leve, la demencia de tipo Alzheimer y el envejecimiento normal. Neurología. 2013; 28(4): 219-225.
- Petersen RC. Diagnosis of Dementia: diagnostic criteria, rating and early detection. In Dementia Update. Educational Program Syllabus. American Academy of Neurology. 2000; 3fd.004-1/36.
- Petersen RC. Mild cognitive impairment or questionable dementia? Arch Neurol. 2000; 57: 643-644.
- Russo MJ, Cohen G, Campos J, Martin ME, Clarens MF, Sabe L, Barcelo E, Allegri RF. Usefulness of Discriminability and Response Bias Indices for the Evaluation of Recognition Memory in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease. Dement Geriatr Cogn Disord. 2016; 43(1-2):1-14.
- Russo MJ, Cohen G, Chrem Mendez P, Campos J, Nahas FE, Surace EI, Vazquez S, Gustafson D, Guinjoan S, Allegri RF, Sevlever G. Predicting episodic memory performance using different biomarkers: results from Argentina-Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Neuropsychiatr Dis Treat. 2016;12: 2199-2206.

Compromiso cognitivo no mnésico en enfermedad de Alzheimer

Ramiro Linares

Puntos clave (*key points*)

- El compromiso no mnésico requiere, para su detección precoz, de la realización de test neuropsicológicos adecuados.
- Su aparición precoz en el DCL se relaciona con una mayor tasa de conversión hacia demencia.
- El compromiso no mnésico y la afectación conductual son los mayores responsables de la ruptura de la relación del paciente con su entorno y del desgaste de los cuidadores.
- El déficit atencional y disejecutivo son, con frecuencia, la combinación de síntomas no mnésicos observada de manera más precoz luego de la alteración en la memoria. La problemática en el lenguaje y en la visoespacialidad se observa de forma más tardía.
- La afectación de las funciones ejecutivas y del lenguaje deben ser detectadas de manera precoz, a fin de estimularlas y demorar la conversión a formas más graves del problema, que habitualmente corta el nexo entre paciente y cuidador.
- La evaluación neuropsicológica de los pacientes con la presunta enfermedad de Alzheimer debe incluir baterías cognitivas completas, que sean capaces de detectar la problemática no mnésica de esta enfermedad.

Es habitual que, al evaluar a un paciente con enfermedad de Alzheimer, nos encontremos con alguien que, al margen del compromiso de su memoria, demuestre un mal desempeño en las actividades que desarrolla, con alteraciones en la atención y en la concentración, y con dificultades para desempeñar tareas que antes hacía sin mayor dificultad.

En el contexto heterogéneo del compromiso de la enfermedad de Alzheimer, es habitual la afectación de múltiples dominios cognitivos. Dicha situación se va pre-

sentando siguiendo una línea de progresión frecuente y habitual en el contexto de la enfermedad, aunque pueden darse casos con un inicio sintomático en el que la expresión más relevante no consista en el compromiso mnésico, sino en otra área de la cognición. La afectación de la memoria resulta normalmente necesaria y más frecuente para el diagnóstico de la enfermedad como reflejo del compromiso límbico inicial. El compromiso no mnésico de la enfermedad de Alzheimer puede comprender apraxias, trastornos del lenguaje, disfunción ejecu-

tiva, afectación visoespacial y déficit de la atención y concentración, entre otros. Estos síntomas son habitualmente evaluables utilizando baterías de test cognitivos específicas y es relevante destacar la importancia de su aplicación, ya que, en varias ocasiones, este tipo de afectación clínica no resulta tan evidente como los trastornos mnésicos y, al progresar la enfermedad, suelen ser los que plantean un impacto mayor en el compromiso funcional del paciente, lo que afecta su independencia, su autonomía y su sociabilización, por lo que, en varias ocasiones, son los síntomas que provocan la institucionalización del paciente.

El compromiso no mnésico surge como una consecuencia de la ampliación de los territorios cerebrales habitualmente afectados en los inicios de la enfermedad. Cuando el compromiso no mnésico se expresa de manera inicial en un DCL, existe una mayor tasa de conversión hacia la demencia.

Describiremos, a continuación, las alteraciones no mnésicas más frecuentes.

Funciones ejecutivas, memoria de trabajo y atención

Una de las características clave de la enfermedad de Alzheimer es el compromiso de las actividades de la vida diaria, que incluyen el poder realizar compras, manejar las finanzas, conducir automóviles o utilizar otros medios de transporte, cocinar, entre otras. La afectación de estos parámetros conduce a la pérdida precoz de la independencia y de la posibilidad de ser un miembro activo de la sociedad, y aumenta la necesidad de atención y cuidado a cargo de otras personas.

Denominamos *funciones ejecutivas* a las realizadas por la corteza prefrontal, sede de nuestra capacidad de planificación a partir de secuencias organizadas con base en el

aprendizaje y sitio donde reside la habilidad para organizar tareas, seleccionar y autorregular el comportamiento adecuado, y gestionar actividades.

Las funciones ejecutivas incluyen la atención compleja, la memoria de trabajo, la organización visual y verbal, el planeamiento, el juicio y el razonamiento. A medida que la enfermedad de Alzheimer progresa, el compromiso ejecutivo se hace más evidente. El compromiso de esta función en particular resulta de gran impacto en la dificultad para mantener la independencia del paciente.

La corteza prefrontal, centro de referencia de las funciones ejecutivas, tiene un papel preponderante en su capacidad para mantener la concentración, inhibiendo factores distractores internos y externos. Estas distracciones tienen el potencial de afectar la memoria de trabajo, comprometiendo la posibilidad de utilizar datos y trabajar con ellos, lo que genera una expresa dificultad para retener y reproducir información. La memoria de trabajo utiliza datos visuales y auditivos que se sostienen activos en la memoria para ser utilizados posteriormente. El compromiso del “intelecto dinámico” cerceña la capacidad de análisis, la posibilidad de planeamiento, y genera una situación dominada por actos impulsivos, que no resultan útiles para resolver problemas.

Podemos describir tres síndromes característicos provenientes del compromiso de la corteza prefrontal:

El *síndrome ventromedial* (apatía): El paciente no muestra emociones frente a acontecimientos, con falta de expresividad y escasez comunicacional, que pueden llegar al mutismo. Está francamente comprometido el sistema atencional.

El *síndrome orbitofrontal* (cambio de personalidad): Existe desinhibición y labilidad emocional, con pobre control inhibitorio y

mal control de impulsos. Puede existir un compromiso conductual asociado a dicho problema, con una hiperactividad marcada y una tendencia a necesitar tocar objetos del entorno.

El *síndrome dorsolateral* (o disejecutivo propiamente): En este detectamos la mayor parte de la sintomatología que desarrollaremos a continuación.

En tanto el compromiso mnésico es el más frecuente en la enfermedad de Alzheimer, tal vez sea la afectación de las funciones ejecutivas la que más altere la capacidad de autovalidez de los individuos. Identificar la disfunción ejecutiva de manera precoz, en el curso de un deterioro cognitivo leve, resulta crítico para sostener la calidad de vida de los pacientes aún no dementizados. La detección de estas alteraciones de la función ejecutiva depende, particularmente en el inicio del deterioro cognitivo, de la realización de evaluaciones neuropsicológicas adecuadas, ya que no son síntomas que resulten habitualmente tan evidentes como las alteraciones mnésicas. Cabe destacar que, en variantes frontales o disejecutivas de la enfermedad de Alzheimer, estos trastornos pueden evidenciarse de manera precoz y franca.

Dentro del compromiso ejecutivo, podemos describir distintas evidencias de su afectación:

Compromiso atencional: ha sido descripto como de aparición precoz en la enfermedad de Alzheimer. Es un reflejo de la pérdida de la capacidad para seleccionar estímulos. Esta afectación puede ya observarse en el contexto del DCL, junto a dificultades en la flexibilidad cognitiva, en la inhibición de respuestas, en la atención alternante y en la velocidad de procesamiento. En ese contex-

to, existe una necesidad de mayor tiempo para realizar tareas que previamente se realizaban sin mayor dificultad y requiriendo, simultáneamente, de un mayor control de lo realizado. Al presentarse la enfermedad de Alzheimer, estas dificultades progresan y se hace más evidente el compromiso de la memoria de trabajo (que también, en ocasiones, puede estar desde un inicio del cuadro) con alteración franca del razonamiento, del pensamiento abstracto y de la capacidad de generar respuestas alternativas, así como también en la posibilidad de poder atender frente a la presencia de más de un estímulo en simultáneo. Se detecta un compromiso atencional de la *atención selectiva* (la prestada a un estímulo en particular, lo que inhibe otros irrelevantes, y esta es la función atencional que mejor se sostiene a lo largo de la enfermedad), de la *atención sostenida* (el mantener esta atención de manera sostenida a lo largo del tiempo) y de la *atención dividida* (posibilidad de compartir la atención entre más de un estímulo en simultáneo; esta es la que primero se afecta).

La capacidad de inhibición: esto provoca una gran dificultad en la realización de nuevas acciones que requieren, para una correcta ejecución, la inhibición de datos irrelevantes que interfieran la planificación.

La toma de decisiones: se realiza siguiendo estrategias que no resultan adecuadas. Esto sucede como consecuencia del compromiso de las cortezas orbitofrontal y cingulada anterior.

La velocidad de procesamiento de la información: su enlentecimiento se expresa en el aumento observado en los test cognitivos para realizar idénticas tareas comparando los resultados con los obtenidos en personas sanas.

La capacidad para resolver problemas: como consecuencia de lo anterior, se compromete directamente esta función, por lo que existen dificultades en la identificación del problema en sí, en generar posibles soluciones, seleccionar la más adecuada y, finalmente, en evaluar los resultados obtenidos.

El control conductual: también se describe como francamente comprometido, relacionado de manera directa con el déficit inhibitorio existente. Es habitual que, por este motivo, el paciente sienta incomodidad en entornos con multiplicidad de estímulos (reuniones familiares, festejos, eventos deportivos, etc.) por su incapacidad de concentrar la atención e inhibir lo irrelevante frente a lo importante.

Compromiso del lenguaje

El lenguaje es una habilidad cognitiva que consiste en un sistema de símbolos que se emiten y reciben, y que deben ser interpretados para una correcta transmisión de información. Es una habilidad que se desarrolla y se modifica de manera adaptativa a

lo largo de la vida. No es en absoluto una habilidad autónoma, sino que depende del adecuado desempeño de otras características de la cognición, como la atención, la percepción y la memoria (principalmente, semántica). En el contexto del envejecimiento normal, se detecta una estabilidad de las características del lenguaje, con utilización de mayor cantidad de descripciones y explicaciones que en las personas jóvenes, sin que se informen problemas en la habilidad para la denominación de objetos, reconocer definiciones o corregir frases con errores sintácticos. En el contexto del envejecimiento normal, el lenguaje es, eventualmente, una de las funciones que se afectan, aunque de manera muy tardía. Inversamente, en el contexto de la demencia, la aparición de alteraciones en el lenguaje resulta precoz cuando dicha función es valorada mediante las pruebas cognitivas apropiadas. Se detectan alteraciones inicialmente semánticas, con errores en pruebas para nombrar objetos, fluencia verbal y categorización semántica. A medida que progresa el deterioro cognitivo, el compromiso del lenguaje aumenta y se afecta la capacidad para

Cuadro 1
Cuadro de evolución del compromiso en el lenguaje

	Comprensión	Expresión
Semántica	Dificultad para comprender oraciones con cierto contenido complejo a solo comprender palabras aisladas.	Sustitución de palabras a una reducción casi total del vocabulario.
Sintaxis	Problemas con oraciones extensas y complejas a problemas para comprender solo palabras aisladas.	Utilización de oraciones simples y cortas a uso de palabras aisladas sin estructura sintáctica.
Fonología	Desde dificultades en el proceso de escucha a incomprensión.	Desde errores en la pronunciación a ecolalia y logoclonías.
Pragmática	Desde no atender al interlocutor a ser indiferente.	Desde cambiar de temas de conversación a imposibilidad de mantenerlo o mutismo.
Lectoescritura	Desde una comprensión limitada al uso de lectura sin registro de contenido.	Desde problemas ortográficos a la apraxia de la escritura.

comprender y expresar información lingüística, lo que reduce, inicialmente, el léxico a palabras más simples y de mayor frecuencia de uso y disminuye la longitud de las frases utilizadas, se compromete la fluidez de la expresión y la comprensión de oraciones con algún contenido complejo (irónicas, doble sentido, etc.). Comienza a ser difícil encontrar las palabras adecuadas para expresarse y, ocasionalmente, no se nombran personas conocidas. Aparecen alteraciones en el razonamiento sintáctico. Las dificultades van aumentando, y junto a una reducción significativa de las palabras empleadas, se detectan dificultades para comprender frases simples. Se olvidan nombres de familiares cercanos. Posteriormente, en la progresión del cuadro, comienza un compromiso de la comprensión, tanto en la conversación como en la lectura, que aumenta hasta llegar, en el contexto de mayor gravedad, a una afectación total de lo entendido y de lo expresado. El cuadro puede progresar a una estereotipia del habla y, posteriormente, al mutismo.

Uno de los problemas graves del compromiso del lenguaje es la ruptura de la comunicación entre el paciente y sus cuidadores, con una imposibilidad de expresar necesidades e intenciones, promoviendo gradualmente el aislamiento del paciente. Al agregarse este síntoma al compromiso conductual de la enfermedad, se afecta seriamente la sociabilización del paciente.

Compromiso de las habilidades perceptuales motoras

Esto incluye a la visoespacialidad, la visuopercepción, las praxias y las gnosias. Estas funciones requieren de una funcionalidad adecuada de territorios occipitales y de sus conexiones con otros sitios corticales, además de necesitar de la memoria

semántica.

Las habilidades visoespaciales son las que permiten el manejo del espacio corporal y extracorporal, las capacidades visuoperceptivas, el conocimiento del espacio, el ambiente que nos rodea y la interacción con este, y requieren de un adecuado funcionamiento de la percepción, de la atención y de la capacidad de toma de decisiones, que se alteran según el nivel educativo del paciente. Este compromiso suele ser reflejo de una mala interacción por déficit en las conexiones entre estructuras corticales relativamente preservadas. La percepción visoespacial incluye la *estereopsis*, que nos permite discernir la profundidad del medio y las características tridimensionales de los objetos, utilizando, para esto, la disparidad de la visión binocular; la *percepción del movimiento*, que mensura la velocidad y la dirección de los elementos en un determinado contexto espacio-tiempo, condición que resulta elemental para estimar posibilidad de colisión y percibir de manera adecuada el movimiento propio, entre otras funciones; la *visuopercepción* y la *discriminación de ángulos*, evaluables con el test del reloj entre otras pruebas, y la *localización espacial* y la *navegación*, que nos permiten desplazarnos en nuestro entorno, evaluando nuestras características personales y su desplazamiento en un entorno tridimensional, con datos ópticos que requieren de una permanente actualización para que esta navegación ocurra sin accidentes.

A medida que el compromiso cognitivo progresa, se hace presente una mayor dificultad para reconocer y organizar objetos en el espacio, con errores en el reconocimiento, tanto de los objetos en sí como de sus cualidades, funciones y características. Empieza a manejarse mal la perspectiva y la profundidad tridimensional y hay una dismi-

nución en el rendimiento de las pruebas de reconocimiento facial y detección de negligencia visual, además de existir un déficit en la copia de figuras complejas, en particular, de estructuras tridimensionales. Es relevante destacar que, a pesar de no resultar uno de los motivos de queja más frecuente, cuando se realizan evaluaciones cognitivas, la presencia de alteraciones en aspectos de visoespacialidad resulta frecuente y de utilidad sustancial para el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer. Otro de los aspectos interesantes de este compromiso es el considerar que, si bien en individuos añosos existe una reacción lenta frente a estímulos provenientes de la periferia de su campo visual, esto está marcadamente exacerbado en quienes padecen una enfermedad de Alzheimer, lo que aumenta el riesgo de accidentes en la conducción de automóviles.

Denominamos *praxias* a la ejecución de un movimiento voluntario con un fin determinado. Dentro de los distintos tipos de apraxia que pueden describirse, hay dos que

resultan de mayor relevancia en la enfermedad de Alzheimer.

La *apraxia ideomotora*: aquí el paciente falla al intentar ejecutar una orden propuesta por el observador, aunque tal vez dicha acción pueda ejecutarse sin dificultad alguna cuando se realiza de manera espontánea. Los errores pueden ser muy variados, ya que el paciente puede presentar trastornos en la secuencia de movimientos seguida para llevar adelante la orden, en la orientación de los miembros en el espacio o en la coordinación.

La *apraxia constructiva*: provoca en el paciente una dificultad para construir o dibujar formas, por un déficit en la organización espacial de las secuencias y actos que lleven a dicha construcción. En general, en los sujetos con DCL se detecta una baja incidencia de apraxias ideomotoras e ideativas, mientras que, al progresar la enfermedad de Alzheimer, se observa la apraxia constructiva y, posteriormente, un compromiso en el vestir y en la marcha. Los trastornos vi-

Cuadro 2

Compromiso cognitivo no mnésico	Test
Atención	Span de dígitos directo Trail Making Test (A)
Lenguaje	Test de denominación de Boston Test de fluencia verbal
Funciones ejecutivas	Trail Making Test (B) Span de dígitos inversos
Visuoconstrucción	Test del reloj Copia de figuras

suoconstructivos pueden observarse, incluso, al inicio de la enfermedad de Alzheimer.

Es habitual que, como parte del compromiso de estas funciones, el paciente vaya aumentando sus posibilidades de extraviarse, por lo que requiere, inicialmente, del uso de ayuda, como mapas o consejos de terceros para llegar a sitios que le eran habituales y, con la progresión, deja de ser seguro el salir sin compañía. La desorientación es normal que se exprese de manera mayor al disminuir la luminosidad del ambiente y promoverse la alteración de la percepción del entorno.

La evaluación de las funciones no mnésicas

Dada la gran variación sintomática de este compromiso, se requiere de la realización de baterías neurocognitivas específicas para su diagnóstico precoz, con la intención de generar medidas de estimulación que las sostengan, a fin de evitar el quiebre de la relación que ocurre entre el paciente y su entorno al acrecentarse el compromiso de las funciones no mnésicas.

A continuación, planteamos algunas de las pruebas de uso habitual para la medición de estos parámetros y de utilidad para el control evolutivo del cuadro.

Bibliografía

- Marshall GA et al. Executive Function and instrumental. *Alzheimer's & Dementia*. 2011; 7: 300-308.
- Kirova AM, Bays R et al. Working Memory and executive function decline across normal aging, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *BioMed Research International*. 2015.
- Hernández Jaramillo J. Dementia: Language problems as early symptoms. *Acta Neurol Colomb*. 2010; 26(3) suplemento (3:1).
- Toledo JB, Bjerke M et al. Memory, executive and multidomain subtle cognitive impairment. *Neurology*; 2015.
- Weintraub S, Wicklund AH et al. The Neuropsychological profile of Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med* ol. 2012.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical Manual of Mental Disorders. DSM-5. Washington DC: American Psychiatric Association; 2013.
- Mandal PK, Joshi J et al. Visuospatial perception: An emerging biomarker for Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2012; 31.
- Knopman DS, Weintraub S et al. Language and behavior domains enhance the value of the clinical dementia rating scale. *Alzheimer's & Dementia*. 2011; 7.
- Perry RJ and Hodges JR. Attention and executive deficits in Alzheimer's disease: a critical review. *Brain*. 1999; 122.

Síntomas conductuales en la enfermedad de Alzheimer

Pablo Bagnati, Diego Sarasola

Puntos clave (*key points*)

- Los síntomas de conducta en la demencia son frecuentes. Pueden provocar sufrimiento para el paciente y para el cuidador, acelerar la institucionalización, incrementar los costos, empeorar el nivel funcional y aumentar la morbilidad.
- Es importante que el clínico sepa que, detrás de un cambio de conducta o personalidad de un paciente —aún sin deterioro cognitivo evidente—, puede haber un proceso demencial constituido.
- Los síntomas conductuales pueden ser provocados por diversos factores que deben ser revisados, resumidos como las 5D: delirium, drogas, *discomfort*, discapacidades, *diseases* (enfermedades).
- Es esencial involucrar al familiar o al cuidador en la evolución de los síntomas conductuales, tanto para comprenderlo mejor como para tratarlo.
- El tratamiento no farmacológico y farmacológico precoz suele ser eficiente y reducir el estrés del paciente y del cuidador, con beneficios rápidos y duraderos.
- En los cuidados, el objetivo es mejorar los síntomas que el paciente tenga, ya sean dolor, ansiedad, excitación o disnea. Idealmente, hay que evitar internaciones innecesarias. Lo más recomendable es dar cuidados domiciliarios.

Introducción

La enfermedad de Alzheimer es la demencia más común en Occidente. En 2015, hubo una nueva persona con demencia en algún rincón del planeta cada menos de cuatro segundos. El impacto sanitario de esta enfermedad es enorme y, a la vez preocupante, lo que crea una importante carga económica, social y personal. En cada caso, el peso de la enfermedad recae en el seno de la familia. El médico que inicia la asistencia de un paciente con demencia debe saber

que, desde la demencia muy temprana —al lado de los clásicos síntomas cognitivos de la enfermedad o aún sin la presencia manifiesta de ellos—, puede haber síntomas conductuales típicos, como cambios de la personalidad, agitación o apatía, entre otros, que pueden ser altamente discapacitantes para el paciente y graves para su entorno familiar y social. A su vez, dichos síntomas pueden tener un tratamiento eficaz, evitando la caída del nivel funcional del paciente, la temprana institucionalización y el agotamiento de los cuidadores. Muchas personas

con alzhéimer y sus familias, opinan que los síntomas de conducta son los más difíciles y angustiosos de esta enfermedad. En este capítulo se pretende entrenar al médico para reconocer, clasificar y poder realizar las mejores intervenciones en lo concerniente a síntomas de conducta emergentes de la enfermedad demencial.

El ABC de la demencia

Un primer acercamiento práctico en demencias es recordar que estas van a afectar tres grandes áreas. Se las conoce como el *ABC de la demencia* (Figura 1):

- Actividades de la vida diaria
- *Behavioral* (conducta)
- Cognición

Considerando la conducta, en los años 80 comenzó un creciente interés por conocer más sobre estos síntomas en la demencia, ya que aumentó la evidencia sobre un amplísimo espectro de síntomas neuropsiquiátricos que pueden producirse por esta enfermedad, determinantes en la calidad de vida de los pacientes y sus familias.

Un grupo de expertos de la IPA (*International Psychogeriatric Association*) avanzó en el estudio del conocimiento y manejo de los síntomas conductuales estableciendo un consenso que finalmente agrupó a los trastornos del comportamiento en demencias, bajo la categoría de “Síntomas conductuales y psicológicos de las demencias”, conocidos desde allí por sus siglas en inglés, BPSD (*Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia*). Se los definió como “signos y síntomas consecuentes a alteraciones en la percepción, contenido del pensamiento, ánimo y conducta, de presentación frecuen-

Figura 1



te en demencia”. En cuanto a la clasificación, es útil agruparlos a partir del criterio clínico en:

- **Síntomas conductuales** (*behavioral*): usualmente identificados con base en nuestra observación del paciente (lo que objetivamos).

- **Síntomas psicológicos** (*psychological*): principalmente evaluados con base en las entrevistas/anamnesis de los pacientes, cuidadores y familiares (lo que recabamos de lo que nos dice el paciente y su entorno).

Los **síntomas conductuales** son:

- Agitación, desasosiego
- Llanto
- Conductas desinhibidas
- Agresividad física
- Agresividad verbal
- Pregunta estereotipada
- Gritos, insultos
- Reacciones catastróficas
- *Wandering* (deambulación constante, fugas, control y persecución del cuidador).

Los **síntomas psicológicos** son:

- Ansiedad
- Apatía
- Delirios
- Alucinaciones
- Ánimo depresivo
- Falsos reconocimientos
- Alteraciones del sueño

¿Son muy frecuentes los síntomas de conducta en la demencia? Efectivamente, hasta

un 97 % de los pacientes con demencia sufrirá, en algún momento, un síntoma conductual. Típicamente, en la evaluación de un paciente con demencia probable puede presentarse cualquier síntoma de conducta y este puede, a su vez, estar presente en cualquier estadio de la enfermedad. La última edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de las Enfermedades Mentales de la *American Psychiatric Association* (DSM V) describe el cuadro de desorden neurocognitivo mayor “con o sin disturbo de conducta”, si bien no prevé un código para especificar el tipo de conducta. En Australia, se reportó en un estudio que el 92 % de los residentes institucionalizados tenían al menos un BPSD; y, en Holanda, un 81 % presentó síntomas de conducta en el Inventario NPI (Cummings).

¿Por qué es importante detectar y tratar los síntomas psicológicos y de conducta en la demencia (BPSD)? Porque los BPSD pueden provocar:

- Incremento de la hospitalización. Es la primera causa de asistencia a salas de emergencia en lo que concierne a pacientes con demencia.
- Prematura institucionalización.
- Sufrimiento para el paciente y para el cuidador.
- Incremento sustancial en los costos de la enfermedad.

Lo que vemos y objetivamos son síntomas de conducta. Lo que escuchamos y recabamos de las entrevistas/anamnesis del paciente y de los cuidadores son lo que denominamos síntomas psicológicos.

- Empeoramiento de las dishabilidades del paciente.
- Aumento de la morbimortalidad.

Es importante que el clínico no olvide lo siguiente:

- Si un paciente adulto mayor presenta un cambio de personalidad o un síntoma de

conducta disruptivo, puede ser un indicador de demencia temprana, aún sin evidentes síntomas cognitivos.

- Detectar un síntoma de conducta y ocuparse de este (tratarlo) puede atenuarlo o, incluso, hacerlo desaparecer, restableciendo un buen nivel funcional del paciente y confort para todo su núcleo familiar.

Cuadro 1

BPSD agrupados de acuerdo con los síntomas disruptivos y difíciles de manejar



Mas disruptivos y difíciles de manejar

Psicológicos:

- delirios
- alucinaciones
- falsas identificaciones
- depresión
- ansiedad grave

Conductuales:

- agresión física
- wandering
- desasosiego



Moderadamente disruptivos y estresantes

- agitación
- grito estereotipado
- conductas culturalmente inapropiadas
- desinhibición



Más manejables y menos estresantes

- llanto
- insultos
- apatía
- seguimiento, acecho

Un cambio de personalidad o un síntoma de conducta que irrumpe en un adulto mayor puede ser un indicador de demencia temprana, aún sin que haya cambios cognitivos de consideración.

Los síntomas psicológicos y de conducta en la demencia (BPSD) pueden ser más o menos graves, es decir, de diferente impacto para la familia y para el equipo de salud. En el cuadro 1 se pueden ver los BPSD agrupados en cuanto a cuán disruptivos suelen ser y la dificultad para manejarlos.

El viejo paradigma de evaluación de un paciente con demencia posible jerarquizaba la evaluación cognitiva (especialmente de la memoria) respecto de la evaluación conductual y funcional. El nuevo paradigma jerarquiza en forma similar las tres evaluaciones: cognitiva, conductual y del nivel funcional.

Otra aclaración importante en lo que respecta a detección de los síntomas de conducta es que hay una amplia manifestación de conductas con la que es deseable que el clínico se familiarice y las agrupe bajo el clúster adecuado al que pertenecen (por ejemplo, del espectro depresivo, del arco psicótico, etc.). La figura 2 muestra los principales clúster sintomáticos y sus manifes-

taciones conductuales prototípicas.

Poder identificar un clúster sintomático a través de diversas manifestaciones conductuales consiste en observar, reconocer y agrupar, con el objetivo de poder tratar, luego, ese mismo clúster homogéneo (por ejemplo, del *espectro apático*: falta de motivación, indiferencia, nula iniciativa, abandono, etc.). El solo hecho de explicarles a los cuidadores la diferencia entre este clúster y el de un *espectro depresivo* cambia radicalmente el enfoque de los allegados al paciente, lo que motiva conductas proactivas pertinentes para la apatía y, probablemente, decepcionantes cuando se implementan en un cuadro depresivo.

Los síntomas afectivos son más comúnmente encontrados en etapas tempranas de la enfermedad, y la agitación y la psicosis ocurren cuando el paciente tiene un deterioro cognitivo más pronunciado, aunque estos lineamientos generales no son absolutos.

Figura 2
Clúster principales en BPSD



Algoritmo para la evaluación de síntomas psicológicos y conductuales en demencia

1) Evaluar y documentar

Luego de evaluar y detectar los síntomas, se deben documentar la frecuencia, la gravedad, los disparadores, los estímulos que los atenúan y los que los exacerban, y, por último, las consecuencias. Es muy recomendable utilizar una escala o inventario de conducta: estos permiten realizar un *checklist* (chequear un listado de síntomas completo para ver cuáles se encuentran presentes), medir la intensidad del síntoma, su impacto, y, algunos, incluso permiten observar cómo repercute en el cuidador cada síntoma en particular. El Inventario Neuropsiquiátrico (NPI) y la Escala BEHAVE AD (*Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale*) son dos de las más recomendadas en los pacientes con demencia. Se puede complementar con la Escala de Depresión Geriátrica de Yesavage (GDS) en el caso de que sean los síntomas depresivos los que se destaquen en la evaluación.

Los síntomas clave incluyen cambios sutiles en la personalidad, síntomas neuropsiquiátricos consolidados y cambios larvados o más evidentes en el funcionamiento cotidiano. Se recabará:

- Información detallada de la historia médico-psiquiátrica del paciente.
- Datos aportados por el cuidador principal o familiar confiable.

- Posibles desencadenantes (estímulos ambientales, relación con el cuidador, etc.).

Además, es importante estar atento a las comorbilidades clínicas o cuadros psiquiátricos preexistentes que pudieran generar síntomas de conducta, así como tener en cuenta que pueden ser provocados por una serie de problemas físicos subyacentes (por ejemplo, dolor, anemia, retención urinaria) más difíciles de detectar por la disminución de la habilidad cognitiva de comunicar por parte del paciente. La aparición brusca del síntoma nos obliga a tener especialmente en cuenta los aspectos clínicos y también los farmacológicos en pacientes habitualmente añosos polimedicados.

2) Aplicar la evaluación FIAR (físico, intelectual, afectivo-emocional, redes sociales-medioambiente) (Bagnati, P.)

Se trata de una regla mnemotécnica para repasar los pasos de evaluación frente a un signo o síntoma conductual.

a) Físico: aquí lo primero es cerciorarse de que no se esté en presencia de un delirium o síndrome confusional, ya que los pacientes con demencia pueden tener mayor riesgo de tener delirium, y los pacientes con delirium suelen presentar síntomas de conducta en las dos formas clínicas comunes del delirium: hipoactiva e hiperactiva. Un estado de conciencia alterado, un comienzo agudo, un curso fluctuante, inatención y pensamiento desorganizado nos orientarán a diagnosticar-

Involucre al familiar/cuidador en cada paso. Discuta cualquier historia que pueda ayudar al equipo de salud a comprender y manejar el síntoma conductual (por ejemplo, preferencias, rutinas, estímulos contraproducentes).

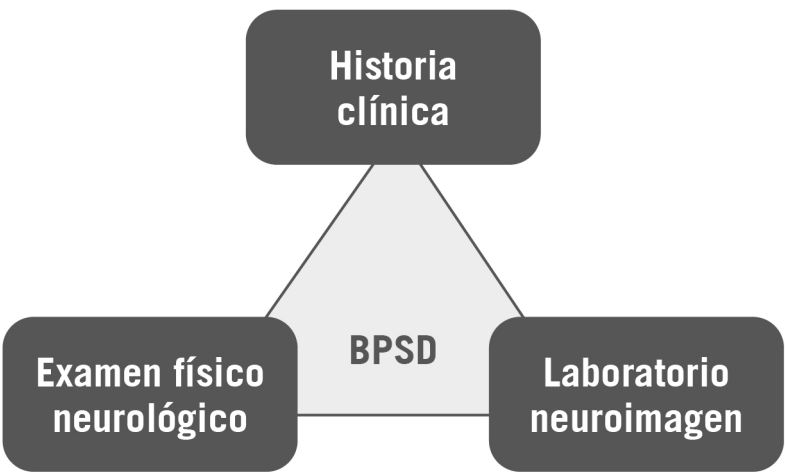
lo. Las alucinaciones visuales son prototípicas. Luego, se debe considerar la presencia de enfermedades (metabólicas, infecciosas, cardiovasculares, respiratorias, autoinmunes, tumorales, etc.) como potenciales etiologías para un síntoma conductual. También se debe tener presente la importancia de las drogas: la mencionada polifarmacia, las interacciones medicamentosas, las dosis altas. Los que se agrupan bajo la palabra *discomfort* (dolor, constipación, retención urinaria, sed, hambre, etc.). Y las dishabili-

dades, por ejemplo, menor audición, menor agudeza visual. Todo esto se ha resumido en las famosas 5D: delirium, *disease* (enfermedades), drogas, *discomfort*, discapacidades (por ejemplo, pérdida visual o auditiva).

b) Intelectual: un repaso del estatus cognitivo debe ser obligado para saber el grado de comprensión, de conciencia de situación y de enfermedad, de iniciativa, de anosognosia sobre los síntomas y de los dominios cognitivos. En esta sección, la mnemotecnica es

Cuadro 2

Evaluación clínica para BPSD



Frente al síntoma conductual, se debe documentar la frecuencia, severidad, los disparadores, los estímulos que los atenúan y los que los exacerban y, por último, las consecuencias. Es recomendable utilizar una escala de conducta y desplegar los pasos de la evaluación FIAR.

Realizar una evaluación de riesgos devenidos de los síntomas de conducta desde el inicio, puede conducir a estrategias eficientes que eviten consecuencias graves.

conocida como las 7A: amnesia (memoria), afasia (lenguaje), apatía (motivación), apraxia, agnosia, anosognosia y alteración de la percepción (información sensorial).

c) Afectivo-emocional: el tipo de personalidad, rasgos de carácter, presencia de depresión, de pérdidas o circunstancias vitales, de ansiedad, o suspicacia/psicosis.

d) Redes sociales/medioambiente: considerar si hay redes sociales y verdadera interacción con estas, la historia de vida del sujeto, su caudal cultural y espiritual. Considerar si hay baja o sobrestimulación.

Un disparador de síntomas conductuales que frecuentemente puede no ser tenido en cuenta es lo concerniente a las capacidades del paciente: si se lo expone a tareas o estímulos en donde no puede responder adecuadamente por sus déficits, puede ocurrir una reacción catastrófica, un cuadro de agitación o creciente irascibilidad. Si, por el contrario, se lo expone a estímulos por debajo de las reales posibilidades del paciente, puede frustrarlo y responder con indiferencia, aislamiento, ansiedad o disforia.

3) Identificar riesgos

Los síntomas conductuales pueden traer consecuencias ingratas o incluso graves para el paciente y para quienes lo rodean. Un repaso sobre algunos aspectos inherentes a la evaluación ayudará a prevenir problemas potenciales:

- ¿Ha evaluado si el paciente ha tenido o tiene ideación suicida? (por ejemplo, se lo sorprendió trepando a un balcón).

- ¿El síntoma conductual ha afectado la

salud o ha puesto en riesgo al paciente o a sus cuidadores? (por ejemplo, arroja objetos, se lleva a la boca para ingerir objetos no alimenticios, como una esponja).

- ¿La deambulación o *wandering* aumenta la probabilidad de problemas o aumenta la inseguridad?

- ¿Es ya el paciente —por sus déficits— negligente para evaluar riesgos para su propia salud o la de terceros?

- ¿Ha tenido o tiene conductas de fuga?

4) Evaluación clínica

Si bien hemos subrayado la importancia de lo físico (FísicoLAR) dentro del algoritmo para la evaluación de los síntomas conductuales en pacientes con demencia, ponemos el mayor énfasis en la evaluación clínica. Como se puede ver en el cuadro 2, la historia (antecedentes de enfermedad actual y enfermedad actual), el examen clínico y el laboratorio con neuroimágenes, son la tríada indispensable para un completo abordaje del paciente. La historia debe ser detallada, contemplando desde fuentes probables de dolor: dentadura, piel, articulaciones, pies, etc., hasta el nivel de hidratación, signos de infección o retención urinaria/constipación. En el examen físico se incluye la evaluación neurológica y el examen de las funciones mentales, por ejemplo, se puede descubrir un *stroke* menor reciente que pasó desapercibido para la familia.

Conclusiones

Los síntomas psicológicos y de conducta en demencia (BPSD) son altamente frecuentes y pueden hacer pagar un alto precio

a los pacientes y a sus cuidadores en términos de estrés y dishabilidades si no son **reconocidos, comprendidos y tratados**. Su correcta evaluación y apropiado manejo, serán

un importante factor para mejorar el nivel funcional del paciente y la calidad de vida propia y de sus allegados.

Bibliografía

- The IPA Complete Guides to BPSD Specialists Guides. © 1998, 2002, 2010, 2012, 2015 International Psychogeriatric Association.
- Bagnati P. Trastornos Conductuales en demencias. En: Allegri R, Roqué M, Bartoloni L, Karin Rubin R, Roqué ML. Deterioro Cognitivo, Alzheimer y otras demencias. Formación profesional para el Equipo sociosanitario. 1era edición. Buenos Aires; 2015: 88-91.
- Bagnati P. Allegri RF, Kremer JL, Sarasola D. Enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Manual para la Familia. Buenos Aires: Editorial Polemos; 2016.
- Brody JA. Life expectancy and the health of older persons. J Am Geriatr Soc. 1982; 30(11): 681-3.
- Burgio L. Interventions for the behavioral complications of Alzheimer's disease: behavioral approaches. Int Psychogeriatr. 1996; 8 Suppl 1: 45-52.
- Colerick EJ, George LK. Predictors of institutionalization among caregivers of patients with Alzheimer's disease. J Am Geriatr Soc. 1986; 34(7): 493-8.
- Cohen-Mansfield J. Assessment of disruptive behavior/agitation in the elderly: function, methods, and difficulties. J Geriatr Psychiatry Neurol. 1995 Jan;8(1):52-60. Review.
- Deimling GT, Bass DM. Symptoms of mental impairment among elderly adults and their effects on family caregivers. J Gerontol. 1986 Nov;41(6):778-84.
- Draper B, Snowdon J, Meares S, Turner J, Gonski P, et al. Case-controlled study of nursing home residents referred for treatment of vocally disruptive behavior. Int. Psychogeriatr. 2000;12(3): 333-44.
- Rabins PV, Mace NL, Lucas MJ. The impact of dementia on the family. JAMA. 1982; 248(3): 333-5.
- Rodney V. Nurse stress associated with aggression in people with dementia: its relationship to hardness, cognitive appraisal and coping. J Adv Nurs. 2000; 31(1):172-80.
- Rovner BW, German PS, Broadhead J, Morriss RK, Brant LJ, et al. The prevalence and management of dementia and other psychiatric disorders in nursing homes. Int. Psychogeriatr. 1990; 2(1):13-24.

Síntomas funcionales

Elisa Smyth

Puntos clave (*key points*)

- El clínico, saber sobre el impacto funcional que sufre una persona con E.A, y por ende su familia y con una manera diferente.
- La evaluación del nivel funcional de un paciente es esencial para el diagnóstico de demencia, ya que es, en realidad, lo que constata si hay diferencias sustantivas entre el accionar previo del sujeto y su nivel de funcionamiento actual (cambio entre lo que el sujeto era y lo que es en ese momento).
- Es importante incluir una escala de actividades de la vida diaria que incluya desde lo más básico, como el cuidado de su higiene, hasta lo más complejo, como el modo de conducir un vehículo, si maneja bien el dinero o un teléfono móvil.
- El relato de un informante confiable conviviente es muy relevante, ya que desnuda cambios mínimos que pueden ser percibidos mejor por alguien que conoce la personalidad previa, hábitos y conductas del sujeto.
- Las personas con demencias son cada vez menos capaces de mantener su autonomía y de cuidar de su propia seguridad.
- Conocer el estado funcional del paciente es útil y necesario para acompañar a la familia en este proceso, contribuyendo a tomar las medidas necesarias para prevenir situaciones no convenientes y velar por el mejor cuidado del paciente.

La enfermedad de Alzheimer (EA) se caracteriza por deterioro cognitivo, conductual o ambos. El resultado de esta combinación da una tercera esfera, que compone la tríada cognitiva, conductual y funcional.

Este trastorno neurodegenerativo conduce a la declinación progresiva de las funciones cognitivas (memoria, lenguaje, praxias, gnosis, y habilidades visoespaciales), asociada a trastornos conductuales o psiquiátricos (delirios, alucinaciones, ansiedad, depre-

sión, vagabundeo), y provoca una disminución en la capacidad para realizar actividades habituales de la vida cotidiana. Así, se ve afectada la funcionalidad de la persona, tanto en lo personal como en lo social y profesional.

En cada persona, la enfermedad se manifiesta y evoluciona de una manera distinta. Generalmente, a medida que la enfermedad avanza, las actividades de la vida diaria se ven afectadas, lo que representa una pér-

dida progresiva de su independencia. En los casos con inicio temprano de la enfermedad, aparecen dificultades sutiles en el área laboral y social. Se evidencian dificultades para recordar hechos, usar el lenguaje, aprender cosas nuevas o adaptarse a nuevas situaciones, expresar emociones o sentimientos, mantener una conversación o utilizar las palabras correctamente a lo largo de esta y en el manejo del dinero. También pueden observarse dificultades en la organización de tareas complejas.

A lo largo del proceso de la enfermedad, aparecen trastornos en la vida de la persona que van limitando la autonomía de forma progresiva y las actividades de la vida diaria se ven afectadas. Las personas con demencias son cada vez menos capaces de mantener su autonomía y de cuidar de su propia seguridad. En etapas avanzadas, serán incapaces de mantener su trabajo, de conducir un automóvil, de realizar operaciones financieras y de realizar actividades con las que pudieran estar familiarizados, como, por ejemplo, cocinar. A menudo, no son ca-

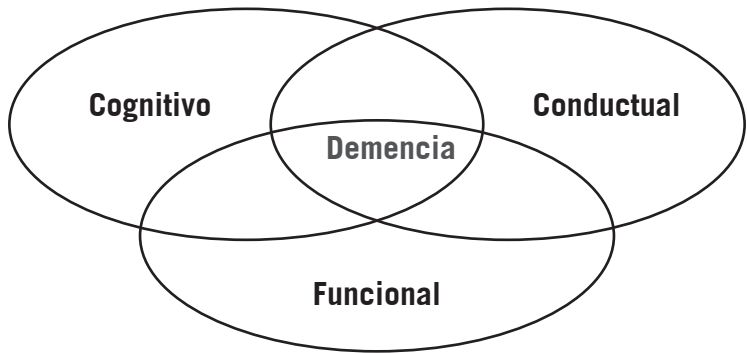
paces de reconocer peligros ni de reconocer sus discapacidades.

Por lo tanto, es importante evaluar —paralelamente a las funciones cognitivas— la funcionalidad del paciente. Conocer el estado funcional del paciente es útil y necesario para determinar su evolución y dependencia, para sí mismo y para acompañar a la familia en este proceso, contribuyendo a la toma de medidas necesarias para prevenir situaciones no convenientes y velar por el adecuado cuidado del paciente.

Las actividades de la vida diaria (AVD) son aquellas actividades que habitualmente y de manera rutinaria realiza toda persona a lo largo del día, así como también a lo largo de su vida. Estas actividades están regidas por la manera personal que cada sujeto tiene de llevarlas a cabo para vivir de forma autónoma e integrada con su ambiente y están en relación con su papel social. Están delineadas por su cultura, intereses, gustos, tipo de trabajo y familia.

Las actividades básicas de la vida diaria se definen como un conjunto de actividades

Figura 1



Referencias: **cognitivo** (memoria, lenguaje, gnosias, praxias), **conductual** (apatía, depresión, ideas delirantes, alucinaciones, agresión, desh inhibición) y **funcional** (familia, social y profesional).

primarias de la persona, que están encaminadas a su autocuidado y movilidad, que le permiten tener autonomía e independencia para vivir sin precisar ayuda. Este grupo incluye actividades como comer, controlar esfínteres, usar el baño, bañarse, vestirse, trasladarse de un lugar a otro, pasear, etcétera.

Las actividades instrumentales de la vida diaria son aquel conjunto de actividades que le permiten a la persona adaptarse a su entorno y mantener su independencia en su círculo social y en su comunidad. Estas actividades incluyen, por ejemplo, hablar por teléfono, realizar tareas en la casa, mantener la limpieza, preparar comidas, gestionar sus finanzas (manejar dinero, el presupuesto, el pago de las cuentas, hacer compras), además de ser capaz de conducir y utilizar medios de transporte.

Las actividades avanzadas de la vida diaria se componen por un conjunto de actividades complejas y elaboradas que tienen que ver con el control del medio físico y del entorno social, que permiten a la persona ser un ser social, mantenerse en contacto con otros, relacionarse y disfrutar. Se incluyen, entre estas actividades, realizar hobbies, actividad física, participar de reuniones sociales, etc.

Las dificultades de la vida diaria para la autonomía del paciente se ven reflejadas en las siguientes áreas y actividades:

- Área laboral
- Área social
- Manejo del dinero
- Uso de tecnologías
- Vida independiente

- Conducción vehicular
- Vestimenta y aseo personal

Área laboral: el abandono del trabajo es una consecuencia propia de la evolución de la enfermedad. En algún momento de esta, si el paciente aún está activo, él y su familia tendrán que enfrentar esta situación. Generalmente, lleva a situaciones dolorosas. Si el paciente es consciente de sus dificultades en su trabajo, por ejemplo, nota su falta de organización o pensamiento claro al momento de planificar y ejecutar tareas, puede ser que se angustie. Se preguntará cómo es posible que se equivoque o no le salga algo que siempre ha hecho. Es consciente de que tarda más que antes en hacer las tareas normales, descubre que necesita más comprobaciones que antes y que puede pensar mejor cuando no se distrae en otras conversaciones, teléfono, computadora u otros distractores externos. Muchas otras veces, los pacientes no se dan cuenta de las dificultades que tienen laboralmente, pero sus pares (colegas, compañeros de trabajo) perciben errores en las tareas rutinarias, olvidos, reportes incompletos o la dificultad o enlentecimiento en su rutina laboral. Es posible que observen un rendimiento más bajo, falta de memoria y fallas repetitivas.

En una primera etapa, el paciente puede reconocer que tiene dificultades para retener información nueva, como recordar un dato que le acaban de proporcionar o explicar lo que se le acaba de decir.

La decisión de dejar de trabajar será un momento crítico, ya sea impuesta por el empleador o bien por la familia. El cese del trabajo es un momento difícil del proceso de la pérdida de independencia. Impondrá una reorganización de la economía, de las actividades diarias, de las obligaciones y

responsabilidades. Los papeles en la familia cambiarán y necesitarán una readaptación de las funciones familiares, lo que es de gran impacto para el grupo familiar.

Área social: también se ve afectada por la EA. Para mantener el contacto y la comunicación con otros, necesitamos poner en funcionamiento las habilidades sociales. Las habilidades sociales son las conductas y destrezas necesarias para mantener interacción social entre dos o más personas. El desarrollo de estas está relacionado con el comportamiento adaptativo. La actividad social es un proceso continuo y recíproco, en el que las personas influyen y se comunican mutuamente. Para que este proceso de interacción social sea adecuado, es necesario el reconocimiento y la aceptación del papel del otro. Es decir, la persona debe ser capaz de percibir, entender, descifrar y responder a estímulos sociales en este sentido. En etapas avanzadas, la persona con EA encuentra dificultades para continuar una conversación, repite lo mismo dentro de la misma conversación o presenta dificultades significativas con el lenguaje expresivo o receptivo, utilizando términos generales como “eso” o “ya sabes lo que quiero decir”, lo que dificulta la secuencia de la comunicación. En formas más leves, la interacción social se ve afectada por la dificultad en encontrar las palabras, aunque el paciente que es más consciente de esta falla evita usar nombres concretos. Por ejemplo, si no recuerda el nombre de una persona, puede utilizar términos afines, como “querida”, “linda”, etc., en lugar de la denominación por su nombre. Muchas veces, presenta cambios sutiles de comportamiento o de actitud, que se traducen en una menor capacidad para identificar claves sociales o leer expresiones faciales.

Si el paciente presenta apatía, tendrá una disminución en la conducta, en el interés y en la motivación, por la cual las relaciones interpersonales irán perdiendo su interés, y la falta de contacto y la búsqueda de participar de reuniones se verán afectadas. Como resultado, la interacción social irá disminuyendo. Como se explicó, el trabajo nos relaciona socialmente y nos aporta un abanico de gente para interactuar; al perder el trabajo, también se pierde una parte importante de las relaciones y del papel social que nos define, limitando aún más las posibilidades de interacción.

Manejo del dinero: uno de los indicios en la demencia puede ser la incapacidad de administrar los recursos económicos. Las habilidades para administrar dinero se pueden detectar ya en pacientes con deterioro cognitivo leve. Pueden comenzar presentando dificultad para contar el dinero, administrar o pagar facturas o realizar cheques. Se pierde primero la capacidad de manejar dinero, antes que la noción de que se necesita dinero. Por lo que se recomienda que la persona tenga una pequeña suma de dinero que le proporcione cierta independencia y bienestar. Es importante que se lo deje pagar algunas compras con su propio dinero. Este déficit también implica la reorganización de la economía familiar.

Uso de tecnologías: los procesos cognitivos involucrados en el manejo de computadoras y teléfonos celulares, al principio de la enfermedad, se encuentran conservados. Es en el uso de dispositivos táctiles en donde se encuentran las mayores dificultades. Es útil la utilización de un teléfono celular o de un localizador, ya que podría ser de ayuda por si el paciente se extravía o se retira por largos períodos, para poder encontrarlo y no

vivir momentos de angustia ante la ausencia del ser querido. Pueden presentar dificultades para prestar atención a programas televisivos y también perder el interés en una película, dado el déficit de memoria a corto plazo y los cambios de humor e interés del paciente.

Vida independiente: esto incluye disfrutar del tiempo libre, generar relaciones, realizar actividades de un modo independiente. Los pacientes con deterioro cognitivo experimentan progresivas dificultades para comprometerse en actividades de tiempo libre o recreativas, muchas veces, debido a la apatía que presentan, por los síntomas de la esfera depresiva o por dificultades para organizar actos motores complejos necesarios para realizar una actividad.

En ciertos casos, la invitación a realizar una actividad confronta al paciente con sus dificultades cognitivas, de planificación, de resolver problemas, por lo cual la vida independiente se ve amenazada, volviéndose cada vez más dependiente. Según el grado de afectación cognitiva, se deben buscar actividades que el paciente se sienta capaz de realizar. Estas actividades deben ser simples y coincidir con los gustos y afinidades de la persona, con el fin de buscar mantenerlos activos y ocupados.

Mantener la mayor independencia posible siempre trae beneficios a la persona con EA como así también a su cuidador, ya que estimulan y contribuyen a retrasar el deterioro, beneficia el estado anímico del paciente y su autoestima. También favorece la expresión de los sentimientos, por lo que se recomienda que el paciente mantenga sus rutinas, aunque sea con ayuda, y sostenga lo más posible su vida independiente, ya que, en etapas avanzadas de la enfermedad, el cuidado continuo será necesario como así

también se tendrá que evaluar la externalización del hogar.

Manejo de la medicación: en estadios leves, la medicación puede ser manejada por el propio paciente. Conforme la enfermedad progresa, es preferible la supervisión de un cuidador, ya que el paciente puede omitir las tomas, confundirlas o ingerir comprimidos de más. Por eso, es necesario suministrar la medicación y no dejar al alcance del paciente los medicamentos.

Conducción vehicular: es un tema que compromete la autonomía del paciente y que se tendrá que evaluar desde el comienzo de la enfermedad, ya que puede correr riesgos para sí mismo y para terceros. El consenso internacional define que las personas con demencias no deben manejar. Si bien esto es claro, muchas veces no se cumple. En Estados Unidos, la Academia Americana de Neurología definió que, si el paciente se encuentra en un estadio I de la escala denominada Clinical Dementia Rating (CDR), no debe conducir. Esta escala CDR se usa para evaluar la gravedad de la demencia y se puntúa desde 0 (no déficit) hasta 3 (déficit grave). En etapas iniciales de la enfermedad, como puede ser en pacientes con deterioro cognitivo leve o CDR 0,5, deben ser alertados de los riesgos del manejo. En este estadio, las habilidades para conducir no están comprometidas; a medida que avanza la EA, el manejo se torna inseguro.

El profesional tratante deberá preguntar sobre el manejo desde el principio del diagnóstico y necesitará un informante objetivo dentro del grupo familiar que operará como evaluador de las situaciones de manejo. En algunos casos, pueden tender a minimizar la información del riesgo por verse ellos afectados y por el simple mecanismo de negación

de reconocer a su familiar enfermo.

Las siguientes funciones intelectuales son necesarias para una conducción vehicular segura:

Atención dividida: permite mantener, por ejemplo, una conversación con el acompañante mientras maneja y tener atención en las incidencias de tránsito.

Memoria: recordar a dónde se dirige, una calle determinada, el camino; y memoria a corto plazo para recordar información que se presente en el camino.

Habilidades visoespaciales: tener orientación izquierda-derecha. Mantener la distancia entre un auto y otro.

La evaluación cognitiva solicitada por el médico neurólogo o neuropsiquiatra es un estudio de utilidad que permite orientarse sobre sus capacidades de conducción. Esta prueba será tomada por un neuropsicólogo o psicólogo, quien evaluará al paciente con pruebas que estudian la memoria, la atención, las habilidades visoespaciales, la orientación y las funciones ejecutivas. Junto con la entrevista clínica y los datos obtenidos por los informantes, ayudará a determinar si el paciente puede o no continuar manejando.

Un estudio realizado en nuestra población, en el 2015 (Crivelli y col.), analizó el rendimiento de personas con demencias leves en una evaluación de manejo. Consistía en que la persona manejara en un simulador y en una prueba de manejo real en un circuito vehicular para el estudio. Esta investigación determinó que las pruebas cognitivas que mejor predicen la capacidad de manejo vehicular son el *Trail making B*, la fluencia verbal semántica (animales) y la Escala de Detección de Olvidos.

Ya que se trata de un tema delicado y riesgoso, se tendrá que seguir de cerca los cambios que el paciente sufre para ir evaluando la continuidad o no del manejo vehicular. Desde el comienzo, el médico deberá concientizar al paciente y a los familiares de las habilidades comprometidas en la conducción. Y, gradualmente, se tendrán que ir modificando hábitos en el manejo, como, por ejemplo: buscar horarios en donde la densidad vehicular sea escasa, hacer recorridos conocidos, recorrer distancias cortas, evitar autopistas cargadas, desplazamientos nocturnos o concentraciones de tráfico.

Cuando el manejo se vuelva inseguro y la prohibición de continuar manejando se tenga que establecer, los pacientes variarán en la respuesta ante esta imposición. La aceptación, el enojo y la resistencia serán las conductas frente para las cuales el médico y los familiares tendrán que buscar la mejor manera de sobrellevarlas.

Vestimenta y aseo personal: este es un hábito que refleja un aspecto de la personalidad del paciente, por lo que hay que cuidar que la persona mantenga, dentro de sus posibilidades, su estilo. En la EA pueden surgir complicaciones, como no ponerse la ropa adecuada para la estación o la temperatura del año, no encontrarla aun no teniendo cambios en los lugares de guardado; no querer cambiarse, ya que no recuerdan cuántos días hace que la usan. Se pueden colocar la ropa de manera equivocada por olvidar el orden para vestirse o el uso de la prenda. Pueden tener dificultades para abrocharse o cerrarse las prendas. Es importante sustituir prendas con botones, cremalleras y cordones por prendas sencillas de abrochar, como los velcros. Si bien la vestimenta sufrirá modificaciones, se deberá buscar la manera en que la persona continúe llevando sus obje-

tos personales con los que se siente identificado. Es posible que el paciente tienda a desvestirse y a no querer bañarse. Hay que tener en cuenta cómo eran antes de enfermarse los hábitos de higiene de la persona y tratar de mantenerlos; por ejemplo, si se bañaba de noche, no cambiarlo a la mañana.

Estas complicaciones se hacen presentes por los factores cognitivos que interfieren en la habilidad para vestirse: no puede organizar y planificar qué ponerse. Hay factores físicos que dificultan el vestirse, como, por ejemplo, la falta de equilibrio o por apraxia.

Dormir y descansar: las personas que padecen enfermedad de Alzheimer suelen presentar alteraciones en el ritmo del sueño. Las alteraciones en el descanso y las dificultades del sueño serán tratadas por el psiquiatra, quien, en primera instancia, revisará la higiene del sueño, buscando corregir, en el caso necesario, hábitos no adecuados para el buen descanso, además de considerar los casos en los que fuera necesario realizar alguna intervención farmacológica para regular el sueño.

En ocasiones, los pacientes se pueden despertar varias veces durante la noche y deambular en la casa. Sus despertares pueden obedecer a miedos nocturnos, ruidos que desconozcan o desconocimiento dentro de su habitación. Por su déficit cognitivo, puede que no reconozcan o se desorienten dentro de su hogar. Hay que explicar a los familiares que estas conductas pueden ser frecuentes. Como medida preventiva, si el paciente tiende a deambular, se deberá asegurar la puerta de salida para no correr riesgos y cerrar escaleras en el caso de que las hubiese, previniendo caídas y futuros traumatismos.

Como venimos desarrollando, en la enfermedad de Alzheimer se produce un deterioro

constante de las capacidades, incluyendo la capacidad para llevar a cabo las actividades necesarias para vivir independientemente. Los síntomas funcionales son de gran impacto en el paciente y en la familia.

El diagnóstico inesperado de una enfermedad discapacitante y progresiva como es la EA es un difícil momento que atravesará el grupo familiar. Es un desafío para sus capacidades de adaptación y esta dependerá, en gran parte, del tipo de estructura y estilo de convivencia que haya desarrollado la familia.

La familia es un sistema en el que cada miembro interactúa con los otros en forma constante: lo que le sucede a uno de los elementos del sistema influye invariablemente en todos los otros integrantes en una ida y vuelta continua. Una enfermedad en alguno de sus integrantes siempre será un impacto en el devenir del ciclo vital familiar.

En este contexto de familia entendido como sistema, se debe mencionar el estrés que esta sufre ante los cambios de alguno de sus integrantes. El médico deberá acompañar y realizar psicoeducación a la familia acerca de los procesos que irán viviendo y sobre cómo afrontar los cambios necesarios para el mejor funcionamiento posible.

Recomendamos a los médicos tratantes informar a la familia desde el comienzo de la enfermedad. Los métodos que se deben implementar son los que aseguren una mayor adhesión al tratamiento del paciente y disminuyan el estrés del cuidador principal, lo cual implica una activa comunicación entre el grupo familiar y el equipo médico. El momento del diagnóstico es una situación difícil para el paciente y para su entorno. Después de que el médico neurólogo o neuropsiquiatra plantea el tratamiento que se debe seguir, es parte del proceso brindar un espacio de contención y psicoterapia. En este proceso, es muy importante incluir

información acerca de la enfermedad. Para ello, usaremos la psicoeducación, que está establecida como una intervención psicológica; tales intervenciones psicológicas pueden fomentar el reconocimiento temprano de los síntomas y, entonces, ayudar a manejar futuros síntomas.

Es necesario que el familiar conozca la patología, sus síntomas, su curso y su prevalencia de lo que padece su familiar, así puede entender y aprender sobre el curso de la enfermedad. A la vez, la psicoeducación tiene como objetivo reducir fantasmas, mitos o brindar información apropiada que, en muchos casos, la familia dispone, pero que puede ser inapropiada o escasa. La psicoeducación no es meramente una clase, aunque busca aportar conocimiento. Es una primera modificación de la percepción de lo que al paciente le sucede y es un proceso que en el curso del tratamiento será reiterado acorde al avance de la enfermedad.

Información que tiene que estar presente en el proceso psicoeducativo

- Qué es y qué significa la enfermedad de Alzheimer
- Diferentes estadios
- Tratamientos disponibles
- Síntomas cognitivos
- Síntomas conductuales

- Síntomas funcionales
- Cómo ayudar al paciente
- Cómo estimular la memoria
- Cómo mejorar el ambiente
- Estrés del cuidador. Cómo cuidarse

En el espacio psicoterapéutico, trataremos cada uno de los puntos detallados anteriormente, brindando información, contención y buscando la mejor solución posible para enfrentar los cambios que se van produciendo en el paciente y la familia.

La acción de la psicoeducación parece ir más allá del realce de la conformidad; es un modelo que aspira a ayudar a la detección temprana de síntomas, lo que traería aparejada la anticipación para el mejor funcionamiento del paciente y de su entorno.

La utilidad de la psicoeducación mejora la adherencia al tratamiento y el resultado clínico. Las pautas futuras del tratamiento deben promover su uso regular entre clínicos y formar parte del tratamiento.

Los síntomas funcionales modifican la independencia y la funcionalidad del paciente y, por reflejo, a la familia, invalidándolos en muchos casos. Acompañar y contener al paciente y a la familia no solo es un acto médico necesario, si no humano en este difícil camino de la enfermedad de Alzheimer.

Bibliografía

- Bagnati P (comp.), Allegri RF, Kremer J, Taragano F. Enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Manual para los cuidadores y el equipo de salud. Buenos Aires: Editorial Polemos; 2003.

- Bagnati P (comp.), Allegri RF, Sarasola D. Enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Manual para la Familia. Buenos Aires: Editorial Polemos; 2016.
- Beck AT, Rush AJ, Shaw BF, Emery G. Cognitive Therapy of Depression. New York: Guilford Press; 1979.
- Ginsberg JLC. Carga subjetiva y percibida por el cuidador y su relación con el nivel de deterioro de pacientes con diagnóstico de demencia. Revista Venezolana de Psiquiatría y Neurología. 2005; 51(104).
- Kales HC, Gitlin LN, Lyketsos CG. Assessment and management of behavioral and psychological symptoms of dementia. BMJ. 2015; 350: h369
- Mesulam M. Principles of behavioral and Cognitive Neurology. Oxford: Oxford University Press; 2000.
- Micheli F y Fernández Pardal M. Neurología del anciano. Buenos Aires: Editorial Panamericana; 1996.
- Portet P, Visser J, Frisoni GB, Nobili J, Scheltens P, et al. Mild cognitive impairment in medical practice: critical review of the concept and new diagnostic procedure. Report of the Mild Cognitive Impairment (MCI) working group of the European Consortium on Alzheimer's Disease (EADC). Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. 2006.
- Steinglass P. Grupos de discusión multi-familia para pacientes con enfermedad médica crónica. Family System and Health. 1998; 16: 55-70.
- Yesavage JA, Friedman L, Ancoli-Israel S. et al. Development of diagnostic criteria for defining sleep disturbance in Alzheimer's disease. J Geriatr Psychiatry Neurol. 2003; 16(3): 131-9.

Enfermedad de Alzheimer: diagnóstico

Jorge Campos

Puntos clave (*key points*)

- La creciente prevalencia de las demencias hace prioritario que el clínico tenga conocimientos de una sistemática diagnóstica básica para detectar la enfermedad.
- El desafío actual es diagnosticar en las etapas más tempranas. El déficit de la memoria reciente es el síntoma más común de estas enfermedades, pero no se debe soslayar un cambio de conducta o personalidad como el primer emergente de un proceso demencial.
- Diferenciar la demencia del envejecimiento normal y del delirium es un paso esencial en una primera aproximación al paciente con deterioro cognitivo o conductual.
- Lo habitual es una evolución lenta y gradual, por lo cual cualquier cambio agudo o en un plazo corto tanto en sus inicios como en el transcurso de la evolución debe hacernos sospechar otro diagnóstico. Causas diferenciales, como las encefalopatías, los cuadros tóxicos, por priones, etc., son de las más frecuentes.
- La sistemática diagnóstica siempre debe incluir un examen neurológico, psiquiátrico, neuropsicológico, de laboratorio y neuroimágenes. De acuerdo con cada caso, se aplicarán más estudios específicos.
- Nunca se debe prescindir de un informante calificado para evaluar antecedentes familiares y personales, nivel funcional previo y actual.

El diagnóstico de deterioro cognitivo, en general, y de la enfermedad de Alzheimer, en particular, suele ser fácil para el médico especialista en la mayoría de los casos, pero difícil en algunos casos particulares y para médicos no especializados o con poca experiencia en el tema. Este es uno de los motivos por los que es fundamental poner en claro ciertos conceptos que permitan al profesional sospechar y diferenciar el problema cognitivo y el diagnóstico diferencial

a partir de sus causas.

La enfermedad de Alzheimer es una enfermedad degenerativa que puede iniciarse hasta veinte años antes de la manifestación de los síntomas. La evolución es lenta y gradual, los cambios suelen llevar una pendiente negativa suave, con alguna meseta de estabilidad en algunos casos. Por eso, cualquier cambio agudo o en un plazo corto, tanto en sus inicios como en el transcurso de su evolución, debe hacernos sospechar

otro diagnóstico o en una intercorrelación. Diagnósticos diferenciales como las encefalopatías, los cuadros tóxicos, la demencia vascular, la enfermedad por priones, etc., suelen plantearse con frecuencia. Con respecto a las intercorrelaciones que producen cambios en la evolución, como las infecciones, los trastornos metabólicos (hiponatremia, deshidratación, trastornos en el eje tiroideo, etc.), o accidentes cerebrovasculares, hematomas subdurales, neoplasias, etc., pueden aparecer en cualquier momento del transcurso de esta enfermedad.

La edad es el factor de riesgo más importante para padecer enfermedad de Alzheimer. La gran mayoría de las personas que presentan demencia comienzan después de los 65 años y se incrementa hasta casi en un 50 % después de los 85 años. Esta frecuencia alta es la que se debe tener presente cuando un paciente presenta una queja subjetiva de problemas de memoria o cognitivos, o cuando sus familiares ven cambios en su funcionamiento, conducta, lenguaje, resolución de problemas, desorientación temporal o espacial.

En paralelo, en alguien menor a esa edad sin antecedentes familiares que nos hagan pensar en un alzhéimer genético o sin trastornos de lenguaje inicial y conducta, que nos hagan pensar en una demencia frontotemporal, se debería sospechar la presencia de alguna demencia de otra etiología y buscar, por ejemplo, una causa de encefalopatía viral, autoinmune, tóxica o degenerativas raras, como las prionopatías, por ejemplo, tal como se discutirá en próximos capítulos.

A. Anamnesis: el primer paso del diagnóstico es una muy buena anamnesis, es decir, un exhaustivo interrogatorio tanto al paciente como a los familiares o acompañantes. Este primer paso es clave, independiente-

mente de los métodos complementarios que se utilicen.

Algunos de los puntos que no deben olvidarse al realizar la anamnesis son:

1. Rendimiento mnésico: La característica sobresaliente de la enfermedad de Alzheimer es la pérdida inicial y progresiva de la memoria más reciente; generalmente, le siguen los problemas del lenguaje (anomalías y fluencia verbal), problemas visoespaciales, problemas ejecutivos y de atención. En muchos casos, un buen interrogatorio se aproxima con bastante exactitud a un diagnóstico, por lo que los estudios servirían solo para corroborar nuestra impresión o bien para descartar otros problemas, como casos mixtos, y evaluar el estadio funcional. Una de las primeras cosas para indagar es el momento de inicio de los problemas de memoria, qué magnitud tienen estas fallas y si esto ha dificultado, entorpecido o motivado la pérdida de su actividad laboral. En algunas oportunidades, el paciente decide por su propia iniciativa o como sugerencia de la familia dejar de ir al banco, de viajar en transporte público o de conducir vehículos, por ejemplo. Se debe evaluar si ha dejado de asistir a reuniones sociales o cambiado de gustos y *hobbies*, si han notado cambios de conducta, como, por ejemplo, alguien pudoroso que ahora ya no lo es o que hace comentarios soeces o inapropiados al contexto, o si tiene risa y llanto inapropiados. Estos síntomas usualmente se desarrollan de modo progresivo. Suele suceder que la familia menciona solo los últimos meses como los problemáticos, que son los que los preocuparon al punto tal de solicitar la consulta, pero, si uno pregunta minuciosamente sobre hechos menos importantes, se pueden detectar fallas menos significativas en estadios previos para establecer con ma-

mayor exactitud el verdadero inicio de la sintomatología cognitiva.

2. Factores de riesgo cardiovascular: hipertensión arterial, dislipidemia, diabetes, tabaquismo, sedentarismo, arritmias, episodios sincopales.

3. Hábitos alimentarios: frecuencia y calidad de la alimentación, cambio en los hábitos o si su alimentación es de calidad. Es habitual descubrir que —sobre todo si viven solos, comúnmente por el fallecimiento del cónyuge— con mucha frecuencia dejen de ingerir alguna comida (generalmente, la cena o el desayuno), o que la calidad de la alimentación pase a ser pobre y esto genere pérdida de peso, trastornos nutricionales y déficits vitamínicos que pueden desencadenar problemas o agravar los preexistentes.

4. Presencia o antecedentes de neoplasias: las patologías neoplásicas tienen alta incidencia en este rango etario y, muchas veces, los pacientes no suelen realizar los controles médicos adecuados y pertinentes, por lo que pueden pasar desapercibidas.

5. Calidad del sueño: la calidad y cantidad del sueño influye en el rendimiento cognitivo. En el caso de que duerma acompañado, debe indagarse con la pareja la presencia de roncopatías con apneas del sueño o sin estas. Estas patologías, además, tienen repercusión en los aspectos cardíacos y cerebrovasculares, y en los últimos años se ha visto que podrían tener relación con la acumulación de amiloide a nivel del sistema nervioso central y con ello favorecer la aparición de enfermedad de Alzheimer. Algo frecuente en el sueño son los movimientos bruscos de extremidades, caídas de la cama o somnolencia, lo que podría hacer pensar en otra

patología, como la demencia por cuerpos de Lewy, que se presenta aproximadamente en el mismo rango etario y, en muchas ocasiones, hasta en un 40 % de los casos según las series, en presentación mixta con la enfermedad de Alzheimer, tal como se ha observado en series de autopsias.

6. Antecedentes de afectación de SNC: traumatismos, cirugías, infecciones e internaciones que pudieran haber tenido, en forma directa o indirecta, algún daño en el sistema nervioso central.

7. Antecedentes de delirium: es muy frecuente que se pida, en la interconsulta mientras el paciente está internado, o después de esta, indagar a los familiares o médicos acerca de si perciben algún cambio o han observado cuadros de excitación psicomotriz en unidades cerradas, como terapia intensiva o unidad coronaria, y que esto desencadene en un cambio en lo cognitivo o en la pérdida de función en sus actividades de la vida diaria ya de regreso a su casa. El haber presentado un cuadro de delirium es un factor de riesgo para presentar posteriormente un síndrome demencial.

8. Esquema farmacológico que recibe: preguntar por los medicamentos que ingiere y recordar las interacciones deletéreas de estos como efectos secundarios sobre los aspectos cognitivos, de la motricidad, marcha, etc. Es muy frecuente el uso de medicamentos para dormir como benzodiazepinas, anticonvulsivantes —que pueden estar en dosis tóxicas si no se monitorean sus niveles o no se prevé las interacciones con otras drogas—, inductores del sueño y, muy frecuentemente, medicamentos para evitar incontinencia urinaria o incluso para aumentar el apetito, que suelen generar pro-

blemas por sobredosis o por efectos de sus principios activos.

9. Antecedentes familiares: de enfermedades, en general, y de demencias, en particular, en padres, abuelos, tíos y hermanos, lo que nos puede hablar de mayor susceptibilidad o directamente de la transmisión de alguna mutación dominante en el árbol genealógico. Si existieran antecedentes de demencia de inicio en edades menores a 65 años, se debería sospechar la posibilidad de alguna transmisión genética como primer cuadro para descartar.

B. Examen físico: el examen físico general, y neurológico en particular, cumple un papel vital para el diagnóstico no porque la enfermedad de Alzheimer presente algún signo específico, sino para descartar otras patologías neurológicas que pudieran cursar con alteraciones cognitivas. El paciente que solo tiene enfermedad de Alzheimer suele no presentar en sus inicios cambios en el examen físico. El examen neurológico nos resulta más útil como diagnóstico diferencial o sospecha de otra enfermedad.

La característica más llamativa en la enfermedad de Alzheimer es el llamado “giro cefálico” (cuando se le pregunta al paciente por alguna especificación, este gira su cabeza esperando que el acompañante conteste, lo ayude o, simplemente, le repregunta para que este conteste por él). Es un signo bastante precoz en la enfermedad, ya que, como mencionamos, el compromiso de la memoria es generalmente la característica inicial.

Encontrar en el examen neurológico alteraciones tales como rigidez debería hacer sospechar de la enfermedad de Parkinson o parkinsonismos (como la demencia por cuerpos de Lewy o el parkinsonismo cerebrovascular). El característico temblor en

cuenta monedas orienta al diagnóstico de Parkinson primario.

En los estadios más avanzados de la enfermedad de Alzheimer, pueden observarse compromisos motores, como rigidez generalizada y paratonías. También se pueden hallar en trastornos mixtos con compromiso vascular de pequeños vasos. Los estudios de imágenes ayudan a precisar la causa correspondiente.

La presencia de trastornos iniciales en la marcha y la aparición de mioclonías debería ser motivo para sospechar de otras patologías, tales como la enfermedad priónica (por ejemplo, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob). En la enfermedad de Alzheimer, estos signos son más frecuentemente hallados en estadios avanzados.

La presencia de limitaciones focales, junto con antecedentes de parestias, hemianopsias, hemianestesias, etc., orienta a pensar en cuadros vasculares.

Existen algunos signos que son más característicos de otras patologías o son características patognomónicas, como pueden ser las limitaciones de la mirada vertical y la falta de reflejos posturales en la parálisis supranuclear progresiva o los movimientos coreicos en la enfermedad de Huntington.

Si bien algunos trabajos epidemiológicos mencionan que la disminución de la velocidad de la marcha es una característica de la enfermedad de Alzheimer, tenemos que recordar que esta suele aparecer en la enfermedad avanzada en años y que el diagnóstico ya fue realizado tiempo atrás y con los signos y sintomatología mencionados previamente, por lo que no debería tenerse en cuenta para diagnosticar y, menos aún, como un marcador temprano de la enfermedad.

C. Estudios complementarios: un análisis de laboratorio completo que incluya la rutina

de sangre y orina nos permitirá ver posibles causas tratables, como anemias, trastornos del funcionamiento hepático o del funcionamiento renal. Se deben incluir posibles elementos metabólicos como Na y K, calcemia y perfil tiroideo, así como el dosaje de vitamina B₁₂ —existe evidencia creciente de atrofia hipocámpal debido a déficits de complejo vitamínico B—, homocisteinemia, dosaje de vitamina D y, de ser necesario, dosaje de drogas (por ejemplo, anticonvulsivantes). La solicitud de estudios para descartar VIH y el pedido de VDRL se realiza siempre que sea pertinente, se sospeche alguna causa de contagio venéreo o por antecedentes de transfusiones sanguíneas.

D. Neuroimágenes: las neuroimágenes son claves, no solo por la información que aporta en cuanto a estructuras cerebrales, sino además para descartar problemas tratables, como hematomas subdurales, tumores, abscesos, hidrocefalia, etc. Si bien algunos estudios epidemiológicos pueden considerar esto un gasto innecesario en coberturas de salud que podrían ahorrarse en casos clínicos típicos, existen patologías (como tumores de crecimiento lento, por ejemplo, meningiomas), que muchas veces suelen crecer y comprimir estructuras frontales sin generar sintomatología clara ni tampoco signos neurológicos que permitan deducir estos y que podrían descartarse con estudios de imágenes. Lo mismo podría decirse de las hematomas subdurales crónicas postraumáticas o sin traumatismos claros o leves. Por la sensibilidad de estos, es preferible una resonancia magnética nuclear de cerebro por sobre la tomografía computarizada, siempre que sea posible y accesible desde lo económico y lo geográfico, y que no presente prótesis metálicas de material ferroso, válvulas cardíacas o marcapasos, ya que son

impedimento para realizar estudios magnéticos. Cabe aclarar que no todas las prótesis son ferrosas; la mayoría de las actuales son de titanio y esto permite realizar los estudios sin problemas, pero es menester tenerlo en cuenta antes de solicitar estos estudios. La RMN cerebral presenta mayor sensibilidad para evaluar el estado de la sustancia blanca. Es frecuente encontrar leucoaraiosis, infartos lacunares en territorios silentes —es decir, sin una expresión clínica de dicho evento— y pequeños sangrados. Esto puede verse en la secuencia de difusión y micro-sangrados, como se ve con la técnica de Gre. Esta última podría tener relación con angiopatía amiloide. Conocer esto también contribuye a evitar prescripciones que puedan empeorar los cuadros, a aclarar diagnósticos y a prever futuras complicaciones. La RMN permite ver regiones con detalle, como los hipocámpos en cortes coronales y axiales, que permiten ver atrofia en estadios leves. También existen técnicas que pueden ayudar en los diagnósticos diferenciales o muy iniciales, como las volumetrías hipocámpales o corticales de regiones específicas, las espectroscopias y las tractografías. Estas técnicas, al igual que la mayoría de los estudios específicos, deben de ser interpretados en el contexto del estudio global y en cada paciente en particular.

En la enfermedad de Alzheimer se observa atrofia generalizada cortical con compromiso de estructuras mediales, en particular, hipocámpales, formaciones que participan principalmente en la memoria anterógrada (la memoria del tiempo más reciente). La pérdida de neuronas de las regiones parietales también son características y es muy común ver la ventriculomegalia exvacuo en esta patología. En algunos casos de atrofia, se plantea el diagnóstico diferencial con la hidrocefalia normotensiva (HNT), también co-

nocida como síndrome de Hakim Adams, la que, generalmente, se presenta con pérdida de control de esfínteres urinarios, trastorno en la marcha parecida a la del parkinsonismo y trastornos cognitivos. En las imágenes, se ven ventrículos laterales aumentados de tamaño con hipodensidad periventricular o imágenes aumentadas de intensidad en la RMN, pero con poca atrofia o incluso las cisuras disminuidas en la corteza debido a este aumento del tamaño de los ventrículos. De ser necesario, eventualmente, debe realizarse una cisternografía radioisotópica, la medición del vaciamiento de líquido ceforraquídeo por RMN o el diagnóstico definitivo con punciones evacuadoras seriadas.

Las presentaciones atípicas, como las variantes frontales o la denominada atrofia cortical posterior, que muestra atrofia a nivel del lóbulo occipital inicialmente, se presentan con cambios de conducta, principalmente en las primeras, y visoespaciales, en las segundas.

E. Evaluación cognitiva: el estudio de las funciones mentales superiores es amplio y apasionante. Para el médico generalista, o incluso para el neurólogo no entrenado, puede ser difícil elegir o interpretar el análisis de los resultados. La herramienta más utilizada y más ampliamente conocida es el Mini Mental Test (MMSE), que, si bien es muy específica para detectar demencia con niveles por debajo de 24 puntos, es muy poco sensible para detectar cuadros cognitivos leves, en donde la mayoría rinde por arriba de los 26 puntos. También resulta poco útil para evaluar pacientes analfabetos o con baja escolaridad. En este último caso, se puede llegar a utilizar el Fototest, diseñado para este grupo de personas. Otras herramientas de *screening* que pueden ser utilizadas son el test del reloj, el MIS (*Me-*

mory Impairment Screen), versión abreviada, el MOCA (*Montreal Cognitive Assessment*) o el ACE (*Addenbroke's Cognitive Examination*). Estos dos últimos presentan una ventaja para la evaluación de consultorio, por la relación tiempo/información y porque mejoran mucho la sensibilidad para incipientes problemas cognitivos. Su administración suele demandar menos de veinte minutos y permite obtener valiosa información de diversos dominios cognitivos. Las debilidades, como en otros casos, son la necesidad del evaluador de un breve entrenamiento sobre estos y sobre la valoración de los resultados. Lo importante es que el médico se familiarice con alguno de ellos, tanto para realizar el testeo como para comprender y saber interpretar los resultados.

Cuando se dispone de tiempo, profesionales entrenados y posibilidades geográficas, lo ideal sería medir con una batería amplia como una evaluación neurocognitiva (ENC), que conste de varios pasos y permita medir distintas áreas con diferentes test, teniendo en cuenta para su valoración la edad y la escolaridad.

La atención puede evaluarse con el TMT (*Trail Making Test*) A, retención de dígitos (*digit span*), *stroop test*, etc. La memoria debe evaluarse en modo verbal y visual. Existe gran cantidad de test específicos y validados en nuestro medio, como la memoria de relatos (*Wechsler Memory Scale-Revised*) y la lista de palabras, como el Aprendizaje Auditivo Verbal de Rey, *California Verbal Learning Test*, etc. Para memoria visual, la figura compleja de Rey, *Benton Visual Retention Test Revised*, etc. El lenguaje puede evaluarse con test de denominación, como el de Boston, evocación categorial (FAS, animales, verduras). Las funciones ejecutivas se evalúan con diversos test, como el *Trail Making test B*, *Wisconsin Card Sorting*

Test (WCST), Torre de Hanói o Test de *Go/No go*, etc. La evaluación cognitiva, generalmente, se complementa con algunos test como el de acentuación de palabras para evaluar inteligencia premórbida (TAP) y escalas de depresión y ansiedad, como la escala de depresión geriátrica (GDS) o la Escala de Depresión y Ansiedad de Hamilton.

Una batería cognitiva completa permite valorar al paciente, con muchos detalles que pueden ser muy sensibles, para obtener diferencias diagnósticas y estadificar estadios y evolución de los cuadros cognitivos, así como también valorar el resultado de las terapéuticas implementadas.

Una evaluación cognitiva completa puede llevar entre una y dos horas para su realización, y requiere de evaluadores entrenados e interpretaciones adecuadas para no cometer errores de interpretaciones y diagnósticos. Los resultados deben validarse e interpretarse según la edad y el nivel de escolaridad formal del paciente.

A la hora de realizar las evaluaciones, deben tomarse algunos recaudos, como, por ejemplo, asegurarse de la posibilidad del paciente de atender e interpretar correctamente las consignas. No debe realizarse testeo en pacientes con cuadros confusionales, delirium o intoxicados en estadios agudos.

Otras variables para considerar son las limitaciones perceptivas importantes, como los trastornos visuales, cataratas, maculopatías, afasias, hipoacusias graves, limitaciones en la motricidad, hemiparesias, corea, temblor grave, etc.

Tanto el médico que deriva para realizar el estudio como el evaluador de las pruebas deben tener presente esto y ver si se pueden realizar y velar por que estas limitaciones no generen malas interpretaciones de los resultados.

Una de las características particulares de la evaluación cognitiva en los pacientes con

estadios leves de enfermedad de Alzheimer son las fallas en los test de memoria, que tienen como característica la no recuperación con ayudas y claves. Esto se denomina perfil amnésico hipocampal, ya en su fisiopatología se encuentra el compromiso de los hipocampos cerebrales. Debe registrarse también la presencia de falsos reconocimientos, a diferencia de lo que suele observarse en los compromisos de origen vascular o en el Parkinson, por ejemplo, en los que los pacientes se benefician de estas ayudas.

Los pacientes que presentan deterioro cognitivo leve de tipo amnésico son considerados de mayor riesgo para evolucionar a una demencia.

En los casos de pacientes que no son claros en su evaluación o se generen dudas por su evolución atípica, con imágenes cerebrales que no presentan los clásicos hallazgos, puede requerirse la utilización de los denominados nuevos marcadores de estudio de proteínas como β -amiloide, tau y tau hiperfosforilada en LCR o la marcación específica de los depósitos de amiloide y más recientemente tau cerebral en la tomografía por emisión de positrones (PET).

Estos estudios serán analizados en otros capítulos de esta obra, pero es importante recalcar que deben ser solo solicitados y analizados sus resultados solo por especialistas.

F. Estudios genéticos: el estudio de mutaciones genéticas como es la proteína precursora de amiloide (APP) y la presenilina 1 y 2 también son de utilidad para casos de personas que padecen cuadro clínico antes de los 65 años o tienen historia familiar en su árbol genealógico de demencia tipo Alzheimer en personas preseniles. Con más razón, si la mutación en el familiar ya ha sido identificada. Esto es determinante para el diagnóstico.

Uno de los alelos de susceptibilidad más importante es el Apo E, ya que se sabe que poseer un alelo 4 aumenta las posibilidades diez veces y tener homocigotismo 4/4, hasta en treinta veces. Sin embargo, esto no alcanza para predecir si un paciente va a tener o no la enfermedad de Alzheimer. Es por esta razón por la que esta última determinación solo se debe utilizar en protocolos de investigación y no está recomendada su utilización en la práctica clínica diaria.

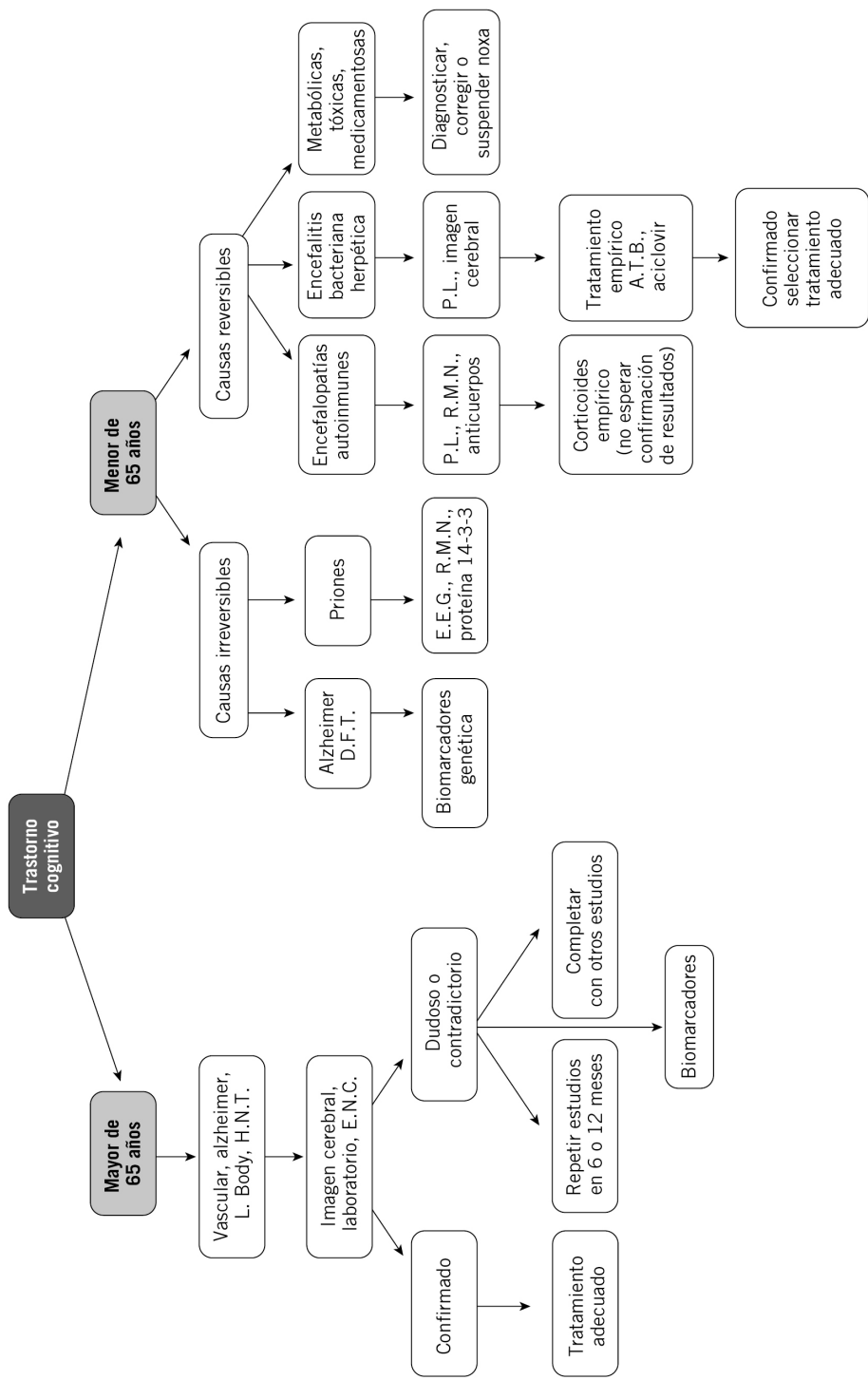
G. Otros: otros estudios pueden ser útiles para realizar diagnósticos diferenciales en casos de presentaciones atípicas, como decíamos, manifestadas en un rango etario más joven de lo típico o en personas sin antecedentes familiares en su árbol genealógico.

Por ejemplo, el electroencefalograma debería ser utilizado ante la sospecha de epilepsia no convulsiva, encefalopatías o como parte del estudio de un posible Creutzfeldt Jakob (CJ).

Figura 1

	Petersen y cols. (1999)	Dubois y cols. (2007 y 2010)	Albert y cols. (2011)
Tipo clínica	Amnesico. Pérdida de memoria episódica.	Amnesico. Pérdida de memoria episódica con un perfil hipocámpico (recuerdo libre > 1,5 DS que no mejora con claves semánticas).	Amnesico o multi-domino. Deterioro en pruebas cognitivas entre 1 y 1,5 DS debajo de la media.
Test cognitivos	Test de memoria, no especificado.	- Memoria: FCRST	- Memoria: FCSRT, RAVLT, CVLT. - Lenguaje: BNT, VF. - Ejecutivo: TMT. - Atención: dígitos. - Visuoespacial: copia dibujos
Bio-marcadores	No	- RNM: atrofia hipocámpica. - LCR: Aβ42, tau y tau-p. - PET: marcador amiloideo. - Mutación genética.	- Deterioro Aβ: PET y LCR. - Daño neuronal: tau-p, FDG, RNM.
Nombre	Deterioro cognitivo leve	Alzheimer prodrómico.	Deterioro cognitivo leve debido a enfermedad de Alzheimer
Condición para el diagnóstico	Clínica	Clínica + 1 bio-marcador	- Alta probabilidad: clínica + 2 bio-marcadores (Aβ+daño). - Intermedia: clínica + 1 bio-marcador. - Baja probabilidad: falta de bio-marcadores.

Figura 2



El Spect cerebral o el PET con fluoro-desoxiglucosa puede marcar algún hipoflujo o menor perfusión en regiones y suele ser más útil para ayudar a identificar los síndromes de demencias frontotemporales o la corticobasal, por ejemplo.

La punción lumbar suele ser útil para el diagnóstico diferencial de meningitis o meningoencefalitis, o para evaluar la proteína 14.3.3 en casos sospechosos de CJD y de algunos anticuerpos de sospecha de posible autoinmunidad. También en LCR pueden medirse los niveles de Beta amiloide, TAU y TAU hiperfosforilada como biomarcadores.

Es importante remarcar que, ante la sospecha de un cuadro pasible de tratamiento como son las encefalitis, infecciosas o autoinmunes, la internación de estos pacientes y la posibilidad de iniciar el tratamiento,

incluso antes de tener el resultado definitivo, con antibióticos, aciclovir o corticoides, puede ayudar a prevenir o reducir daños permanentes en el paciente y luego decidir o ajustar la continuidad de estos con los resultados definitivos.

Para finalizar, dos cuadros que pueden ayudar como guía para la toma de decisiones o ayuda memoria para pensar las posibilidades, considerando cada caso en particular: el primero, dependiendo de la edad de comienzo de los trastornos cognitivos y, el segundo, cuadro dependiendo de la velocidad de su evolución.

A modo de resumen se adjunta un algoritmo probable de diagnóstico, que usa como orientación la edad de inicio.

Bibliografía

- Alberca R, López Pousa S. Enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Buenos Aires: Editorial Panamericana; 2011.
- Allegri F, Vazquez S, Sevlever G. Enfermedad de Alzheimer, nuevos paradigmas diagnósticos. Buenos Aires: Editorial Polemos; 2013.
- Arizaga R, Allegri F, Amengual A et al. Deterioro cognitivo y demencias. Buenos Aires: Editorial Polemos; 2011.
- Bagnati P, Sarasola D, Allegri F, Kremer J. Casos clínicos en Neuropsiquiatría. Buenos Aires: Editorial Polemos; 2016.
- Bagnati P, Sarasola D, Allegri F, Kremer J et al. Semiología neuropsiquiátrica. Buenos Aires: Editorial Polemos; 2013.
- Berrios G, Hodges J. Memory disorders in psychiatric practice. Cambridge: Cambridge University Press; 2000.
- Zuliani L, Graus F, Giometto B, Bien C, Vincent A. Central nervous system neuronal surface antibody associated syndromes: review and guidelines for recognition. JNNP. 2012; 638-645.

Biomarcadores de enfermedad de Alzheimer

Patricio Chrem Mendez

Puntos clave (*key points*)

- El hallazgo de biomarcadores (BIOm) de EA en un paciente no concluye el diagnóstico, sino que aumenta el grado de certeza diagnóstica.
- Con base en los hallazgos de BIOm y en la clínica, se distinguen las siguientes etapas: preclínica (asintomático con BIOm positivos), prodrómica (DCL y BIOm positivo) y etapa de demencia (pérdida de las capacidades para ser autoválido debido a trastornos cognitivos y BIOm positivos).
- Es de la combinación de estas tres proteínas (A β 42, tau total y tau fosforilada) que se obtiene la máxima especificidad para detectar patología de EA. En el caso de que se obtenga A β 42 disminuido y que el tau total y fosforilada estén por encima de sus valores de cortes, entonces, se estará ante la situación de un paciente con BIOm positivo para EA.
- Grandes ventajas de los BIOm de PET: Es un estudio menos invasivo, aunque igual de costoso, y la imagen posibilita evaluar la distribución topográfica del metabolismo o de los depósitos de amiloide. Estos perfiles de captación permiten correlacionarlos con la EA u otras amiloideopatías (por ejemplo, angiopatía amiloidea).
- La ausencia de cualquiera de los BIOm de EA en un paciente (BIOm negativo) desestima casi en absoluto que se trate de EA, no importa si la clínica es compatible con EA.
- Es en los casos de difícil diagnóstico, como la presentación clínica temprana (arbitrariamente, menores de 65 años) o los casos de sospecha de Alzheimer atípico (que también suelen ser en menores de 65 años), es donde su utilidad clínica adquiere mayor importancia.

Introducción

Se define como *biomarcador* cualquier parámetro bioquímico, fisiológico o anatómico, que pueda ser medido in vivo y que refleje características específicas de procesos fisiopatológicos de una enfermedad. Un biomarcador debería tener como objetivo (utilidad) buscar el diagnóstico o pronóstico

de una enfermedad. Para ello, existen determinadas características que un biomarcador ideal debería cumplir: sensibilidad mayor al 80 %, especificidad mayor al 80 %, ser reproducible y confiable, ser lo menos invasivo posible y de costo accesible. Los biomarcadores pueden ser listados con base en el método que se utilice: clínicos, anatómicos, bioquímicos, de imágenes (estructurales y

no estructurales) y genéticos. Atendiendo dicha definición, se podría decir que existen miles de ejemplos de biomarcadores de distintas enfermedades en la medicina general (valores de ciertos metabolitos, serologías para infecciones, etc.).

De lo dicho se desprende que el término *biomarcador* no implica un concepto innovador en medicina, sino que lo innovador es que es la primera vez, desde que se describió la enfermedad de Alzheimer (EA), que contamos con parámetros medibles en vida que dan cuenta de la fisiopatología de dicha enfermedad. Es decir, los biomarcadores de EA hacen referencia a cualquiera de las técnicas o estudios (que se detallarán a continuación) que permiten medir, en vida, parte de los procesos fisiopatológicos relacionados con la EA. Como veremos, el hallazgo de biomarcadores de EA en un paciente no concluye el diagnóstico, sino que aumenta el grado de certeza diagnóstica. Se debe tener en cuenta que, hasta entonces, un gran porcentaje de los pacientes diagnosticados clínicamente como EA probable no terminaban teniendo patología de EA en autopsia.

Las primeras técnicas utilizadas de biomarcadores de EA surgieron a partir del 2000. Desde entonces, las técnicas y, sobre todo, la interpretación de estos fueron perfeccionándose. Al principio, su uso estaba restringido al ámbito de la investigación. En la actualidad, e incluso en nuestro país, también se utilizan para determinados casos en el ámbito clínico. De todas formas, su uso dista de ser masivo.

La aparición de los biomarcadores de EA ha cambiado drásticamente el conocimiento y algunos conceptos vinculados a la EA. Gracias a ello, hemos podido comprobar que la EA se inicia entre veinte a quince años antes de comenzar con los primeros síntomas cognitivos. Además, han permitido establecer

un modelo teórico, con base en los hallazgos, que nos permite entender la secuencia de eventos dentro de la enfermedad (qué eventos suceden primero y cuáles después). Como se ha explicado, la EA constituye un proceso patológico que comienza muchos años antes que los síntomas y que, con base en los hallazgos de biomarcadores y también con el apoyo en la clínica, se puede dividir en las siguientes etapas: preclínica (asintomático con biomarcadores positivos), prodrómica (deterioro cognitivo leve y biomarcadores positivos) y etapa de demencia (pérdida de las capacidades para ser autoválido debido a trastornos cognitivos y biomarcadores positivos). Este concepto ha permitido modificar las estrategias en la búsqueda de una droga que modifique el curso de la EA, en el sentido de que la mayoría de los estudios de investigación clínica están probando sus drogas de estudio en etapas prodrómicas (antes de la demencia) e inclusive preclínica (participantes cognitivamente normales con biomarcadores positivos).

Otro concepto relevante que han aportado los estudios de biomarcadores de EA es la relación entre amiloide (placas seniles) y clínica, y tau (ovillos neurofibrilares) y clínica. El depósito extraneuronal de β -amiloide en placas seniles es un hecho temprano y constante en la enfermedad que poco tiene que ver con la clínica de los pacientes. Así se comprueba que el β -amiloide se deposita primeramente en las cortezas frontales, parietales, temporales, cíngulo y precúneo en forma temprana, pero sin dar lugar a síntomas (esto puede ser hasta veinte años antes). En cambio, posteriormente, le sigue (muchos años después) el depósito de tau fosforilada a nivel intraneuronal en las áreas temporales mediales, laterales, parietales y, luego, en el resto del cerebro. Estos ovillos neurofibrilares (depósitos de tau) se rela-

cionan mucho mejor con la clínica de los pacientes y se relacionan luego con la hipofunción y la atrofia de dichas áreas. Por lo tanto, aún en etapa preclínica se puede distinguir una fase de acumulación de beta amiloide exclusivamente, y una segunda fase de depósitos de tau fosforilada, que es la que termina conduciendo a la neurodegeneración típica de la enfermedad.

A continuación, hablaremos de los dos métodos que contamos en nuestro medio de biomarcadores de EA y que, por otra parte, son los más utilizados y reconocidos a nivel internacional: los biomarcadores de EA en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y la tomografía por emisión de positrones (PET), que incluye la fluorodesoxiglucosa (FDG) y sus distintos trazadores de amiloide (PIB, Florbetapir, Flutemetamol, Florbetaben).

Biomarcadores de ea en LCR

El líquido cefalorraquídeo (LCR) nos permite evaluar el estado neuroquímico del cerebro y sigue siendo uno de los estudios más utilizados en la neurología general. Los biomarcadores de EA en LCR se basan en la detección de las proteínas características de la EA, el β -amiloide y la tau. Mediante la realización de una punción lumbar, se puede medir cuantitativamente en el líquido cefalorraquídeo las concentraciones de una de las fracciones del β -amiloide, el A β 42, así como la tau total y la tau fosforilada. Las concentraciones de dichas proteínas están en el orden de los picogramos por mililitro y se realizan mediante método de ELISA. La relación entre el A β 42 en LCR y el hallazgo real de placas seniles en preparados de cerebro es inversa a la lógica: valores bajos de A β 42 se correlacionan con el hallazgo histopatológico de placas seniles y valores altos de A β 42 significan la ausencia de pla-

cas seniles. La explicación a este comportamiento del A β 42 tiene que ver con que los oligómeros solubles del A β 42 se vuelven insolubles dentro de las placas seniles; por ello, disminuye su concentración en LCR (las placas seniles atrapan el A β 42). En cambio, una persona normal no tiene placas seniles porque todos sus oligómeros de A β 42 son solubles, el cual luego sigue un ciclo metabólico; por ello, se detectan aumentados en el LCR. Por lo tanto, se podría decir que esta relación es inversa, aunque no directamente proporcional. Esto significa que, en un paciente con EA definida y una cantidad baja de A β 42, es indicativo de acumulación de amiloide en placas seniles, aunque no se puede determinar qué cantidad de placas seniles hay ni su distribución topográfica. De todas formas, por la falta de relación entre amiloide y clínica explicada anteriormente, no importaría, por el momento, determinar la cantidad de placas, sino saber solamente el hecho de que se están depositando.

Existen consideraciones técnicas que deben considerarse en cuanto a la medición de A β 42. Por un lado, puede haber gran variabilidad en el dosaje de A β 42 entre laboratorios; por eso, los controles de calidad determinan en qué percentil de variabilidad rindió cada laboratorio para una misma muestra y cada laboratorio debe establecer sus propios valores de cortes (en función de comparaciones en poblaciones de alta certeza diagnóstica de EA versus poblaciones de baja sospecha diagnóstica o controles pareados). En segundo lugar, existe variabilidad en la producción de A β 42 a lo largo del día. Sobre esta influye si el paciente estuvo en ayuno o no; por tal motivo, la mayoría de los protocolos de investigación determinan un horario en ayunas para hacer la extracción de LCR. Finalmente, se debe tener en

cuenta, antes de la extracción, no utilizar tubos de vidrio para su recolección, ya que la carga negativa de estos se contrapone con la positiva del A β 42 y se puede producir una disminución sustancial en el momento de la medición. En una prueba local, se recolectó LCR en vidrio y se lo dejó cinco horas en reposo. Al realizar el ELISA, la medición de A β 42 fue de cero (el valor normal de nuestro laboratorio es > 532 pg/dl). Debido a esto, la recolección debe hacerse en tubos de polipropileno estéril (similares a los que se usan para recolección en urocultivos).

En cuanto a la medición de la tau y la tau fosforilada, el aumento de ambos valores en LCR se correlaciona con los hallazgos histopatológicos de ovillos neurofibrilares en pacientes con EA determinado patológicamente. Valores muy aumentados de esta proteína se relacionan con peor pronóstico (mayor velocidad de decaimiento clínico de la EA). De todas formas, la tau es una proteína ubicua dentro del sistema nervioso central, ya que forma parte del esqueleto de las neuronas (proteína que estabiliza los microtúbulos) y puede ser liberada al LCR por cualquier tipo de daño cerebral (causas vasculares, infecciosas, traumáticas, etc.). Por lo tanto, es más bien un marcador de daño cerebral más que un biomarcador específico de EA. En cambio, la tau fosforilada es reconocida por ser un marcador más específico que la tau total en lo que respecta a EA. De todas formas, tampoco la tau fosforilada es categóricamente específica para EA y no debe ser medida por sí sola. Así como ocurre con la A β 42, también existe una alta variabilidad entre laboratorios en cuanto al dosaje de ambos tipos de tau. Es por ello por lo que, nuevamente, cada laboratorio debe determinar su valor de corte y someterse a controles de calidad. Sin embargo, la concentración de tau en el LCR es mucho más

estable que la de A β 42 y no influye el tipo de tubo, ni el horario, ni el ayuno.

Es de la combinación de estas tres proteínas (A β 42, tau total y tau fosforilada) que se obtiene la máxima especificidad para detectar la EA. En el caso de que se obtenga A β 42 disminuido y la tau total y la fosforilada estén por encima de sus valores de cortes, entonces, se estará ante la situación de un paciente con un biomarcador positivo para EA (en caso contrario, será negativo). Obviamente, existen ejemplos en donde los valores de estas tres proteínas pueden ser limitrofes o discordantes (por ejemplo, A β 42 normal, con ambas tau elevadas). En esos casos, se utilizan cocientes de corrección validados para mejorar la especificidad: A β 42/tau fosforilada y otras ecuaciones con factores de corrección que permiten dirimir los hallazgos.

Biomarcadores de EA en imágenes moleculares

Las imágenes moleculares permiten marcar radioactivamente moléculas con distintas propiedades biológicas, que luego pueden ser detectadas y procesadas en imágenes. Una de las primeras técnicas utilizadas fue el SPECT cerebral. Las sustancias químicas más utilizadas son el 99^m etilcisteína dímero y el 99^m Tc exametazina. Ambos son lipofílicos que se acumula en los cuerpos neuronales en forma proporcional al flujo sanguíneo y es nula su redistribución. Gracias a ello, se puede medir el flujo sanguíneo entre las distintas áreas cerebrales (perfusión).

Se han descripto distintos patrones de perfusión para determinadas patologías. En el caso puntual de la EA, el patrón típico es de hipoperfusión temporoparietal bilateral. La sensibilidad y especificidad de dicho

estudio es baja (del 57 al 80 %), y el hallazgo del patrón de hipoperfusión descrito resulta de apoyo al diagnóstico, pero no es categórico de la EA. Uno de los problemas del SPECT cerebral es que el flujo sanguíneo cerebral puede ser modificado por otras patologías concomitantes del sistema nervioso. De todas formas, el estudio está entre los menos costosos de su tipo y puede ser particularmente útil cuando se requiere hacer un diagnóstico diferencial con otras enfermedades neurodegenerativas con alteración focal, como, por ejemplo, la demencia frontotemporal.

Un estudio de características similares lo constituye la tomografía por emisión de positrones (PET), usando como trazador la fluorodesoxiglucosa (PET-FDG). El FDG es básicamente glucosa radiomarcada. Ingresa a las células de la misma forma que lo hace la glucosa endógena, aunque luego de la escisión por la hexoquinasa, la molécula no puede continuar con la vía glucolítica (o sea, más allá del primer paso), por lo que queda retenida en la célula. El FDG, entonces, muestra el estado metabólico de las células, el cual puede estar aumentado, por ejemplo, en la inflamación o en los tumores (hipermetabolismo) o disminuido (hipometabolismo) en enfermedades degenerativas. Algo similar a lo que sucede con el SPECT cerebral, el patrón típico de EA en PET-FDG es de hipometabolismo temporoparietal, que también puede incluir cíngulo, precúneo y corteza temporal medial. Estos pueden ser bilaterales, aunque a veces pueda ser francamente asimétrico.

Existen diversas teorías que intentan explicar por qué es que se ven afectadas las regiones temporoparietales primeramente para ambos estudios. Algunos síntomas podrían asociarse con regiones de la unión temporoparietal, como trastornos concomi-

tantes del habla (de tipo logopénico), y otros con regiones parietales, como los trastornos visoespaciales o anosognosia, como suele encontrarse en la EA. De todas formas, debe recordarse que la EA comienza clínicamente por la afectación temporal medial, lo que involucra más directamente a los hipocampos y a las regiones entorrinales, y no tanto a las regiones temporoparietales que, en última instancia, serían las primeras áreas de proyección de las regiones temporales mediales. Sin embargo, la extensa área temporoparietal no constituye una región de afectación temprana o prominente dentro de la clínica de la enfermedad como para ser tan relevantes en los mencionados métodos de imágenes. El PET-FDG ha demostrado una alta sensibilidad (cercana al 94 %), pero baja especificidad (73 %). Es considerado un marcador de neurodegeneración temprano y tiene valor pronóstico (mayor riesgo de conversión a demencia para aquellos que presenten hipometabolismo típico). Sin embargo, rara vez el PET-FDG suele ser pedido como biomarcador único de EA, dada su baja especificidad, sino que se realiza en conjunto con el PET-PiB. Debe destacarse que el PET-FDG tiene mejor rendimiento todavía para los cuadros de demencias focales (demencia frontotemporal, atrofia cortical posterior, afasia progresiva primaria) por su alta correlación con la clínica.

Como ha sido mencionado, una de las máximas novedades dentro de los estudios de imágenes en EA y, en cuanto a ligandos de PET, son aquellos que tienen afinidad por los depósitos amiloides. El primer radio-ligando con dicha propiedad descubierto fue el compuesto 11C de Pittsburg (PiB) que ya lleva más de diez años desde su desarrollo. Dicho ligando es un derivado del Rojo Congo (el mismo que se utiliza para detectar amiloidosis en preparados histológicos) y su

radioisótopo reside en el carbono 11. Este dato es importante, ya que, debido a ello, su vida media es extremadamente corta, de aproximadamente veinte minutos. Esta vida media corta hace que se requiera de un ciclotrón (generador de radioisótopos) en las mismas instalaciones donde se encuentra el PET. El PiB no es el único ligando con afinidad por el amiloide, sino el más estudiado. En la actualidad, existen otros radioligandos con la misma capacidad, como son el florbetapir, el flutemetamol y el florbetaben. Estos últimos son radioisótopos fluorados y su vida media es más larga que el PiB, de ciento veinte minutos, lo que posibilita que el compuesto tenga una vida media suficiente como para poder ser comercializado. Todos estos compuestos, tanto el PiB como los fluorados, fueron validados en estudios con anatomía patológica (EA definitivo) y todos tienen alto rendimiento y una sensibilidad superior al 90 %. Cualquiera sea el caso, los depósitos de amiloide detectados por dichos ligandos siguen una misma distribución, que abarca sorpresivamente los lóbulos frontales, parietales, temporales, cíngulo y precúneo (o sea, una distribución casi global). Dicha distribución presenta, nuevamente, una escasa relación clínica, ya que excede, por mucho, la clínica del paciente con EA. Es más, dado que el depósito de amiloide en placas seniles constituye un evento temprano (hasta veinte años antes), la mayoría de las veces, la relación clínica es nula (excepto para algunos casos de alzhéimer atípico, que tiene mejor relación), es decir, son pacientes asintomáticos con depósito de amiloide (asintomático con biomarcadores positivos), lo cual algunas guías denominan alzhéimer preclínico. En este sentido, se ha detectado en estudios epidemiológicos que hasta un 30 % de la población cognitivamente normal presenta de-

pósitos de amiloide. Si bien esta población tiene el riesgo aumentado de padecer de EA, no hay certeza de que así suceda. De todas formas, la amiloidosis asintomática representa una población de estudio de sumo interés, dado que, quizás, la estrategia de tratamiento antiamiloide (que hasta ahora viene fallando sistemáticamente) requiera actuar en estas etapas. Uno de los estudios clínicos de EA preclínicos más interesantes al respecto, son el A⁴ (Dra. R. Sperling) y el DIAN (Dr. R. Bateman). Por último, debe tenerse en cuenta que, en el caso de sospecha de demencia de cuerpos de Lewy, la prevalencia de placas seniles es muy alta (elevada concomitancia patológica); por lo tanto, la presencia de PiB no tiene demasiada utilidad, ya que no permite distinguir entre EA y demencia de cuerpos de Lewy.

Se debe tener en cuenta que, a diferencia del análisis de biomarcadores de EA en LCR, el análisis de PET puede ser cualitativo (por lo que depende de un observador experimentado) o, cuanto mucho, semicuantitativo. En este último caso, se compara la captación en áreas del sistema nervioso que se conoce que no captan radioligando (por ejemplo, el cerebelo) con las áreas corticales de importancia. También se pueden hacer las comparaciones con un modelo cerebral promedio de captación normal, lo que se denomina *templado*, que implicaría la promediación estadística de una gran cantidad de PET realizados con un ligando que hayan sido normales. Otra diferencia con respecto al análisis en LCR es que el PET es estrictamente específico (debe ser así) y no posibilita un análisis múltiple de sustancias como el LCR. Por ejemplo, el LCR permite, con una sola extracción y suficiente LCR, hacer análisis de abeta, tau, tau fosforilada, química, citología y, a su vez, incluir otras proteínas que tengan que ver

con enfermedades degenerativas, como, por ejemplo, la proteína 14.3.3. En cambio, el PET requiere hacerse en distintas sesiones espaciadas, atendiendo a la vida media del ligando y con el consiguiente aumento de riesgo de exposición a la radiación. Si bien ya se han desarrollado varios ligandos o trazadores para detectar los ovillos neurofibrilares en el PET, es decir, los depósitos de tau, existe una gran carrera por desarrollar un marcador de tau confiable y muchos prototipos se encuentran actualmente bajo estudio. Todavía ninguno ha demostrado una especificidad suficiente para el diagnóstico (captación inespecífica a otras estructuras encefálicas).

Las grandes ventajas de los biomarcadores de PET son, por un lado, que es un estudio menos invasivo, aunque igual de costoso y, por otro lado, que la imagen posibilita evaluar la distribución topográfica del metabolismo o de los depósitos de amiloide y estos patrones o perfiles de captación permiten correlacionarlos con la EA u otras amiloidopatías, como podría ser la angiopatía amiloidea.

Consideraciones de los biomarcadores de EA

Por lo expuesto anteriormente, la interpretación de los resultados de cualquiera de los biomarcadores de EA con los que contamos actualmente puede ser dificultosa. Queda bien claro y es fácil de entender que la ausencia de cualquiera de los biomarcadores de EA en un paciente (biomarcador negativo) desestima casi en absoluto que se trate de EA, no importa si la clínica es compatible con EA. En ese caso, debería pensarse en otra etiología con fenotipo de alzhéimer, como pueda ser la enfermedad de cuerpos de Lewy o la esclerosis hipocampal, relacionada con depósitos de TDP-43, que perte-

necen, entonces, al espectro de demencia frontotemporal.

Los problemas de interpretación pueden surgir cuando el hallazgo de biomarcadores sea positivo y el cuadro clínico no sea el típico de EA o, directamente, sea asintomático (en este último caso, no se piden fuera del marco de investigación). Quizás se pueda pensar que no deberían pedirse biomarcadores de EA en cuadros clínicos atípicos, pero es todo lo contrario: los criterios clínicos de EA tienen un aceptable rendimiento diagnóstico, más allá de que un 20 % no termine teniendo EA en estudios de correlación con autopsia. Resulta muchas veces redundante pedir biomarcadores de EA en un cuadro clínico típico de EA en una persona mayor de 65 años, dado que la probabilidad de que sea positivo el pretest es muy alta (y es todavía más alta a mayor edad). Es en los casos de difícil diagnóstico, como una presentación clínica temprana (arbitrariamente, menores de 65 años) o en los casos de sospecha de alzhéimer atípico (que también suelen ser menores de 65 años) donde su utilidad clínica adquiere mayor importancia. Dado que la EA no tiene tratamiento curativo y el tratamiento existente es, cuanto mucho, paliativo, existe la discusión científica sobre si vale la pena hacer estudios de biomarcadores de EA con base en el costo (costo-beneficio). Obviamente, el día que surja un tratamiento curativo, no habrá dilema y todos los pacientes con sospecha de EA van a requerir confirmación del diagnóstico o, al menos, tener mayor evidencia biológica de este. Es por ello por lo que hay varias publicaciones acerca de la utilidad de los biomarcadores e incluso se han intentado guías de recomendaciones sobre su uso. A modo de resumen, todas concuerdan en que se recomienda su uso, particularmente, en pacientes jóvenes (menores de 65 años)

o en etapa laboral productiva que, en general, tienen menor grado de anosognosia y son parte vital de su familia o empresas y requieran tomar decisiones de vida con el diagnóstico; también, como se ha mencionado, frente a cuadros de presentación atípica, como lo son la sospecha de alzhéimer frontal, la afasia progresiva primaria y la atrofia cortical posterior que, en general, se presentan en pacientes más jóvenes (promedio de 60 años) y se superponen clínicamente con otras etiologías (algunas de ellas reversibles y con distintos pronósticos, por ejemplo, encefalitis límbica); luego, frente a pacientes con comorbilidades neurológicas o psiquiátricas que dificulten la interpretación del cuadro clínico de deterioro; y, por último, en el marco de la investigación clínica. Debe reconocerse que, muchas de

estas situaciones clínicas pueden exceder el conocimiento de algún profesional que no esté especializado en el área de enfermedades cognitivas o neurodegenerativas. En general, se considera aconsejable pedir primero una interconsulta a un especialista en dichos temas antes de solicitar biomarcadores de EA, debido a que la mera presencia de biomarcadores de EA no es por sí sola diagnóstica, ya que muchos pacientes asintomáticos tienen biomarcadores y no se sabe si van a presentar la enfermedad y, por otra parte, los que tienen clínica y biomarcadores positivos pueden tener también otra patología concomitante, por ejemplo, una enfermedad vascular o por cuerpos de Lewy, que sea la verdadera causa o explique mejor su sintomatología.

Bibliografía

- Klunk WE, Engler H, Nordberg A, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol.* 2004; 55: 306-319.
- Grimmer T, Riemenschneider M, Forstl H, et al. Beta amyloid in Alzheimer's disease: Increased deposition in brain is reflected in reduced concentration in cerebrospinal fluid. *Biol Psychiatry.* 2009; 65: 927-934.
- Fagan AM, Mintun MA, Mach RH, et al. Inverse relation between in vivo amyloid imaging load and cerebrospinal fluid Abeta42 in humans. *Ann Neurol.* 2006; 59: 512-519.
- McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology.* 1984; 34: 939-944.
- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011; 7: 263-269.
- Noel-Storr AH, Flicker L, Ritchie CW et al. Systematic review of the body of evidence for the use of biomarkers in the diagnosis of dementia. *Alzheimers Dement.* 2013; 9: e96 e105.

Diagnóstico diferencial de la enfermedad de Alzheimer

Ismael Calandri, Juan Pablo García Lombardi

Puntos clave (*key points*)

- Se entiende por **demencias tratables** todos aquellos trastornos capaces de producir demencia, pero que obedecen a cuadros tratables médicamente.
- Se entiende por **demencias rápidamente progresivas** todos aquellos deterioros cognitivos que se inician y progresan a demencia en semanas o meses, y son menores a dos años. En este conjunto se agrupan, por igual, demencias tratables y neurodegenerativas.
- **Señales de alerta (“banderas rojas”) para no pensar en un diagnóstico de EA**, sino en otra entidad posible: edad menor de 65 años, progresión acelerada de los síntomas, presentación abrupta de estos, convulsiones, fluctuaciones o deterioro del sensorio, parkinsonismo, caídas frecuentes, trastornos de la marcha, trastornos del sueño, mioclonías, delirios muy sistematizados.
- Las causas de deterioros cognitivos progresivos de orígenes tratables son innumerables: la regla mnemotécnica VITAMINA colabora para recordar las principales: vasculares, infecciosas, tóxicas, autoinmunes, metabólicas, iatrogénicas (farmacológicas), neoplásicas, anímicas (y psiquiátricas) y sistémicas.
- La depresión, por su alta prevalencia y por presentar el denominado DICI (deterioro cognitivo inducido por la depresión), es un diagnóstico diferencial privilegiado para la EA; a su vez, es común que la preceda o coexista, así como es un factor de riesgo controversial para padecerla.
- La demencia vascular (signos focales posibles, labilidad emocional, neuroimagen con el daño vascular focal o microangiopatía, factores de riesgo vascular), la demencia por cuerpos de Lewy (parkinsonismo, síntomas neuropsiquiátricos prominentes, fluctuación de conciencia, trastorno conductual durante el sueño) y la variante conductual de la DFT (cambio de personalidad, desinhibición, apatía, impulsividad, síndrome disejecutivo) son, por su prevalencia, diagnósticos diferenciales de relevancia con la EA.

Si bien la demencia tipo Alzheimer es la demencia más común en Occidente, muchas son las causas de deterioro cognitivo/demencia que nos obligan al diagnóstico más preciso, agudizando el diagnóstico di-

ferencial, debido a que algunas son pasibles de tratamiento y otras son más agresivas en su evolución. Las primeras —denominadas demencias tratables— fueron otrora denominadas *demencias reversibles* y las segun-

das son conocidas como *demencias rápidamente progresivas*. El objetivo principal de este capítulo es describir los cuadros clínicos de las patologías que se encuentran en estos grupos para poder diferenciarlos de la EA y tratarlos de acuerdo con su condición etiológica y con su evolución.

Demencias tratables: Es un concepto diametralmente opuesto a las entidades neurodegenerativas; esta categoría abarca todos aquellos trastornos capaces de producir un cuadro demencial (deterioro cognitivo capaz de comprometer el nivel funcional), pero que obedecen a cuadros tratables médicamente (recordemos que, en la actualidad, no contamos con herramientas capaces de revertir o de detener la pérdida neuronal de las entidades neurodegenerativas). Nótese que este término, anteriormente referido como *reversible*, se ha modificado por *tratable*. Esta diferencia se debe a que, en muchas ocasiones, el paciente no recupera el nivel intelectual previo. Sin embargo, ello no significa que la enfermedad no sea tratable y que no se pueda obtener una mejoría parcial o prevenir y detener la progresión secundaria del déficit cognitivo. Esta mejoría con el tratamiento es en relación con la rapidez y la precisión con la que se realiza el diagnóstico y se inicia su tratamiento. La neurosífilis, la demencia por VIH, el hipotiroidismo y la depresión son entidades que pueden ser incluidas en esta definición.

Demencias rápidamente progresivas: En general, hay consenso en denominar así a aquellos deterioros cognitivos que se inician y progresan a demencia en semanas o meses, y son menores a dos años.

¿Esto es Alzheimer? ¡Banderas rojas!

La idea de esta sección es plantear señales de alerta (“banderas rojas”) a la hora de pensar el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer. Cuando, en su exploración clínica, se encuentre con alguna de estas situaciones, el diagnóstico de EA debería, por lo menos, ser puesto en duda:

1. Edad: la edad es el principal factor de riesgo de la enfermedad de Alzheimer esporádica (por lejos, la más común), por lo que un deterioro cognitivo de inicio anterior a los 65 años es de por sí una alarma para poner en duda el diagnóstico.

2. Progresión acelerada de los síntomas: la EA suele empeorar lentamente; se calcula que un paciente no debería disminuir más de unos 2 o 3 puntos de MMSE en un año. Una progresión más acelerada puede sugerir una demencia rápidamente evolutiva. La imagen 1 muestra cómo el tiempo de presentación y la progresión varían acorde a distintas etiologías.

3. Síntomas abruptos: la progresión habitual del deterioro cognitivo de la EA es sutil e insidiosa; los síntomas empiezan en forma muy leve y se van acentuando. Las progresiones abruptas hacen, en primera medida, pensar en un componente vascular (como una vasculitis o un ACV).

4. Convulsiones de inicio en paralelo con el deterioro cognitivo: las crisis comiciales pueden darse en el transcurso de una enfermedad de Alzheimer (la principal causa es la pérdida de neuronas inhibitorias en la corteza), pero esto se da cuando el cuadro se encuentra avanzado (y la pérdida neuronal es grosera). Un deterioro cognitivo paralelo

a la aparición de una crisis en un adulto mayor aumenta la sospecha de encefalitis (autoinmune o infecciosa), metabolopatías, enfermedad de Creutzfeld-Jakob.

5. Deterioro o fluctuaciones del sensorio en paralelo al inicio del deterioro cognitivo: las fluctuaciones del sensorio son esperables en pacientes con una demencia grave (muchas veces con más de diez años de enfermedad) y en estadios terminales. El compromiso precoz del sensorio forma parte del cuadro encefalopático, que responde a etiologías como las antes mencionadas.

6. Parkinsonismo: la presencia de rigidez y bradicinesia leve es común en los pacientes con EA (en ocasiones, vinculados a la medicación). Pero cuando un deterioro cognitivo arranca en paralelo a un cuadro extrapiramidal significativo, es más probable que se trate de otra entidad (como la enfermedad por cuerpos de Lewy).

7. Caídas: cuando un paciente tiene caídas frecuentes (sobre todo inexplicables) en contexto de un deterioro cognitivo en sus primeros estadios, es correcto preguntarse si no presenta alguna patología del sistema extrapiramidal (como la atrofia multisistémica), antes que una EA.

8. Trastornos de la marcha: los trastornos de la marcha no son frecuentes en los pacientes con EA (o al menos al inicio). Una patología que cursa en paralelo con el deterioro cognitivo y con los trastornos de la marcha es el síndrome de Hakim Adams (una de las demencias tratables).

9. Mioclonías: las mioclonías son un movimiento anormal característico de las encefalopatías (desde la hepática hasta la espongiiforme).

10. Trastornos del sueño: la somniloquia y los comportamientos asociados al sueño REM son sugestivos de otras causas de demencia.

Cuadro 1
Diagnóstico diferencial *versus* EA

Causas de deterioros cognitivos tratables:	
V	Vascular
I	Infeccionas
T	Tóxicas
A	Autoinmunes
M	Metabólicas
I	Iatrogénicas (farmacológicas)
N	Neoplasias
A	Anímicas (y psiquiátricas)
S	Sistémicas

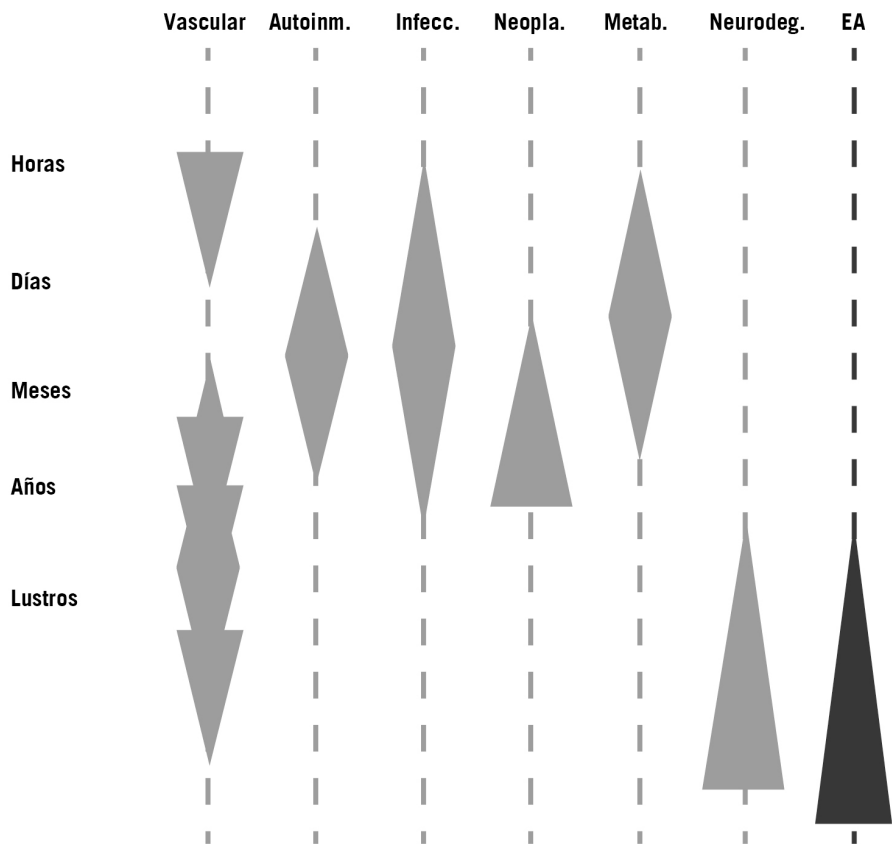
En el Cuadro 1 presentamos una regla mnemotécnica (la palabra VITAMINAS), útil para clasificar las etiologías más comunes, que desarrollamos a continuación.

Deterioro cognitivo inducido por depresión (DICI)

El término *pseudodemencia*, acuñado por Wernicke (1906), ha sido usado para referirse a pacientes con diversos trastornos psiquiátricos (por ejemplo, histeria), aun-

que mayormente para aquellos que padecen depresión, quienes, clínicamente, demuestran déficits cognitivos similares a aquellos vistos en desórdenes demenciales (Caine, 1986) (Wells, 1979). La clásica pseudodemencia depresiva es mejor caracterizada por la aparición de declinación cognitiva similar a la demencia, en el contexto de una depresión mayor en el anciano. El término *pseudodemencia* ha sido criticado debido a que nunca se establecieron qué criterios lo constituyen exactamente (Cullum, 1988)

Figura 1
El tiempo de presentación y la progresión varían acorde a distintas etiologías



Modificado de Fuller, 2008.

y desde que se destacó la coocurrencia de depresión y de demencia (Rabins, Lyketsos, 1999). Sin embargo, aún es usado por algunos autores.

Actualmente, la denominación *deterioro cognitivo inducido por la depresión* o DICI (Depression Induced Cognitive Impairment) (Rabins, Lyketsos, Steele, 1999) es clara y permite individualizar un patrón propio de las alteraciones neuropsicológicas, lo que la aleja de la contaminación de la palabra demencia (por ejemplo, “demencia de la depresión”, “pseudodemencia” o “demencia reversible”), lo que beneficia el tratamiento del tema de la interfase depresión-demencia y otras investigaciones que desafíen los límites entre una y otra patología (por ejemplo, DICI en un paciente en el que se sospecha que padece demencia leve incipiente).

El patrón neuropsicológico del DICI es primordialmente subcortical. Se caracteriza por deterioro en el recuerdo espontáneo, retraso en la evocación y alteraciones de la memoria de trabajo (Neves, 2000), con mejor conservación de la memoria visual, memoria semántica y de la memoria de reconocimiento. Suele verse menor fluencia verbal, dificultades para denominar y respuestas lentas. También hay déficit atencional y de la concentración. Todo esto se acompaña, habitualmente, de un cuadro motor reversible, que se caracteriza por hipofonía, bradicinesia y un síndrome disejecutivo leve a moderado (Boone, 1995; Austin, 2001) **(cuadro B)**.

La causa básica de este patrón neuropsicológico es la disfunción frontoestriatal (Royall, 1999), dando manifestaciones clínicas similares a las observadas en la enfermedad de Parkinson y en demencias subcorticales (Cummings, 1992). “Un sujeto que se mueve lento, piensa lento, habla lento”: otra dificultad para el médico de atención primaria con limitaciones, habitualmente, en

el tiempo de duración total de la consulta, es un interrogatorio sustancioso por resultarle “interminable”.

Un dato semiológico relevante, cuando se sopesan los déficits neuropsicológicos hallados en el DICI, es la habitual ausencia del síndrome afásico-aprático-agnóstico, el que, de hallarse presente, nos orientaría a la sospecha de estar frente a una depresión, en el contexto de una demencia cortical. En el cuadro C, se expone el clásico diagnóstico diferencial entre la demencia y el cuadro de deterioro cognitivo inducido por la depresión (DICI) (Kaplan, Sadock, 1996; Birrer, 2004), importante para orientar al médico generalista, pero que puede resultar insuficiente, por ejemplo, en un paciente en “interfase” depresión-demencia (padeciendo una depresión y un cuadro demencial de inicio). Por ello, además de tener en mente las diferencias entre los 2 cuadros (depresión y demencia), es muy recomendable conocer qué similitudes “confunden” ambas patologías, que son las que habitualmente despistan al clínico, esto es, síntomas que pueden compartir ambas condiciones (Ballard, 1996; Allen, Burns, 1995), tales como:

- memoria pobre
- apatía
- pérdida de iniciativa
- aislamiento social
- pobre concentración
- negligencia para sí
- alteraciones del apetito
- pérdida de peso

- alteraciones del sueño

Esta superposición de síntomas, que especialmente pierden especificidad en la cara de una demencia de inicio (Berger, A., 1999), se agrava si el reporte de síntomas proviene de la propia persona ya con demencia constituida, sin informantes confiables externos, quienes suelen reportar muchos más síntomas que los que ha comunicado el paciente (Burke, W., 1998).

En el caso de que el médico generalista, con una adecuada sistemática diagnóstica, haya concluido que su paciente mayor padece una depresión geriátrica con sintomatología llamativa de deterioro cognitivo, lo más recomendable es que refiera a ese paciente a una exploración neuropsicológica más exhaustiva, solicite una neuroimagen (RNM de cerebro) y siga de cerca la evolución del cuadro, cotejando el nivel funcional del paciente con los familiares/ cuidadores.

Etiología autoinmune/Encefalitis autoinmune

Cuando un deterioro cognitivo se manifiesta en cuestión de días o meses, se debe

contemplar la causa autoinmune como imprescindible debido a la posibilidad de reversibilidad con inmunoterapia. Los cuadros autoinmunes pueden darse de dos formas: la clásica o el síndrome de encefalitis límbica, que cursa con alteración del sensorio (en este sentido, los pacientes pueden desarrollar somnolencia o coma abruptamente), deterioro cognitivo rápidamente evolutivo, cambios conductuales y convulsiones, acompañado de hallazgos típicos temporales-mesiales en RMN (hiperintensidad T2). En estos casos, por la similitud del cuadro, es preciso descartar primero la presencia de una encefalitis por herpes virus, que determinan un cuadro clínicamente indistinguible. En estos casos, se suele instaurar terapia antiviral en forma inmediata mientras se espera el resultado del análisis de LCR. Una vez excluidas las causas infecciosas (básicamente virales), se debe tratar empíricamente al paciente con corticoides o gammaglobulina humana debido a la gravedad y a la tendencia a dejar secuelas graves de este cuadro. En LCR suele observarse hiperproteinorraquia con escasa celularidad y se pueden testear anticuerpos específicos. Sin embargo, esta presentación típica es infrecuente. En otros casos, los pacientes pueden presentar un deterioro cognitivo rápidamente evolutivo aislado, sin delirio o convulsiones. En estos casos (la mayoría de ellos), la encefalitis es una más de las alternativas diagnósticas en el diagnóstico diferencial. Uno o más de los siguientes pueden servir como pistas diagnósticas para una causa autoinmune, en ese contexto: un curso rápidamente progresivo o fluctuante, una historia clínica de autoinmunidad coexistente, la presencia de marcadores inflamatorios en el LCR y la detección de autoanticuerpos en suero o LCR.

Claves diagnósticas

- Comienzo subagudo
- Curso fluctuante
- Temblor
- Cefalea
- Historial personal o familiar (en primer grado) de autoinmunidad
- Historial de neoplasias recientes o pasadas
- Evidencia de inflamación del sistema nervioso central en LCR (hiperproteinorraquia, pleocitosis, bandas oligoclonales)
- Evidencia de inflamación del sistema nervioso central por RM (hiperintensidad T2 temporal mesial o de otro tipo)
- Detección de autoanticuerpos neuronales

Etiología infecciosa: encefalitis infecciosas

Es una causa frecuente de deterioro cognitivo agudo (rápidamente evolutivo) y subagudo. Casi todas ellas, agrupables en un núcleo de características clínicas típicas, que se suelen presentar como fiebre, signos meníngeos (cuando esto ocurre, se prefiere llamarlas meningoencefalitis) y pleocitosis de comienzo agudo (en días); en paralelo, pueden encontrarse o no anomalías en el LCR y las imágenes.

Una de las causas más frecuentes en nuestro medio es la encefalitis herpética. Provocada por el virus del herpes simplex (generalmente 1), el cual posee afinidad por invadir estructuras hipocampales. Los pacientes presentan un cuadro febril acompañado de signos de encefalopatía, trastornos mnésicos y pueden presentar cambios conductuales, trastornos del sensorio y convulsiones (por la susceptibilidad de las estructuras temporales a producir fenómenos epileptiformes).

El virus presenta un cuadro sumamente agresivo, acompañado, muchas veces, de necrosis hemorrágicas de los temporales. La entidad es rápidamente progresiva y, en ocasiones, muy agresiva (presenta una morbilidad muy elevada). Es importante la identificación de un cuadro encefalítico y su tratamiento empírico. En ocasiones, el cuadro es similar al de una encefalitis autoinmune; en esos casos, el curso de acción es controversial, pero el tratamiento antiviral nunca debe ser excluido del tratamiento. Otras entidades virales, como la encefalitis japonesa y la debida al virus del Nilo Occidental, pueden dar cuadros con diferencias sutiles, frente a lo que recomendamos pensar (y tratar) siempre el origen herpético de la enfermedad.

Existen micosis (como la aspergilosis)

que pueden presentar una progresión sutil (que dan origen a deterioros cognitivos subagudos/crónicos). Por lo general, en estos cuadros, el hongo invade la meninges y da origen a un cuadro meníngeo (con sintomatología o visible en imágenes) y esta invasión interfiere con el sistema de circulación del LCR en el espacio subaracnoideo, lo que determina cuadros de hidrocefalia. La hidrocefalia crónica puede instalarse en forma progresiva, de modo que el cuadro de hipertensión endocraneana no es tan catastrófico como el de las descripciones clásicas, pero provoca deterioro cognitivo y cambios en la marcha (muchas veces con sintomatología oculomotora, como el síndrome de Parinaud). Recuerde que los hongos presentan, en la mayoría de los casos, un crecimiento muy lento y, en ocasiones, los cuadros son progresivos en años. En estos cuadros, las imágenes suelen ser características y el análisis del LCR y la búsqueda del agente son esclarecedores.

Encefalopatía por VIH, complicaciones del VIH y deterioro cognitivo asociado al VIH

El cuadro completo de las causas infecciosas se ve modificado por la infección de VIH. Los pacientes con VIH (con diversa susceptibilidad, según su estado inmunológico) son más susceptibles de micosis (como la aspergilosis) y parasitosis (como la toxoplasmosis o los chagomas cerebrales), los que pueden causar deterioro cognitivo sin otra sintomatología.

Existe, también, una causa vascular en el deterioro cognitivo presentado en un paciente con VIH. Los pacientes VIH+ presentan más incidencia de enfermedad de pequeño vaso y ateromatosis carotídeas que sus homólogos en edad no portadores del virus. Esto obedece a diferentes etiologías, entre

los que se cuenta el estrés oxidativo producido por la infección crónica y la dislipemia provocada por la terapia antirretroviral. Estas condiciones dañan crónicamente la sustancia blanca de los pacientes, lo que los lleva a un deterioro cognitivo progresivo multidominio, muy similar a otras causas neurodegenerativas.

El virus de la inmunodeficiencia humana tiene un tropismo particular por las células del sistema nervioso; esto puede ocurrir a cualquier nivel del neuroaxis (por ello, han sido reportados neuropatías y mielitis). Sin embargo, la invasión en el SNC puede provocar diferentes manifestaciones cognitivas. La encefalopatía por VIH es un cuadro agudo/subagudo provocado por el virus, que puede darse en cualquier momento de la enfermedad, pero que se asocia a cargas virales elevadas. Es un cuadro de encefalopatía en el que, muchas veces, los pacientes se hallan estuporosos. Existe, en paralelo, lo que se conoce como deterioro cognitivo asociado a VIH (que puede incluir desde un deterioro cognitivo leve hasta una demencia) y son cuadros lentamente evolutivos, de un deterioro cognitivo multidominio de curso muy parecido a una demencia neurodegenerativa. El 20 % de los pacientes con VIH tienen síntomas cognitivos. Hay que tener en cuenta que, muchas veces, se suma a esto la comorbilidad vascular y alguna infección oportunista del SNC.

Enfermedad de Whipple

La descripción clásica de la enfermedad de Whipple la define como una entidad que tiene un componente gastrointestinal/sistémico y uno neurológico. Clásicamente, se presenta con síntomas gastrointestinales (diarrea, por lo general), linfadenopatía, fiebre, artralgia y compromiso neurológico.

Este cuadro se presenta solamente en un 5 % de los casos. Puede existir compromiso sistémico sutil e, incluso, un neuro Whipple en el que no haya compromiso sistémico alguno. La clínica neurológica es de un deterioro cognitivo rápidamente evolutivo, en ocasiones acompañado de ataxia y convulsiones. Un signo característico, aunque sumamente infrecuente, son las miorritmias oculobucuales. El agente causal es la bacteria *Tropheryma whippelli*, cuyo ADN puede ser encontrado por PCR en el LCR para diagnosticarla. Es posible buscar la bacteria en biopsias intestinales, pero no es aconsejable en cuadros sin compromiso gastrointestinal.

Otras infecciosas

Si bien este apartado es muy sucinto, intenta ser orientativo a la hora de considerar estas etiologías. Algunas de ellas no han sido incluidas, como la infección por balamuthia (por su ausencia en la Argentina), el Chagas y la neurocisticercosis (porque los consideraremos dentro de las lesiones ocupantes de espacio) y las encefalopatías por priones, porque, lamentablemente, es una demencia no tratable y la mencionaremos en el capítulo siguiente.

Metabolopatías

Las causas metabólicas de deterioro cognitivo se cuentan por cientos. En este apartado vamos a tratar de describir las más frecuentes. Si bien el concepto de encefalopatías es amplio, su uso se centra en afecciones difusas del encéfalo que, debido a su

Encefalopatía: afección difusa del encéfalo, a menudo manifestada por trastorno del sensorio y síntomas cognitivos.

naturaleza difusa, no dan síntomas focales y, a menudo, se acompaña de deterioro del sensorio, presentando síntomas cognitivos y, en ocasiones, convulsiones. La mayoría de las condiciones metabólicas que producen deterioro cognitivo son consideradas encefalopatías.

Encefalopatía hipotiroidea

La función tiroidea está estrechamente vinculada con la cognición, desde un ligero compromiso de la atención y la velocidad de procesamiento (en los cuadros hipotiroideos leves) hasta una verdadera encefalopatía (con deterioro del sensorio), cuyo estadio más avanzado es el coma mixedematoso. Además de los síntomas sistémicos de los trastornos tiroideos, es posible encontrar hipo o arreflexia en el examen neurológico. Testear la función tiroidea en todos los pacientes con síntomas cognitivos es uno de los test con mayor costo-efectividad (debido a lo prevalente de la enfermedad y a su tratabilidad).

Encefalopatías hipovitamínicas

El déficit de niacina (vitamina B₃), conocido como *pelagra*, es un cuadro que puede generar deterioro cognitivo rápidamente evolutivo o subagudo. Es clínicamente reconocida como la *enfermedad de las 3D* (dermatitis, diarrea y demencia). Otros cuadros neurológicos acompañantes pueden ser la neuropatía periférica y la mielopatía. En la actualidad, el déficit de vitamina B3 es raro en individuos sanos; sin embargo, es

frecuente en pacientes mal nutridos, como los alcohólicos, diabéticos, o frente a neoplasias, enfermedad gastrointestinal crónica o tirotoxicosis. Muchas veces, puede ser un cofactor del deterioro cognitivo en otras causas tratables de deterioro cognitivo. El tratamiento con isoniácida puede provocar este déficit.

El déficit de tiamina (vitamina B₁) es mucho más frecuente en nuestros días y su versión aguda es conocida como encefalopatía de Wernicke, que se manifiesta con deterioro cognitivo, agudo/subagudo, oftalmoparesia y ataxia. El cuadro más evolucionado se conoce como demencia de Korsakoff. De más está mencionar que la ocurrencia de esta entidad tiene un fuerte paralelismo con el alcoholismo. Muchas veces, pueden verse en RMN el compromiso hemorrágico/desmielinizante de los cuerpos mamilares y los núcleos dorsomediales del tálamo.

La hipovitaminosis B₁₂ es otra causa de deterioro cognitivo tratable que debe ser evaluada en un laboratorio de *screening*.

La hipercalcemia, dentro de los desórdenes hidroelectrolíticos, es una de las más frecuentes causas de deterioro cognitivo subagudo debido al sinnúmero de patologías que pueden ocasionarlo. Es importante, en este punto, considerar a los pacientes con insuficiencia renal (en condición dialítica

El déficit de B₃ debe ser siempre considerado en un paciente con patologías crónicas y deterioro cognitivo.

El tratamiento de la tuberculosis puede generar déficit B₃.

Testear vitamina B₃, B₁ y B₁₂ es una medida costo-efectiva recomendable en cualquier deterioro cognitivo.

El déficit de B₁ es frecuente en pacientes alcohólicos.

o sin esta), quienes presentan condiciones especiales de malnutrición y entidades crónicas (lo que facilita las hipovitaminosis), junto a grandes desórdenes electrolíticos.

Es relevante considerar que cualquier desorden metabólico puede representar un deterioro cognitivo rápidamente evolutivo en el cuadro de una encefalopatía. La hiperglucemia y las hipoglucemias sostenidas pueden generar deterioros cognitivos tratables. Todo paciente con deterioro cognitivo debe ser explorado exhaustivamente en la búsqueda de desórdenes endócrinos y del medio interno.

Encefalopatías tóxicas

Antes de considerar las enfermedades neurodegenerativas, es importante cotejar la lista de fármacos que recibe o recibió el paciente, en paralelo a las probables exposiciones que puede haber sufrido. Discutiremos algunas de ellas. La sobredosis por litio puede generar un cuadro encefalopático en donde predomina el deterioro cognitivo (aunque puede presentar una pléyade de síntomas cognitivos, tales como ataxia y trastornos oculomotores).

Exposiciones medioambientales: saturnismo e intoxicación mercurial

La intoxicación por plomo puede deberse a plomo inorgánico o a plomo orgánico. La exposición al plomo inorgánico (generalmente, por contacto directo con el metal pesado) es la menos agresiva de las dos, pero responsable de cuadros neuropáticos que pueden simular enfermedades de motoneuronas en

los adultos, aunque, en ocasiones, (y predominantemente en los niños) producen cuadros encefalopáticos con su correspondiente deterioro cognitivo. La intoxicación por plomo orgánico (por intoxicación con hidrocarburos) o por ingesta de animales y alimentos contaminados con esta sustancia es mucho más grave y puede manifestarse en síntomas conductuales, trastornos del sueño y alucinaciones (un cuadro bastante similar a un deterioro cognitivo evolucionado).

La intoxicación mercurial (orgánica o inorgánica) es conocida como el *síndrome del sombrerero loco* (por el personaje de Lewis Carroll y porque, durante años, fue una enfermedad generada por la exposición en la profesión). Puede dar trastornos cognitivos, generalmente asociados a disminución del campo visual concéntrico (por toxicidad sobre el nervio óptico), parestesias, ataxia cerebelosa y temblor.

Cuadros por metales pesados como estos, deben ser sospechados por un especialista, pero sobre la base de un buen interrogatorio de exposición o de algún hallazgo característico.

Neoplasias

Muchas veces (aunque en forma parcial), los síntomas cognitivos de los pacientes con un tumor pueden ser tratados.

Las lesiones ocupantes de espacio pueden dar múltiples síntomas cognitivos, estos pueden ser focales (por la acción directa de

Síndrome de Hakim Adams: trastorno de la marcha, deterioro cognitivo, incontinencia urinaria.

El trastorno de la marcha es el primero y el más característico de los síntomas.

La ventriculomegalia en un paciente asintomático no es una fase prodrómica de la enfermedad.

la lesión sobre cierto sitio en la corteza), o debido a que la lesión ocupante de espacio se desarrolla en parte del sistema ventricular obstruyéndolo y generando síntomas de hidrocefalia, con su correspondiente deterioro cognitivo. En otras ocasiones, las lesiones tumorales conllevan aparejada la aparición de un edema perilesional extenso, que provoca una disfunción encefálica difusa con su correspondiente compromiso cognitivo. Las lesiones ocupantes de espacio no necesariamente tienen que ser malignas para presentar estos síntomas. Un meningioma puede traer aparejado síntomas cognitivos progresivos por compresión local y puede ser removido con muy buena evolución del paciente, al igual que los tumores que provocan hidrocefalia obstructiva, los que deben ser tratados rápidamente.

Ciertas parasitosis, como la neurocisticercosis, pueden comportarse como lesiones ocupantes de espacio con idénticas complicaciones.

Hidrocefalia normotensiva del adulto idiopática

Esta entidad es la causa más frecuente de hidrocefalia en adultos. Los pacientes afectados presentan dilatación ventricular cerebral en combinación con la tríada de Hakim y Adams (que durante años fue el epónimo para nombrar a la entidad), consistente en deterioro de la marcha, deterioro cognitivo e incontinencia urinaria (urgencia e incontinencia). Es de vital importancia la identificación de este cuadro, debido a que su tratamiento (con la colocación de válvulas de derivación ventriculares) mejora significativamente los síntomas (incluso pueden revertirse).

El diagnóstico de esta entidad es clínico y se basa en la historia evolutiva del síndrome, el examen neurológico y la obtención de imágenes cerebrales con TC o RM. Típicamente,

los pacientes presentan un trastorno insidioso que inicia por la marcha y puede —o no— acompañarse de los otros dos componentes del síndrome, junto con una RMN o TC que muestra ventriculomegalia. Es importante considerar que esta ventriculomegalia debe exceder lo que se considera una hidrocefalia exvacuo (motivada por la atrofia).

Siempre se debe sospechar HNTA en pacientes ancianos que presentan trastornos simétricos inexplicables de la marcha, que es el síntoma primario. Aunque la demencia y la incontinencia son parte de la tríada y están frecuentemente presentes, la tríada completa no se requiere para sospechar el trastorno. Lo que se requiere es la exclusión de otros diagnósticos que explican completamente los síntomas del paciente. Se observará que la mayoría de los pacientes presentan síntomas que comienzan insidiosamente y progresan lentamente, por lo menos, de tres a seis meses antes de la presentación en la clínica.

Se deben buscar causas conocidas de hidrocefalia, como hemorragia intracraneal, trauma o infecciones del sistema nervioso central, ya que los pacientes con estos factores de riesgo pueden tener hidrocefalia secundaria. En ocasiones, algunos pacientes son sospechosos de presentar el cuadro debido a que una imagen revela ventriculomegalia como un hallazgo incidental. Un paciente con este hallazgo y sin sintomatología debe ser seguido clínicamente, aunque no hay evidencia para considerarlo una fase preclínica de la enfermedad.

Si bien el hallazgo de ventriculomegalia es el que da nombre al cuadro, el síntoma cardinal es la marcha. El trastorno de la marcha es definido como un trastorno de alto orden (recibe el nombre clásico de apraxia de la marcha de Brunt), debido a que es un desorden en el planeamiento de la marcha y de la

integración de la información sensorial. Clínicamente, se puede observar una falla en la iniciación de la marcha, con pasos cortos y muy poca elevación (los pacientes suelen referir sentirse “pegados” al piso), la marcha empeora al tratar de girar (los pacientes suelen descomponer los giros en etapas) y tienen tendencia a tropezar y caer. En ocasiones, pueden presentar anteropulsión o retropulsión. El trastorno es simétrico.

Existen diversas hipótesis sobre la forma en que la hidrocefalia produce los síntomas, aunque existe un consenso general en atribuirle cierta acción mecánica. Esta acción mecánica es apreciable, ya que, si a un paciente se le drena una cantidad estimable

de LCR (mediante una punción lumbar), la marcha tiende a mejorar. Testear la marcha antes y después de dicho drenaje constituye una prueba diagnóstica y presenta un correlato directo con la respuesta al tratamiento (la colocación de una válvula de derivación). Por otro lado, se pueden obtener datos útiles para excluir diagnósticos diferenciales, como hipertensión del LCR (esta hidrocefalia es a presión normal), LCR inflamatorios (que pueden sugerir entidades autoinmunes o infecciosas) y biomarcadores de la EA.

Por sus manifestaciones insidiosas, este cuadro es uno de los desafíos diagnósticos diferenciales más importantes con respecto a la EA, ya que este es reversible.

Tratamiento farmacológico de los síntomas cognitivos en las demencias

Ignacio Demey

Puntos clave (*key points*)

- Antes de iniciar un tratamiento, deben evaluarse las evidencias de eficacia para cada fármaco en la patología que probablemente esté provocando el cuadro clínico del paciente.
- Es aconsejable iniciar o modificar un fármaco por vez y siempre aumentar las dosis de manera gradual, vigilando la eventual aparición de reacciones adversas.
- Los fármacos disponibles en la actualidad para el tratamiento de los trastornos cognitivos y para las demencias son de tipo sintomático, habiendo mostrado beneficios en ensayos clínicos contra placebo en diferentes escalas cognitivas, funcionales, conductuales y globales.
- Los únicos tratamientos con evidencia de eficacia y recomendados en guías nacionales e internacionales son:
 - a. En demencia por enfermedad de Alzheimer: los inhibidores de la colinesterasa (donepecilo, galantamina o rivastigmina) y el memantine.
 - b. En demencia vascular: el donepecilo.
 - c. En demencia mixta (alzhéimer y vascular): la galantamina.
 - d. En demencia por cuerpos de Lewy y demencia en la enfermedad de Parkinson: el donepecilo y la rivastigmina.
- En pacientes con trastornos cognitivos y demencia, los tratamientos de tipo farmacológico siempre deben acompañarse y complementarse con estrategias terapéuticas no farmacológicas.

Introducción

En este capítulo, se hará referencia a los tratamientos farmacológicos disponibles para el manejo de la sintomatología cognitiva de los pacientes con trastornos cognitivos y demencias, con base en la etiología del cuadro y en los diferentes estadios.

Es importante resaltar que, para optimizar el manejo de la persona afectada, siempre se debe enfocar la terapéutica de manera integral y dinámica, incluyendo estrategias no farmacológicas (capítulo 10) y farmacológicas. Estas deben adecuarse al estadio clínico del paciente y resulta de gran relevancia incorporar en el plan de trabajo al

individuo afectado, a sus cuidadores y a sus familiares, así como que este se vaya adaptando a las necesidades y requerimientos de cada etapa.

Es fundamental desarrollar e implementar un plan de tratamiento farmacológico con objetivos definidos, discutiendo con el paciente y con su familia los tratamientos aprobados para cada estadio de las diferentes enfermedades que pueden estar provocando el cuadro clínico, así como los potenciales riesgos y beneficios. También, debe explicarse al paciente y a su familia que ninguno de los medicamentos disponibles en la actualidad para las demencias es curativo, sino que son tratamientos sintomáticos que apuntan a enlentecer el avance de la enfermedad, o a lograr mejorías de grado modesto con medidas cognitivas, conductuales, funcionales o globales. Siempre es importante explicar las expectativas de beneficio de los fármacos disponibles, lo cual suele verse reflejado en una mejor adhesión

y una menor tasa de abandono de grado A. Estas han mostrado evidencia sustancial de eficacia. Las de grado B han mostrado una probable eficacia; las de grado C, posible eficacia y, finalmente; las de grado D, evidencia inconsistente o no concluyente de eficacia.

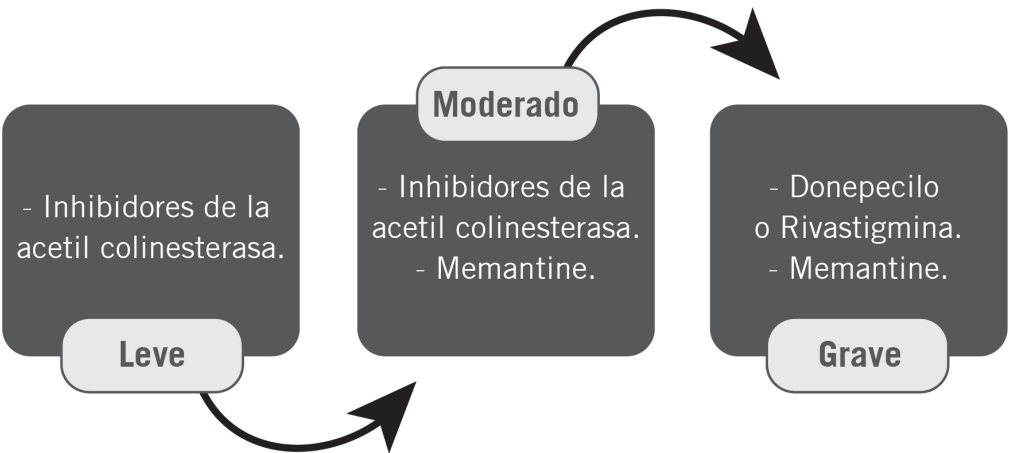
Tratamiento de la demencia en la enfermedad de Alzheimer

En lo que respecta al tratamiento de los medicamentos indicados, para el análisis de la evidencia y recomendaciones de los diferentes tratamientos disponibles, se han establecido distintos estadios en las demencias con base en el puntaje obtenido en el *Mini Mental State Examination* (MMSE). Se la define como:

- Demencia leve: puntaje del MMSE entre 26 y 21.

Figura 1

Tratamientos farmacológicos disponibles de la demencia por enfermedad de Alzheimer según el estadio.



- Demencia moderada: puntaje del MMSE entre 20 y 10.

- Demencia grave: puntaje del MMSE menor de 10.

Por último, se mencionan las drogas que cuentan con recomendación para los síntomas cognitivos de la demencia en la enfermedad de Alzheimer (DEA). Es importante resaltar la necesidad de comprender la enfermedad de Alzheimer (EA) como un proceso patológico degenerativo y progresivo, lo que provoca que el cuadro clínico del paciente se vaya modificando en sus características a lo largo del tiempo.

En la actualidad, para el tratamiento de la DEA, se cuenta con tres fármacos que inhiben la enzima acetilcolinesterasa (donepecilo, galantamina y rivastigmina) y un fármaco que antagoniza de manera no competitiva los receptores NMDA para el glutamato (memantine), los cuales, según el estadio, pueden utilizarse como monoterapia o en combinación (Figura 1).

Para monitorear la tolerancia al inicio de cualquiera de estas drogas y para, eventualmente, continuar con su titulación, se recomienda un control en un tiempo corto luego de haber iniciado el tratamiento. Siempre se debe monitorear la posible aparición de eventos adversos a lo largo de la evolución y se recomienda administrar, en el seguimiento, baterías de tamizaje cognitivo como el MMSE o MOCA y, de ser posible, evaluaciones neurocognitivas completas y escalas funcionales, conductuales, globales y de sobrecarga del cuidador de manera periódica para poder evaluar así la eventual progresión del cuadro. Por último, resulta de utilidad clínica reevaluar la necesidad de continuar administrando los fármacos a intervalos regulares, según las características de cada paciente.

Inhibidores de la acetilcolinesterasa

Este grupo de moléculas, que incluye al donepecilo, la galantamina y la rivastigmina, se caracteriza por inhibir la enzima acetilcolinesterasa, lo que aumenta, de este modo, la disponibilidad del neurotransmisor acetilcolina en el cerebro. Como mecanismos de acción adicionales, la galantamina funciona como agonista nicotínico presináptico y la rivastigmina inhibe, además, la enzima butirilcolinesterasa. Se cuenta con evidencia grado A proveniente de ensayos clínicos randomizados, controlados con placebo, acerca de la eficacia de estos agentes en medidas neurocognitivas, conductuales, funcionales y globales en la DEA, tanto como grupo de drogas como considerándose cada agente de manera individual. Se considera que su utilización es costoefectiva en esta población.

Como se ha hecho referencia, en diversos ensayos clínicos randomizados, multicéntricos doble ciego publicados hasta la fecha, que utilizaron donepecilo, galantamina y rivastigmina y que duraron al menos seis meses, se evidenciaron beneficios de grado leve en diferentes objetivos primarios y secundarios, que incluyeron test cognitivos, baterías funcionales y escalas neuropsiquiátricas, así como en pacientes que los recibieron al menos dos años, una reducción en la internación en geriátricos mayor al 20 %.

Antes de iniciar el tratamiento, se debe tener presente que este tipo de fármacos pueden provocar reacciones adversas. Las más frecuentes son a nivel gastrointestinal, con la presencia de náuseas, vómitos y diarrea, y, eventualmente, pérdida de peso. Asimismo, se pueden presentar mareos, aumento en la incontinencia y frecuencia urinaria, caídas, calambres musculares, pérdida de peso, anorexia, cefalea, pesadillas vívidas e insomnio. Debido al aumento del tono co-

linérgico que provocan, los pacientes con bradiarritmias deben ser evaluados por un especialista en cardiología antes de iniciar y, eventualmente, durante la titulación de estos fármacos por el riesgo de bloqueos cardíacos, síncope o mareos. Se recomienda tener especial cuidado en pacientes con trastornos de la conducción cardíaca e historia de síncope de etiología no aclarada. También debe tenerse precaución en pacientes con úlceras gástrica o duodenal activas o en remisión, así como en personas con antecedentes de hiperreactividad bronquial, asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

La rivastigmina en forma de parches puede provocar, en ocasiones, un eritema cutáneo de diferente intensidad, habitualmente leve. Debe rotarse el lugar de aplicación del parche periódicamente para disminuir la posibilidad de aparición de reacciones adversas cutáneas.

El tratamiento con este tipo de medicamentos debe iniciarse de manera progresiva y gradual, con aumentos progresivos de dosis, según lo sugerido para cada molécula (ver más adelante). Si se presenta algún evento adverso, debe considerarse su gravedad: si este es leve, puede intentarse una disminución de la dosis por dos a cuatro semanas y luego intentar el aumento nuevamente. Si, en cambio, el evento adverso se considera de mayor gravedad, se debe suspender el fármaco elegido y evaluar la posibilidad de utilizar otra droga del grupo. Si luego de seis meses o más, el médico tratante considera que la velocidad de deterioro es similar a la de pretratamiento, se puede cambiar de droga por otra dentro del grupo.

Por último, pese a algunas diferencias menores en sus mecanismos de acción, los tres agentes del grupo se consideran equivalentes en eficacia. La elección de cuál de los tres utilizar debe basarse en el estadio de la

DEA del paciente, la forma de presentación y posología preferida y el perfil de eventos adversos, entre otras características para considerarse.

Donepecilo: este fármaco ha sido aprobado para pacientes con DEA en estadios leves, moderados y graves. Se administra únicamente vía oral, iniciándose el tratamiento con una dosis de 5 mg por día y aumentándose la dosis a 10 mg/día en 4 a 6 semanas, según la tolerancia. Debe destacarse que la dosis de 5 mg/día de donepecilo es efectiva y puede mantenerse si el paciente ha presentado mala tolerancia a la de 10 mg/día.

Galantamina: esta molécula ha sido aprobada para pacientes con DEA en estadios leves y moderados, no así en los estadios graves. La galantamina se administra únicamente por vía oral y existen formas de liberación inmediata y formas de liberación extendida o prolongada. En las formas de liberación inmediata se recomienda iniciar con una dosis de 4 mg dos veces al día y, luego de cuatro semanas, aumentar a 8 mg, dos veces al día. Luego de cuatro semanas, puede aumentarse adicionalmente a 12 mg, dos veces al día. La dosis máxima es de 24 mg/día. En las formas de liberación extendida, la dosis de inicio es de 8 mg en una toma y luego de cuatro semanas se aumenta a 16 mg, una vez al día. Puede aumentarse posteriormente a 24 mg, una vez al día. La dosis máxima de esta droga es de 24 mg/día. Se debe mencionar que las dosis menores a 16 mg/día no son eficaces. La dosis máxima en pacientes con insuficiencia renal es 16 mg/día.

Rivastigmina: esta molécula ha sido aprobada para pacientes con DEA en estadios leves y moderados en la forma oral y para

estadios leves, moderados y graves, en la forma transdérmica. Se menciona que para estadios graves solamente se ha aprobado la dosis de 13,3 mg de Rivastigmina cada 24 horas. Puede administrarse vía oral o vía transdérmica mediante parches que se aplican sobre diferentes sectores de la piel del paciente.

En la vía oral, la dosis inicial es de 1,5 mg, dos veces al día. Luego de cuatro semanas se aumenta a 3 mg, dos veces al día. De acuerdo con la respuesta, se puede incrementar a 4,5 mg, dos veces al día adicional luego de cuatro semanas y, posteriormente, a 6 mg, dos veces al día luego de cuatro semanas.

En la vía transdérmica, se inicia con un parche de 4,6 mg cada 24 horas, que se debe aplicar siempre en la piel sin lesiones y rotando siempre el lugar de aplicación. Luego de cuatro semanas, se aumenta al parche de 9,5 mg cada 24 horas. De considerarse necesario, luego de cuatro semanas, se puede aumentar de manera adicional la dosis a 13,3 mg cada 24 horas. Para DEA leve a moderado, se pueden utilizar las dosis de 9,5 mg cada 24 horas o de 13,3 mg cada 24 horas y, para estadios graves, únicamente la dosis de 13,3 mg cada 24 horas. Se menciona que las dosis de inicio de rivastigmina, tanto por vía oral como transdérmica, no son terapéuticas, por lo que si, eventualmente, el paciente presentara intolerancia a las dosis iniciales, se sugiere suspender su administración.

Antagonistas de los receptores NMDA-memantine

El memantine es un antagonista no competitivo de los receptores N-Metil-D-Aspartato (NMDA) para el Glutamato y es el único agente de este grupo de drogas disponible

actualmente para el tratamiento de la DEA. Se cuenta con evidencia grado A proveniente de ensayos clínicos randomizados, controlados con placebo, acerca de la eficacia de este modulador de la transmisión glutamatérgica. Los pacientes en estadios moderados y graves de la DEA que lo recibieron mostraron mejorías de grado modesto en medidas cognitivas, conductuales, globales y de las actividades de la vida diaria a los seis meses de tratamiento en relación con el grupo que recibió placebo. En estudios clínicos realizados en las poblaciones mencionadas, el memantine ha mostrado ser costo-efectivo. Debe resaltarse que esta molécula no ha demostrado eficacia en pacientes con DEA en estadios leves, por lo que no debe indicarse en esta población.

Se administra únicamente por vía oral. Existen comprimidos de liberación inmediata y de liberación extendida o prolongada y solución oral. La dosis habitual de inicio de las formas de liberación inmediata es de 5 mg a la mañana, para aumentarla luego de una semana a 5 mg en dos tomas diarias; luego de una semana, a 10 mg y 5 mg en dos tomas, y, finalmente, luego de cuatro semanas, se arriba a la dosis de 10 mg, dos veces al día. Se puede pasar, asimismo, de esta dosis a una toma diaria de 20 mg. La posología y titulación de la solución oral es igual a los comprimidos de liberación inmediata. En Argentina está disponible en dosis de 10 mg/ml. En cuanto a los comprimidos de liberación extendida o prolongada, se debe iniciar con 7 mg/día la primera semana e ir aumentando la dosis según tolerancia a 14 mg/día luego de una semana, a 21 mg/día la tercera semana y, finalmente —según tolerancia—, a 28 mg/día. Las dosis recomendadas son 20 mg/día en las formas de liberación inmediata y 28 mg/día en las formas de liberación prolongada. En pacientes

con insuficiencia renal grave (*clearance* de creatinina < 30 ml/min), la dosis de memantine debe reducirse a la mitad, tanto en las formas de liberación inmediata como en las formas de liberación controlada.

De respetarse las indicaciones de aumento de dosis progresiva, el memantine suele ser muy bien tolerado, con una frecuencia baja de reacciones adversas de relevancia. En ocasiones, pueden presentarse cefalea, mareos, sedación, agitación, diarrea y constipación, debiendo considerarse en estos casos un aumento más lento de la dosis o, eventualmente, su retirada del esquema de tratamiento.

Tratamiento combinado con inhibidores de la colinesterasa-memantine

En diferentes ensayos clínicos se han reportado beneficios en aspectos cognitivos y conductuales en pacientes con DEA en estadios moderados a graves que recibieron la combinación inhibidores de la acetilcolinesterasa-memantine, con lo que se contó con más evidencia para la asociación donepecilo-memantine. Vale mencionar que se cuenta con menos evidencia disponible para la combinación que con cada droga por separado y que la utilización de esta asociación en DEA moderada y grave se basa en los distintos mecanismos de acción de cada una de las moléculas.

Otros fármacos y productos

En la actualidad no se dispone de evidencia suficiente para recomendar ningún suplemento vitamínico o alimenticio ni ningún medicamento distinto a los cuatro mencionados (donepecilo, galantamina, memantine y rivastigmina) para el tratamiento de la DEA, en ninguno de sus estadios clínicos.

Tratamiento farmacológico del deterioro cognitivo leve

Hasta el momento, no se cuenta con fármacos o suplementos alimentarios que hayan demostrado eficacia en el tratamiento de los síntomas cognitivos del deterioro cognitivo leve (DCL), en general, ni para el provocado por EA en particular, ni así como tampoco para disminuir la conversión de DCL a DEA.

Tratamiento farmacológico de la degeneración lobar frontotemporal

La llamada degeneración lobar frontotemporal (DLFT) incluye un grupo de síndromes y alteraciones anatomopatológicas, entre las que se encuentran las variantes conductuales, la demencia semántica, la afasia primaria progresiva no fluente, la parálisis supranuclear progresiva, la degeneración córticobasal y la esclerosis lateral amiotrófica/enfermedad de motoneurona. En la actualidad no se han podido demostrar beneficios con ningún fármaco para el tratamiento de la sintomatología cognitiva presente en este tipo de trastornos ni tampoco se han descubierto moléculas que puedan modificar la historia natural del proceso patológico subyacente.

Tratamiento farmacológico de la demencia por cuerpos de Lewy y de la demencia en la enfermedad de Parkinson

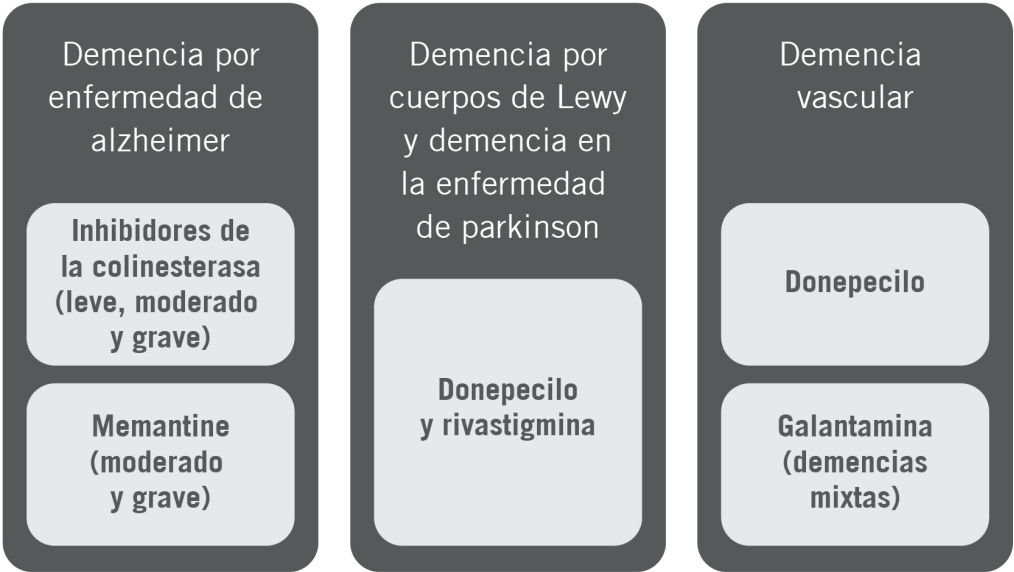
En pacientes con demencia por cuerpos de Lewy (DPCL), los inhibidores de la colinesterasa (donepecilo, galantamina o rivastigmina) han demostrado beneficios en varios de los trastornos neuropsicológicos y alteraciones conductuales presentes en esta entidad. Con la utilización de estos agentes,

se han reportado mejorías tanto en test globales como el MMSE o MOCA, así como en funciones específicas como las capacidades atencionales, velocidad de procesamiento y fluctuaciones cognitivas. De modo complementario, los beneficios mencionados pueden tener una repercusión positiva en escalas funcionales, en las medidas globales de cambio y en la sintomatología de tipo conductual. Es por ello por lo que, de requerirse la administración un tratamiento farmacológico para los síntomas neuropsiquiátricos en esta patología, se recomienda comenzar con alguno de los inhibidores de la colinesterasa. Con la administración de estas moléculas, se han reportado en diferentes ensayos clínicos beneficios clínicamente relevantes

en las alucinaciones visuales, la apatía, las delusiones, la ansiedad y la agitación. De las tres moléculas mencionadas, la rivastigmina y el donepecilo son las que cuentan con evidencia de grado A para el tratamiento de la DPCL. Con respecto al tratamiento de los síntomas cognitivos en la demencia en la enfermedad de Parkinson (DEP), el donepecilo y la rivastigmina cuentan con recomendaciones de grado B para su utilización en pacientes con este diagnóstico.

Debe mencionarse que los inhibidores de la colinesterasa solamente tendrían un efecto sintomático, no habiendo evidencias de que cumplan con un papel de neuroprotección. Previamente a la utilización de este tipo de fármacos, deben tenerse las mismas

Figura 2
Resumen de los tratamientos farmacológicos disponibles para las Demencias.



precauciones y consideraciones mencionadas en el apartado relacionado al tratamiento farmacológico de la DEA.

Con respecto a la utilización de moléculas como el memantine, el modafinilo, el armodafinilo y el metilfenidato, no se cuenta en la actualidad con evidencia suficiente acerca de su eficacia en estas patologías. Vale mencionar que ningún otro fármaco, además de los mencionados previamente en este apartado (donepecilo y rivastigmina), cuenta con recomendaciones para el tratamiento de la sintomatología cognitiva en DPCL o DEP.

Tratamiento farmacológico de la demencia vascular

En relación con el compromiso cognitivo que presentan los pacientes con demencia vascular (DV), existen recomendaciones de grado A para el donepecilo en DV y para la galantamina en demencias de causa mixta (DV/DEA). No se cuenta, en la actualidad, con evidencia científica para poder determinar los beneficios de la rivastigmina o el memantine en DV y tampoco se pueden establecer recomendaciones sobre otros tipos

de fármacos o compuestos en pacientes con síntomas cognitivos secundarios a esta patología.

Conclusiones

Resumiendo lo desarrollado en el presente capítulo, en la figura 2 se presentan los fármacos que cuentan en la actualidad con recomendaciones en guías nacionales e internacionales para los diferentes tipos de demencia.

Debido a la gran relevancia de esta problemática a nivel regional y mundial, en los últimos años, se han iniciado diferentes proyectos de sociedades científicas e instituciones sanitarias locales e internacionales con el objetivo de desarrollar estrategias terapéuticas más precoces y fármacos más efectivos para su tratamiento. Mientras estas avanzan y se llevan a cabo, un enfoque clínico integrador que tenga en cuenta aspectos terapéuticos, tanto farmacológicos como no farmacológicos, puede posibilitar una mejor calidad de vida para el paciente con demencia y para todos sus allegados involucrados en la atención de este cuadro.

Bibliografía

- Allegri RF, Arizaga RL, Bavec CV, Colli LP, Demey I, Fernández MC, Frontera SA, Garau ML, Jiménez JJ, Golimstok A, Kremer J, Labos E, Mangone CA, Ollari JA, Rojas G, Salmini O, Ure JA y Zuin D. Enfermedad de Alzheimer. Guía de práctica clínica. Guía - Artículos especiales de los Grupos de Trabajo de la Sociedad Neurológica Argentina. NEUROL ARG. 2011; 3(2): 120-137.
- Alireza A, Hendrix J, Carrillo M, Dickerson B. First Practice Guidelines For Clinical Evaluation Of Alzheimer's Disease And Other Dementias For Primary And Specialty Care. [Internet]. 2018 [citado

09 de agosto de 2018]. Disponible en: <https://www.alz.org/aaic/downloads2018/Sun-clinical-practice-guidelines.pdf>

- Bang J, Spina S, Miller BL. Frontotemporal dementia. *Lancet*. 2015; 386(10004): 1672-82. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00461-4.
- Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; 1: CD005593.
- California Workgroup on Guidelines for Alzheimer's Disease Management — Guideline for Alzheimer's Disease Management. Final Report 2008 — Supported by the State of California, Department of Public Health — California Version, 2008 (based upon work begun by the Ad Hoc Standards of Care Committee of the Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers [ADDTCs] of California). California: Hewett, Bass, Hart, & Butrum; 1995.
- Demey I, Allegri RF. Cognitive intervention in mild cognitive impairment. A review. *Vertex*. 2010; 21(92): 253-9.
- Demey I y Allegri RF. Demencia En La Enfermedad De Parkinson Y Demencia Por Cuerpos De Lewy. *Revista Neurológica Argentina*. 2008; 33: 3-21.
- Demey I, Somale V, Allegri RF. Update on the diagnosis and management of vascular cognitive impairment. *Vertex*. 2014; 25(118): 437-46.
- Doody RS, Stevens JC, Beck C, Dubinsky RM, Kaye JA, Gwyther L, Mohs RC, Thal LJ, Whitehouse PJ, DeKosky ST, Cummings JL. Practice parameter: management of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2001 May 8; 56(9): 1154-66.
- Food and Drug Administration. First Treatment for Dementia of Parkinson's Disease. *FDA Consumer*. 2006; September-October: 5.
- 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: 2672-13.
- Hogan DB, Bailey P, Black S, et al. Diagnosis and treatment of dementia: 5. Nonpharmacologic and pharmacologic therapy for mild to moderate dementia. *CMAJ*. 2008; 179(10): 1019-26.
- Hort J, O'Brien JT, Gainotti G, Pirttilä T, Popescu BO, Rektorova I, Sorbi S, Scheltens P; EFNS Scientist Panel on Dementia. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2010; 17(10): 1236-48. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03040.x.
- Josephs KA, Dickson DW, Tosakulwong N, Weigand SD, Murray ME, Petrucelli L, Liesinger AM, Senjem ML, Spychalla AJ, Knopman DS, Parisi JE, Petersen RC, Jack CR Jr, Whitwell JL. Rates of hippocampal atrophy and presence of post-mortem TDP-43 in patients with Alzheimer's disease: a longitudinal retrospective study. *Lancet Neurol*. 2017. pii: S1474-4422(17)30284-3. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30284-3. [Epub ahead of print]
- Laver K, Cumming RG, Dyer SM, Agar MR, Anstey KJ, Beattie E, Brodaty H, Broe T, Clemson L, Crotty M, Dietz M, Draper BM, Flicker L, Friel M, Heuzenroeder LM, Koch S, Kurrle S, Nay R, Pond CD, Thompson J, Santalucia Y, Whitehead C, Yates MW. Clinical practice guidelines for dementia in Australia. *Med J Aust*. 2016; 204(5): 191-3. PMID: 26985848.
- McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2017 Jul 4; 89(1): 88-100. doi: 10.1212/WNL.0000000000004058 .
- Miyasaki JM, Shannon K, Voon V, Ravina B, Kleiner- Fisman G, Anderson K et al. Practice Para-

meter: evaluation and treatment of depression, psychosis, and dementia in Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2006; 66(7): 996-1002.

- NICE technology appraisal guidance 217. Donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease. Review of NICE technology appraisal guidance 111. National Institute for Health and Clinical Excellence [Internet]. 2011/2016. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta217>.
- O'Brien JT, Holmes C, Jones M, Jones R, Livingston G, McKeith I, Mittler P, Passmore P, Ritchie C, Robinson L, Sampson EL, Taylor JP, Thomas A, Burns A. Clinical practice with anti-dementia drugs: A revised (third) consensus statement from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2017 Feb; 31(2): 147-168. doi: 10.1177/0269881116680924. Epub 2017 Jan 20.
- Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, Getchius TSD, Ganguli M, Gloss D, Gronseth GS, Marson D, Pringsheim T, Day GS, Sager M, Stevens J, Rae-Grant A. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018 Jan 16; 90(3):126-135. doi: 10.1212/WNL.0000000000004826. Epub 2017 Dec 27.
- Phillips, B., Ball, C., Sackett, D., Badenoch, D., Straus, S., Haynes, B., Dawes, M. y Howick J. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence. 2009.
- Pink J, O'Brien J, Robinson L, Longson D; Guideline Committee. Dementia: assessment, management and support: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2018; 361: k2438. doi: 10.1136/bmj.k2438.
- Rojas G, Demey I, Arizaga RL. Drugs used for cognitive impairment. Analysis of 1.5 million prescriptions in Argentina. *Medicina*. 2013; 73(3): 213-23.
- Schmidt R, Hofer E, Bouwman FH, Buerger K, Cordonnier C, Fladby T, Galimberti D, Georges J, Heneka MT, Hort J, Laczó J, Molinuevo JL, O'Brien JT, Religa D, Scheltens P, Schott JM, Sorbi S. EFNS-ENS/EAN Guideline on concomitant use of cholinesterase inhibitors and memantine in moderate to severe Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2015 Jun; 22(6): 889-98. doi: 10.1111/ene.12707. Epub 2015 Mar 25. Review.
- Schneider LS, Dagerman KS, Higgins JP, McShane R. Lack of evidence for the efficacy of memantine in mild Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2011 Aug; 68(8): 991-8. doi: 10.1001/archneurol.2011.69. Epub 2011 Apr 11.
- Schwartz LM, Woloshin S. How the FDA forgot the evidence: the case of donepezil 23 mg. *BMJ*. 2012 Mar 22; 344: e1086. doi: 10.1136/bmj.e1086.
- Segal-Gidan F, Cherry D, Jones R, Williams B, Hewett L, Chodosh J; California Workgroup on Guidelines for Alzheimer's Disease Management. Alzheimer's disease management guideline: update 2008. *Alzheimers Dement*. 2011; 7(3): e51-9. doi: 10.1016/j.jalz.2010.07.005. Epub 2011 May 5.
- Wang HF, Yu JT, Tang SW, et al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors and memantine in cognitive impairment in Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia, and dementia with Lewy bodies: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015; 86(2): 135-43. doi: 10.1136/jnnp-2014-307659. Epub 2014 May 14.
- World Health Organization. Cholinesterase inhibitors and memantine for treatment of dementia. [Internet]. Ginebra: WHO. 2015 [consultado 17 de octubre de 2017]. Disponible en: http://www.who.int/mental_health/mhgap/evidence/dementia/q1/en/.

Terapia de intervención cognitiva en pacientes con deterioro cognitivo leve y demencia de tipo Alzheimer

Galeno Rojas

Puntos clave (*key points*)

- La intervención cognitiva es una terapia alentadora, inocua y eficaz, que puede brindarse a los pacientes con deterioro cognitivo leve y demencia temprana.
- Los pacientes deben ser derivados con una orden médica que indique rehabilitación cognitiva o estimulación cognitiva.
- Es importante incluir la cantidad de sesiones en la orden y si se desea que el tratamiento sea individual o grupal (taller de memoria).
- Previo a derivar al paciente, se debe tener un diagnóstico médico preciso. No debe derivarse un paciente descompensado psiquiátricamente. Debe contarse previamente con un estudio de evaluación cognitiva, conductual y funcional.

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la causa más frecuente de demencia en pacientes mayores de 65 años. Los subtipos que han sido asociados más frecuentemente con el desarrollo de EA son el deterioro cognitivo leve (DCL) (Petersen, 1999), de tipo amnésico único dominio (DCLau) y el DCL, de tipo amnésico múltiples dominios (DCLam). Los pacientes con DCLau presentan una tasa anual de conversión a EA del 10 al 15 %, en comparación con los individuos con envejecimiento normal, en los que este valor es del 1 al 2 %. Acorde a la literatura, es probable que, a los seis años

de seguimiento, aproximadamente, el 80 % de los individuos con DCLau hayan desarrollado EA. A la fecha, no existe ninguna terapia farmacológica que pueda disminuir esta conversión. De encontrarse alguna intervención farmacológica o no farmacológica que disminuya el pasaje de DCL a demencia, se vería reflejado en una mejoría en su calidad de vida y un gran avance para el sistema de salud.

El deterioro cognitivo leve (DCL) puede ser una fase prodrómica de la EA, por lo que merece especial atención a la hora de intentar estrategias de prevención. Dado el probable

envejecimiento progresivo de la población, los trastornos cognitivos y las demencias representarán, en los próximos años, un problema sanitario cada vez mayor. Esto es una particular problemática para los países en desarrollo como el nuestro. Los tratamientos farmacológicos disponibles en la actualidad para la EA constituyen opciones de terapéutica principalmente sintomática y presentan mejorías en escalas cognitivas, funcionales, conductuales y globales de grado modesto. Sin embargo, en la actualidad, no existe ningún tratamiento farmacológico eficaz para DCL. En este contexto, los tratamientos de estimulación o la rehabilitación cognitiva —de aquí en adelante mencionados en conjunto como terapéuticas de intervención cognitiva (IC)— pueden ser una terapia alentadora y eficaz para la prevención de la EA. La estimulación de las funciones mentales superiores mediante el entrenamiento y ejercitación de capacidades específicas representa una opción para tener en cuenta.

Este tipo de terapéutica se fundamenta en una propiedad intrínseca de cerebro: la plasticidad cerebral. Ella puede definirse como la capacidad de nuestro cerebro de evolucionar e implica cambios dinámicos a niveles microestructurales, neuronales, sinápticos y en las redes nerviosas del sistema nervioso. Estos ajustes pueden darse incluso en personas que sufrieron algún tipo de daño cerebral o que cursan un cuadro progresivo de tipo neurodegenerativo.

En diferentes revisiones y guías nacionales e internacionales, se ha reportado que los tratamientos de IC resultan eficaces en pacientes con deterioro cognitivo secundario a DNF, como los trastornos de causa vascular o traumática, pero se cuenta con menos evidencia disponible en pacientes con enfermedad neurodegenerativa. Dentro del amplio espectro de causas que pueden

generar enfermedades cerebrales, es en las de etiología vascular y traumática donde se cuenta con más antecedentes de investigación, mayor respaldo científico y mayores certezas acerca de los mecanismos vinculados a la recuperación funcional-cerebral. Es necesario destacar que, para la correcta implementación de los tratamientos de IC, es necesaria una evaluación y comprensión integral de las habilidades y de los trastornos cognitivos del paciente, así como de sus características conductuales y de sus condiciones funcionales.

Los programas de IC se fundamentan en la posibilidad de lograr compensar los trastornos cognitivos presentes mediante la realización de ejercicios específicos y la adquisición de nuevas pautas de funcionamiento basados en las capacidades de las neuronas y de las redes neuronales de reorganizarse mediante la plasticidad sináptica.

La intervención cognitiva y la plasticidad cerebral

Nuestro cerebro es capaz de recuperarse ante un daño adquirido. Sabemos que, para un mejor procesamiento de la información, cada neurona se encuentra en contacto y comunicación con muchas otras, ubicadas tanto a nivel de las estructuras corticales como de las subcorticales. De este modo, se puede considerar el cerebro como una extensa red de neuronas y centros neuronales con multiplicidad de interacciones e interconexiones, estáticas y a la vez dinámicas, con una enorme variabilidad a nivel anatómofuncional. Es debido a este funcionamiento en las redes del sistema nervioso central (SNC) que uno de los mecanismos en los que se fundamenta el remodelamiento en la conectividad regional y la eventual recuperación funcional del individuo ante

una lesión involucra la reorganización dinámica de las conexiones entre diferentes regiones cerebrales. Es por ello por lo que se postula que un paciente con deterioro cognitivo puede favorecerse por medio del reentrenamiento y de la compensación de las funciones cognitivas comprometidas.

De una forma resumida, estos cambios son consecuencia de modificaciones sinápticas a corto y a largo plazo. Pero también se ha descrito la participación de una gran cantidad de factores de crecimiento, neurotrofinas, hormonas, neurotransmisores, neuromoduladores y receptores en los diferentes mecanismos que intervienen en la plasticidad neuronal.

Actualmente, distintos modelos cognitivos teóricos pueden ser refutados, modificados o confirmados a través de la resonancia funcional (RMf). La RMf también puede utilizarse para el estudio de las redes neuronales: se ha evidenciado que en los pacientes, luego de un episodio vascular, se activan distintas áreas corticales de forma diferente a lo que sucede en individuos sanos. Otro método interesante es la RMf en reposo (*resting state*). En un estudio realizado en personas que habían sufrido un accidente cerebrovascular y en las que se utilizaron técnicas de RMf en reposo, se puso en evidencia que los pacientes que realizaron entrenamiento cognitivo mostraron, a las diez semanas, un aumento en la conectividad funcional entre el hipocampo y las regiones de los lóbulos frontales y parietales con respecto a un grupo control. Luego de un evento cerebrovascular o el inicio de una enfermedad neurodegenerativa, puede existir una fase de cambios en la conectividad cerebral (hiperconectividad) como mecanismo compensatorio (García-Cordero et al., 2015).

Estimulación y rehabilitación neurocognitiva: evidencia científica

Existen datos contradictorios sobre la utilidad de las intervenciones de entrenamiento, estimulación y rehabilitación. Los principales estudios en EA se han focalizado en estadios leves, basándose en la posibilidad de estos pacientes de presentar aún capacidades de compensación de sus déficits vinculadas a la plasticidad sináptica y neuronal. Los pacientes con DCL podrían beneficiarse especialmente por estas intervenciones al mantener las funciones intactas que pudieran actuar compensando las afectadas.

Existe como antecedente (2008) una importante revisión de la biblioteca Cochrane, que destacó que no hay evidencia sobre la eficacia del entrenamiento cognitivo ni suficiente evidencia para evaluar si la rehabilitación cognitiva individualizada mejora el rendimiento cognitivo en pacientes con EA leve a moderada y demencia vascular. En esta revisión, se incluyeron seis estudios que informaron acerca de las intervenciones de entrenamiento cognitivo. Se realizaron análisis estadísticos para proporcionar una indicación de los tamaños de efecto de la intervención. No se encontraron estudios que informaran acerca de un abordaje de rehabilitación cognitiva completamente individualizado. Como resultados principales, encontraron que ninguno de los seis estudios que incluyeron sobre las intervenciones de entrenamiento cognitivo demostró algún efecto estadísticamente significativo en algún dominio, aunque había indicaciones de algunos efectos modestos y no significativos en diversos dominios del funcionamiento cognitivo. Así que la conclusión fue la siguiente:

Los presentes resultados no proporcionan

un fuerte apoyo para la utilización de las intervenciones de entrenamiento cognitivo para las personas con demencia vascular o EA de estadio temprano, aunque estos resultados deben observarse con cautela debido al número limitado de estudios clínicos disponibles y a las limitaciones metodológicas identificadas, y ensayos adicionales bien diseñados ayudarían a proporcionar pruebas más definitivas.

Finalmente, resaltaron que se necesita investigación adicional en esta área para afirmar que esta terapia pueda ser de utilidad. Dentro de las limitaciones metodológicas, quizás la falta de un grupo control para comparar eficacia sea la más importante.

Fueron publicados diversos artículos que refieren que, “si bien faltan estudios randomizados, hay evidencias en estudios de caso único o grupales que indican que la IC ofrecería beneficios en pacientes en estadios tempranos de la EA y esto representaría una posible opción terapéutica” (Clare et al., 2008).

En 2006, Belleville y cols. demostraron que los pacientes con DCL pueden mejorar su memoria episódica cuando reciben un entrenamiento de memoria. Ellos reportaron un trabajo en el que se estudió el efecto del entrenamiento cognitivo en pacientes con DCLau o DCLam. Veinte pacientes con DCL y nueve pacientes cognitivamente normales recibieron la intervención durante ocho semanas, que consistía en una sesión semanal de 120 minutos de duración, distribuidos en grupos de cuatro a cinco participantes y con un esquema estructurado de trabajo. La intervención se focalizó en el aprendizaje de estrategias compensadoras para la memoria episódica y el entrenamiento de las capacidades atencionales. Como grupo control, ocho pacientes con DCL y ocho sujetos

control no recibieron intervención, permaneciendo en una lista de espera. Se analizaron los cambios en la memoria episódica, la memoria subjetiva y en una escala de bienestar antes y después de la intervención en los grupos con tratamiento y sin este. Se encontraron diferencias significativas a favor de la intervención en el desempeño en el recuerdo de una lista de palabras, en tareas de asociación nombre-cara, en medidas de memoria subjetiva y en la sensación de bienestar, tanto en los pacientes con DCL como en los controles normales. No se evidenciaron cambios en los resultados en el recuerdo de un texto. En los individuos asignados a una lista de espera, luego de las ocho semanas, no se encontraron diferencias en el rendimiento de ninguno de los aspectos considerados, ni en los pacientes con DCL ni en las personas con envejecimiento normal.

Existen diversos estudios publicados con resultados dispares. Algunos destacan la efectividad de la terapia y otros demuestran que los beneficios no fueron significativos. Particularmente, se destaca que los beneficios pueden ser algo heterogéneos.

A nivel local, existe un trabajo publicado por Galeno Rojas y et al. (2013) que demuestra que existe un menor riesgo de conversión a demencia en el grupo de pacientes con deterioro cognitivo leve que realizaron estimulación cognitiva. Se trató de un estudio de eficacia comparativa con placebo, de seis meses de duración en pacientes con DCL. El estudio tuvo una última visita a los seis meses posteriores. Se incluyeron 46 pacientes con DCL, evaluados exhaustivamente con examen neurológico, psiquiátrico, neuropsicológico y funcional. La muestra fue randomizada en dos grupos: 24 participantes que realizaron estimulación cognitiva (durante seis meses seguidos) y otro grupo de veintidós sujetos que no recibieron tra-

tamiento. 16 participantes se retiraron del estudio por diversas causas. La intervención se enfocó en enseñar estrategias cognitivas, entrenamiento cognitivo y el uso de ayudas externas. La terapia se realizó en sesiones de dos horas dos veces por semana durante seis meses continuos. Los objetivos primarios fueron las medidas cognitivas y funcionales; también se analizaron, como objetivos secundarios, la conversión a demencia, síntomas psiquiátricos, etc. Los resultados demostraron que la intervención cognitiva produjo cambios significativos ($p < 0,05$) sobre el *Mini Mental Test State Examination* (+1,74 puntos), el *Clinical Dementia Rating Scale* (-0,14), el Test de Boston (+2,92), diseño de cubos (+13,66), matrices (+3,07) y fluencia semántica (+3,071). Aunque el número fue escaso, lo más llamativo resultó ser que menos pacientes progresaron a demencia al final del año. En el grupo que recibió el entrenamiento cognitivo (un caso con terapia y tres casos de demencia en el grupo control). Este trabajo destaca que los pacientes con DCL pueden mejorar sus funciones cognitivas e, incluso, funcionales, cuando se les ofrece un entrenamiento cognitivo temprano y este beneficio puede durar en el seguimiento. Además, es uno de los primeros en realizarse en nuestro país, destacando la metodología que se utilizó.

Por otro lado, un trabajo publicado por Kinsella GJ y col. (2009) concluyó que la intervención temprana en pacientes con deterioro cognitivo mínimo amnésico, utilizando estrategias de compensación, puede minimizar las fallas mnésicas de la vida diaria. Se estudiaron 54 pacientes con DCLau o DCLam. Los pacientes fueron divididos al azar en dos grupos: uno recibió tratamiento de rehabilitación de la memoria y el otro quedó en una lista de espera. La intervención consistió en cinco sesiones una vez por

semana, con una duración de 90 minutos cada una, focalizadas en la solución de problemas cotidianos de memoria. Se evaluaron, a nivel basal, a las dos semanas y a los cuatro meses posteriores a la intervención, el desempeño en tareas de memoria prospectiva, aspectos de la metamemoria y del estado afectivo vinculado a la memoria y estrategias para solucionar problemas cotidianos que involucraban la memoria. En el grupo que realizó las sesiones, se observaron mejorías en los resultados de las pruebas de memoria prospectiva y en el conocimiento por los pacientes y familiares de estrategias compensatorias, tanto a las dos semanas como a los cuatro meses posteriores al tratamiento. No se encontraron diferencias entre los grupos en la autopercepción por parte de los pacientes de sus capacidades de memoria.

En relación con las variables que se deben considerar para valorar la eficacia de este tipo de terapéutica, las baterías neuropsicológicas habituales pueden no ser idóneas debido a que pueden presentar diferentes sesgos, como el aprendizaje de los test o la falta de generalización de las mejorías observadas en la vida cotidiana. Relativo a esto, el análisis de parámetros más ecológicos medidos por escalas funcionales, conductuales o de calidad de vida (CDV) puede reflejar cambios significativos en niveles más vinculados al desempeño cotidiano y a la independencia de los pacientes.

Resaltando lo anterior, entonces, existen múltiples estudios publicados en relación con esta terapéutica, algunos con grupos control, otros sin comparador, otros en talleres grupales y otros en sesiones individuales; además, entre ellos pueden diferir en los objetivos para medir eficacia. Como se desarrolla en Demey y cols. (2010), en ninguna de las publicaciones divulgadas al

momento, las intervenciones provocaron un deterioro en alguna variable o una respuesta desfavorable, lo que demostró la inocuidad y seguridad de este tratamiento de rehabilitación.

Como fue descripto anteriormente, los mayores beneficios estadísticos se observaron en pacientes que padecían daño neurológico focal (DNF), principalmente, traumatismo de cráneo. Existe evidencia significativa para avalar el uso de intervenciones de rehabilitación cognitiva de la función atencional, memoria, habilidades de comunicación social, funciones ejecutivas y comprensión en TEC.

En otro estudio publicado a nivel local por Galeno Rojas, Galeno y cols., denominado “Estudio comparativo sobre la eficacia de los tratamientos de intervención cognitiva (IC) entre pacientes con deterioro cognitivo secundario a daño neurológico focal y a patología neurodegenerativa”, se compararon los beneficios de la IC entre distintas enfermedades. En este estudio se comparó la eficacia de la IC entre pacientes con DNF ($n = 43$) y pacientes con enfermedad neurodegenerativa ($n = 34$). En esta muestra, la IC produjo mejorías significativas en algunos aspectos cognitivos, conductuales, funcionales y de calidad de vida. Si bien el beneficio fue mayor en pacientes con DNF, en el grupo de pacientes con enfermedad neurodegenerativa (demencia) ($n = 34$) se encontró una tendencia a mejorar las actividades instrumentales de la vida diaria ($-1,3$; $p = 0,08$) y algunos aspectos de la calidad de vida ($-1,591$; $p = 0,06$) de los pacientes. Es necesario destacar que, para la correcta implementación de los tratamientos de IC, es necesaria una evaluación y comprensión integral de las habilidades y de los trastornos cognitivos del paciente, así como de sus características conductuales y de sus con-

diciones funcionales. Será de importancia determinar en el seguimiento si los cambios favorables evidenciados se mantienen en el tiempo.

Terapéutica combinada

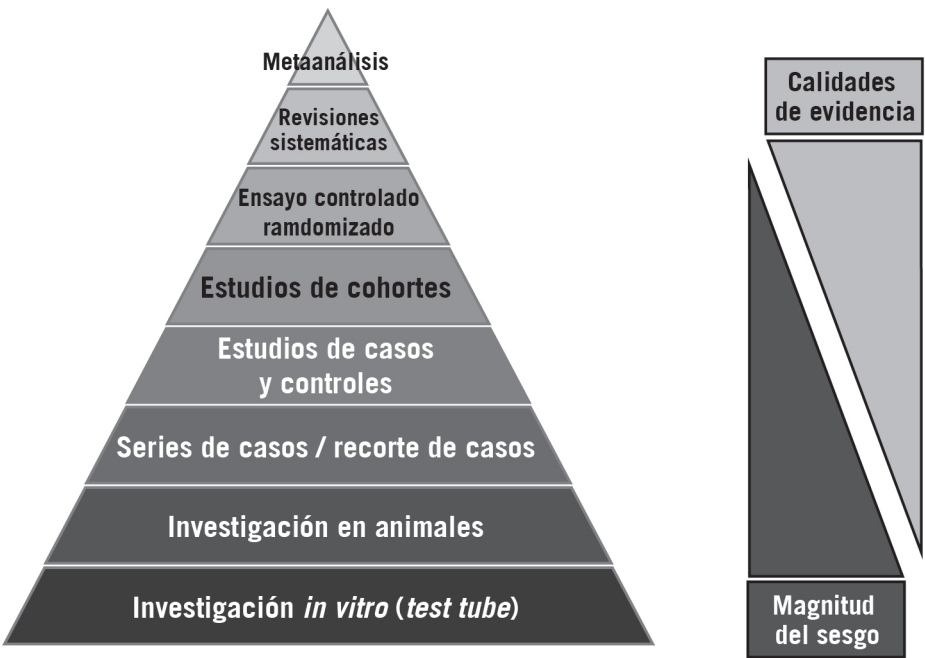
La intervención cognitiva (IC) asociada con los tratamientos antidemenciales, como los inhibidores de acetilcolinesterasa (IACHE), pueden potenciar la eficacia de estos últimos, dado que fue publicado por Rozzini L. (2007) que ayudaría para estabilizar o mejorar el rendimiento cognitivo y funcional en pacientes con enfermedad de Alzheimer leve y que puede disminuir los síntomas psiquiátricos de los cuidadores. En el 2014, Demey y cols. (estudio no publicado) realizó un estudio en la Unidad de Neurociencias Cognitivas de INEBA. Se seleccionaron, retrospectivamente, un total de 32 pacientes (18 DCL y 14 EA, en estadios leves). Los diagnósticos fueron realizados según los criterios establecidos. La muestra fue dividida en cuatro grupos: (G1) DCL que recibieron IC+IACHE; (G2) DCL solo con IC; (G3) EA con IC+IACHE y (G4) EA solo con IC. Con todos los pacientes se realizó seguimiento neurológico, evaluación neuropsicológica ampliada y neuroimágenes. Los pacientes fueron agrupados según edad/escolaridad, Mini Mental, evolución y sesiones. Se compararon variables cognitivas, conductuales, funcionales y calidad de vida (QoL) al inicio y al final del tratamiento. Se utilizó una estadística convencional y análisis para muestras pareadas para el punto final primario (Escala de Memoria Subjetiva, MSubj). Resultados: al final del seguimiento se encontraron diferencias significativas entre G1 y G2 (a favor del tratamiento combinado) en los puntajes de MSubj. En G2 se observaron cambios significativos en QoL (media

de cambio 14,5; p 0,03). En G3 se encontró una tendencia en mejorar aspectos de MSubj (media de cambio +4,5; p0,07). En G4 no se evidenciaron cambios significativos. G3 y G4 presentaron un alto índice de retirada. En ningún grupo se detectaron variaciones en variables conductuales ni funcionales. La conclusión del estudio fue que, en esta muestra, la IC+IACHE produjo mejorías significativas en algunos aspectos cognitivos de los pacientes con DCL. No se detectó un beneficio de esta asociación en pacientes con EA.

Por qué la estimulación cognitiva es una terapia de eficacia demostrada: niveles de evidencia

La validez de la evidencia científica depende de la calidad y cantidad de estudios realizados en un área de investigación. Existen diversas clasificaciones que diferencian jerárquicamente los distintos estudios en función de lo apropiado del diseño para responder a cada pregunta de investigación planteada: esto se denomina *niveles de evidencia*. Las revisiones sistemáticas y metanálisis de estudios experimentales de alta calidad proporcionan la mejor evi-

Figura 1
Pirámide de la evidencia



dencia científica. Con base en la evidencia científica disponible, si los beneficios son claramente superiores a los riesgos e inconvenientes, se realiza una “Recomendación fuerte”. Por otro lado, con base en la evidencia científica disponible, si los beneficios, los riesgos y los inconvenientes mantienen un equilibrio estrecho, o existe incertidumbre sobre la magnitud de los beneficios y riesgos, se otorga una “Recomendación débil”.

En línea con lo anterior, recientemente se publicó un metanálisis sobre los beneficios de la estimulación cognitiva en pacientes con deterioro cognitivo. La Academia Americana de Neurología recomendó este tratamiento para los pacientes con deterioro cognitivo leve. Abajo se resumen estas dos novedades.

En el 2017, Sherman publicó un metanálisis para examinar la eficacia de la intervención cognitiva en individuos con diagnóstico de DCL versus un grupo control, basados en los resultados de las medidas neuropsicológicas de varios estudios clínicos randomizados (RCT). Se seleccionaron RCT publicados de 1995 a 2017 y fueron obtenidos en las bases de datos de *MEDLINE-R*, *PubMed*, *Healthstar*, *Global Health*, *PSYCH-INFO*, y *Health* y *Psychological Instruments*, utilizando como parámetros el deterioro cognitivo leve y los estadios leves de enfermedad de Alzheimer; para la intervención cognitiva, “*training, stimulation, rehabilitation, treatment*”. De 1199 resúmenes identificados, se seleccionaron veintiséis que cumplieron los criterios de inclusión; el 92,31 % de ellos fueron publicados en los últimos siete años. Algo interesante de este estudio es que analizó la eficacia por dominios cognitivos y tipo de entrenamiento. Encontraron beneficios significativos moderados para el entrenamiento multimodal ($Z=3,337$; $p=0,001$), también como el entrenamiento

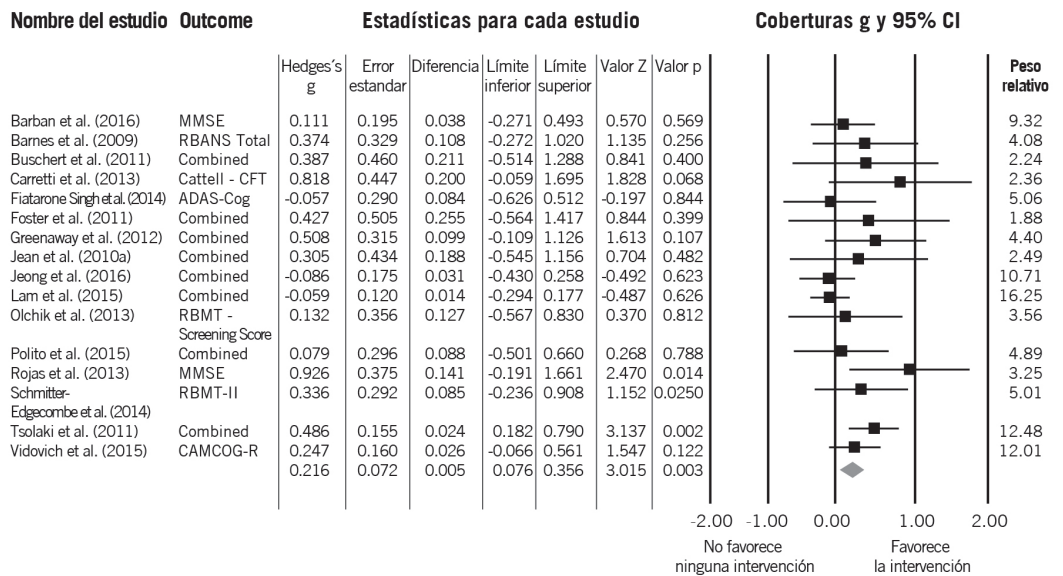
en múltiples dominios cognitivos ($Z=3,692$; $p < 0,001$). Además, se realizaron análisis de subgrupos y distintas variables de la categoría de DCL, el modo de intervención, el tipo de capacitación, el contenido de la intervención, la duración del programa (horas totales), el tipo de grupo de control (activo o pasivo), el período de evaluación de seguimiento posterior a la intervención y el control para la administración repetida.

Se encontraron efectos de beneficio globales significativos. Las intervenciones centradas en la memoria parecen ser más efectivas que los enfoques multidominio. No hubo evidencia de una influencia en los resultados para las otras covariables examinadas. En general, estos hallazgos sugieren que los individuos con DCL que recibieron capacitación de múltiples componentes o intervenciones dirigidas a múltiples dominios (incluidos los cambios en el estilo de vida) eran aptos para mostrar una mejora en las medidas de resultado de la cognición después de la intervención. Como tales, las formas de intervención multicomponente y multidominio pueden impulsar el reclutamiento de procesos neuronales alternativos, así como apoyar redes primarias para satisfacer las demandas de tareas simultáneamente. Además, las intervenciones con memoria y las formas de contenido multidominio parecen ser particularmente útiles y los enfoques basados en la memoria, posiblemente, sean más efectivos que los métodos multidominio. Otros factores, como la duración del programa, parecen tener menos influencia en los resultados de la intervención. Debido a esto, las intervenciones con forma de contenido basadas en la memoria o en el multidominio pueden facilitar la activación parcial de los andamios compensatorios y la reorganización neuroplástica. El beneficio positivo de las estrategias basadas en la

memoria también puede reflejar los efectos de transferencia indicativos de la activación compensatoria de las redes y las múltiples vías involucradas en los procesos de la memoria. Las limitaciones de esta revisión fueron similares a la de otros estudios clínicos: estudios con un número modesto, tamaños de muestra pequeños, múltiples formas de intervención y tipos de capacitación aplicada (algunos superpuestos). El autor de este capítulo quiere destacar el logro personal, y quizás nacional, de haber sido incluido en este metanálisis con el estudio “*Efficacy of a cognitive intervention program in patients with mild cognitive impairment*”. Este fue un trabajo realizado en el Laboratorio de Memoria del Hospital Abel Zubizarreta. Dicho estudio contó con la gran participación de la licenciada Verónica Villar, y los Dres. Ricardo Allegri y Cecilia Serrano.

En el 2018, la Academia Americana de Neurología, en su *Guía de práctica para deterioro cognitivo leve* establece que, en pacientes con DCL, el entrenamiento físico (seis meses), probablemente, mejore las mediciones cognitivas y el entrenamiento cognitivo puede mejorar las medidas cognitivas. Por una parte, aunque no existen actualmente estudios de seguimiento a largo plazo, los estudios que se han realizado durante seis meses sugieren un posible beneficio del ejercicio físico (dos veces por semana) sobre el rendimiento cognitivo de los sujetos con deterioro cognitivo leve. Estos beneficios se reflejan también en el estado de salud general de estos sujetos. Asimismo, junto con el ejercicio físico, las nuevas pautas de la Academia de Neurología Americana recomiendan la estimulación cognitiva

Figura 2
de estudios clínicos incluidos en el metanálisis. Eficacia clínica global



como otra posible intervención beneficiosa para estos sujetos, evidenciando cómo no solo el cuerpo, en general, sino también específicamente el cerebro pueden beneficiarse de un plan de entrenamiento semestral, dirigido a mejorar su rendimiento cognitivo (memoria, atención, lenguaje, funciones ejecutivas, etc.). Concluye que, en pacientes con DCL, es una buena práctica ofrecer abordajes no farmacológicos. Y, en pacientes con DCL, los médicos pueden recomendar intervenciones cognitivas (nivel C).

La terapia de estimulación/rehabilitación cognitiva ha demostrado un alto nivel de eficiencia y, acorde a lo citado anteriormente, podría decirse que llegaría al nivel de evidencia. Este dato es aún más destacable, teniendo en cuenta que este tipo de estudios no tienen subsidio de la industria farmacéutica.

De la evidencia científica a la práctica clínica

Existen requisitos básicos previos para derivar a un paciente a estimulación cognitiva:

1. Se debe tener un diagnóstico médico preciso.
2. No debe derivarse un paciente descompensado psiquiátricamente.
3. Previamente, solicitar un estudio de evaluación cognitiva, conductual y funcional.
4. Según el estadio de enfermedad, es probable que se solicite que el paciente vaya acompañado.
5. Se debe contar con la posibilidad de seguimiento para valorar la eficacia de esta terapia.

6. Es de buena práctica realizar una nueva evaluación cognitiva luego de los doce meses de tratamiento.

En referencia a la EA y a pacientes con demencia, la *Guía de práctica clínica enfermedad de Alzheimer* de la Sociedad Neurológica Argentina destaca que, si bien no existen estudios aleatorizados que evidencien la recomendación de un tratamiento de estimulación en la enfermedad de Alzheimer, la utilización de recursos farmacológicos no excluye la utilización de otras estrategias terapéuticas dirigidas a los aspectos biopsicosociales del paciente, con los siguientes objetivos:

1. Estimular las funciones cognitivas preservadas
2. Mejorar la sintomatología no cognitiva
3. Conservar las actividades de la vida diaria (AVD) para prolongar la autonomía funcional
4. Mantener la dignidad
5. Reforzar la autoestima
6. Mantener la comunicación
7. Mejorar la calidad de vida

Las acciones sobre la función cognitiva se centran en:

1. Estimulación y activación cognitiva.
2. Manipulación ambiental: medio seguro y familiar (alarmas interiores, seguros en las puertas), simplificar el ambiente, evitar la excesiva estimulación, proveer buena ilu-

minación, proveer claves externas (etiquetar puertas de habitaciones, letras grandes, colores distintivos, dibujos).

Conclusiones

Los tratamientos de estimulación y rehabilitación cognitiva son posibles gracias a la capacidad del cerebro de adaptarse a nuevas situaciones, hecho vinculado a procesos como la plasticidad neuronal y cerebral. Para que estos puedan tener lugar, se requiere la entrada en funcionamiento de diferentes mecanismos a nivel molecular y neuronal, así como modificaciones a nivel de las redes neuronales encefálicas. Luego de esta multiplicidad de cambios, en muchas ocasiones el cerebro logra recuperar o compensar una capacidad o función que se había visto afectada. Para ello, utilizan el

entrenamiento y la ejercitación de capacidades específicas mediante la administración repetida de ejercicios adaptados con el objetivo de modificar la estructura de funcionamiento y el rendimiento en una función cognitiva específica. Debe destacarse que, para la correcta utilización de estos tratamientos, son necesarias una evaluación y una comprensión integral de las habilidades y de los trastornos cognitivos del paciente, así como de sus características conductuales y de sus condiciones funcionales. Lamentablemente, a pesar de la evidencia científica presentada, esta terapia no es de fácil acceso en el sistema público y, en el contexto privado, no siempre tiene cobertura. Esta situación marca que son necesarios cambios urgentes en el sistema de salud para los pacientes que padecen deterioro cognitivo y demencia.

Bibliografía

- Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*, 1999; 56: 303-308.
- Demey I, Feldberg C. Manual de rehabilitación cognitiva. Un enfoque interdisciplinario desde las neurociencias. Buenos Aires: Ediciones Paidós; 2015.
- Demey, I.; Allegri, R. F. Intervenciones Terapéuticas Cognitivas en el Deterioro Cognitivo Leve. *Vertex*. 2010; XXI: 253-259.
- García-Cordero I, Sedeño L, Fraiman D, Craiem D, Alethia de la Fuente L, Salamone P, Serrano C, Sposato L, Manes F, Ibañez A. Stroke and Neurodegeneration Induce Different Connectivity Aberrations in the Insula. *Stroke*. 2015; 46:2673-2677. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009598.
- Galeno Rojas C, Feldberg A, Saux G, Somale V, Allegri R, Cáceres F, Demey I. Estudio comparativo sobre la eficacia de los tratamientos de intervención cognitiva entre pacientes con deterioro cognitivo secundario a daño neurológico focal y a patología neurodegenerativa. *Neurol Arg*. 2012; 67: 1-7. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuarg.2012.05.001>.

- Clare L, Woods RT, Moniz Cook ED, Orrell M, Spector A. Rehabilitación cognitiva y entrenamiento cognitivo para la enfermedad de Alzheimer y la demencia vascular de estadio temprano (Revisión Cochrane traducida). [Internet]. En: La Biblioteca Cochrane Plus. Oxford. 2008; 3. Disponible en: <http://www.update-software.com>.
- Belleville S, Gilbert B, Fontaine F, Gagnon L, Ménard E, Gauthier S. Improvement of episodic memory in persons with mild cognitive impairment and healthy older adults: evidence from a cognitive intervention program. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006; 22 (5-6): 486-99.
- Belleville S. Cognitive Training for persons With Mild Cognitive Impairment. *Psychogeriatr*. 2008; 20: 57-66.
- Kinsella GJ, Mullaly E, Rand E, Ong B, Burton C, Price C, Philips M, Storey M. Early intervention for mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009; 80:730-736.
- Kurz A, Pohl C, Ramsenthaler M, Sorg C. Cognitive rehabilitation in patients with mild cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008; 24 (2): 163-8.
- Galeno Rojas C, Villar V, Iturry M, Harris P, Serrano CM, Herrera JA, Allegri RF. Efficacy of a cognitive intervention program in patients with mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr*. 2013; 25(5): 825-31. doi: 10.1017/S1041610213000045.
- Talassi E, Guerreschi M, Feriani M, et al. Effectiveness of a cognitive rehabilitation program in mild dementia (MD) and mild cognitive impairment (MCI): a case control study. *Arch Gerontol Geriatr*. 2007; 44 (suppl. 1): 391-9.
- Cicerone KD1, Langenbahn DM, Braden C, Malec JF, Kalmar K, Fraas M, Felicetti T, Laatsch L, Harley JP, Bergquist T, Azuly J, Cantor J, Ashman T. Evidence-based cognitive rehabilitation: updated review of the literature from 2003 through 2008. *Arch Phys Med Rehabil*. 2011; 92(4): 519-30. doi: 10.1016/j.apmr.2010.11.015.
- Rozzini L, Costardi D, Vicini Chivoli B, Franzoni S, Trabucchi M, Padovani A. Efficacy of cognitive rehabilitation in patients with mild cognitive impairment treated with cholinesterase inhibitors. *Int. J Geriatr. Psychiatry*. 2007; 22: 356-360.
- Sherman DS1,2, Mauser J3, Nuno M4, Sherzai D5. The Efficacy of Cognitive Intervention in Mild Cognitive Impairment (MCI): a Meta-Analysis of Outcomes on Neuropsychological Measures. *Neuropsychol Rev*. 2017; 27(4): 440-484. doi: 10.1007/s11065-017-9363-3. Epub 2017 Dec 27.
- Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, Getchius TS, Ganguli M, Gloss D, Sager M 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*. 2008; 90(3): 126-135.
- Allegri RF, Arizaga RL, Bavec CV, Colli LP, Demey I, Fernández MC, Frontera SA, Garau ML, Jiménez JJ, Golimstok A, Kremer J, Labos E, Mangone CA, Ollari JA, Galeno Rojas C, Salmini O, Ure JA, Zuin DR. Guía - Artículos especiales de los Grupos de Trabajo de la Sociedad Neurológica Argentina Enfermedad de Alzheimer. Guía de práctica clínica. *NEUROL ARG*. 2011; 3(2): 120-137.



Editorial Sciens
BUENOS AIRES