



www.neurobiomarcadores.com

MÓDULO 5

Biomarcadores en enfermedad de Alzheimer
y otras demencias

Lección 1 Clínica

Dra. Miren Altuna Azkargorta

Fundación CITA-Alzhéimer, Donostia-San Sebastián

1. Quejas subjetivas de memoria, deterioro cognitivo leve y demencia

El deterioro cognitivo es un motivo creciente de consulta tanto en atención primaria como en neurología. El principal factor de riesgo relacionado con su desarrollo es la edad avanzada y, por tanto, el envejecimiento poblacional conlleva el incremento de la prevalencia del deterioro cognitivo de causa tanto neurodegenerativa como no neurodegenerativa.

Se habla de quejas subjetivas de memoria (QSM) si el paciente refiere la existencia de un empeoramiento con respecto a su rendimiento cognitivo previo, pero la evaluación neuropsicológica adaptada al nivel educativo y la edad del individuo no muestra anomalías detectables. Si existen dudas tras la anamnesis al paciente y/o acompañante de si padece QSM o un deterioro cognitivo leve (DCL), sería recomendable completar el estudio con una evaluación neuropsicológica, ya que el rendimiento diagnóstico de los test de cribado rápido es limitado y sobre todo en gente con mayor escolaridad y menor edad.

Se define el deterioro cognitivo como el declive de las funciones cognitivas previamente adquiridas por el individuo; la mayoría de los casos son de carácter progresivo y es más frecuente la afectación simultánea de más de un dominio cognitivo (multidominio) frente a los casos de afectación aislada de un dominio cognitivo único (unidominio). Cuando dicho deterioro cognitivo se objetiva, pero no existe repercusión sobre la autonomía funcional del individuo, se acuña el término de deterioro cognitivo leve (DCL), mientras que si existe una repercusión funcional se emplea el término demencia. El perfil cognitivo, si es multi- o unidominio, si es predominantemente amnésico o no, la instauración progresiva (y la velocidad de esta) o la escalonada, entre otros, pueden ayudar a establecer la sospecha etiológica y no solo a establecer el diagnóstico sindrómico del deterioro cognitivo, sino también a dirigir la solicitud de las pruebas complementarias pertinentes.

2. Formas de presentación más frecuentes de las enfermedades neurodegenerativas que cursan con deterioro cognitivo

La causa más frecuente de deterioro cognitivo es la enfermedad de Alzheimer (EA), que es a su vez la enfermedad neurodegenerativa más prevalente. En la actualidad existen criterios clínicos que permiten el diagnóstico sindrómico de DCL sugestivo de EA y se puede hacer el diagnóstico de EA prodrómica si se constata la presencia de biomarcadores core de EA junto a DCL. El DCL en la EA prodrómica suele ser más frecuentemente multidominio, de predominio amnésico en la mayoría de los casos, a diferencia del DCL de causa vascular, no neurodegenerativo, donde la afectación de las funciones ejecutivas suele ser más llamativa. También se han definido los criterios para el diagnóstico de la enfermedad de cuerpos de Lewy (ECL) prodrómica o en estadio de DCL, siendo la ECL la segunda causa degenerativa en frecuencia de deterioro cognitivo.

2.1. Enfermedad de Alzheimer

Patología caracterizada por depósito de amiloide, tau y neurodegeneración. Su forma de presentación más frecuente y denominada por ello típica es multidominio de predominio amnésico. Existe una afectación predominante de memoria episódica con claro gradiente temporal, con afectación sobre todo de memoria episódica reciente. En la anamnesis se reporta dificultad para acordarse de conversaciones y hechos recientes, pérdida de objetos... todo ello de instauración insidiosa. En los test de cribado y evaluación neuropsicológica se objetivan dificultades en la codificación de la información y, asociadas a ellas, grandes dificultades en el aprendizaje. Es más frecuente la asociación de alteración en las funciones ejecutivas, praxias, lenguaje, etc., que la aparición de forma aislada de un deterioro cognitivo puramente amnésico.

Las formas de presentación de la EA que no se catalogan como deterioro cognitivo uni- o multidominio de predominio amnésico reciben el nombre de formas de presentación atípicas. Tanto las formas típicas como atípicas pueden aparecer a cualquier edad, si bien es cierto que las formas de presentación atípicas son más frecuentes en los casos de EA de inicio precoz (definido por una edad de inicio antes de los 65 años), tanto de causa esporádica como autosómica dominante. Destacan entre las formas atípicas de la EA, que suponen menos del 20% de los casos:

- La **variante posterior**: como su nombre indica, existe afectación predominante de dominios cognitivos topográficamente localizados en la región posterior del cerebro, la parietooccipital, al inicio de la enfermedad. El correlato clínico incluye una disfunción visuoespacial, apraxias, agnosias visuales, etc., y el correlato radiológico una atrofia cortical de predominio posterior.
- La **variante frontal**: en este caso, el deterioro cognitivo es de predominio disejecutivo y/o el debut es con síntomas conductuales. Puede ser difícil el diagnóstico diferencial con la variante conductual de la degeneración lobar frontotemporal (DLFT), si bien es cierto que en el caso de la EA variante frontal la afectación precoz de otros dominios cognitivos puede ayudar a la sospecha diagnóstica.
- La **afasia primaria progresiva variante logopénica**: al inicio de la enfermedad el principal síntoma es el lenguaje, que empeora de forma insidiosa, antes de asociar la afectación de otros dominios cognitivos. Se caracteriza por la dificultad para encontrar palabras de forma espontánea y en la denominación, y en la repetición de frases (**Tabla 1**). En cambio, se conserva el conocimiento sobre el significado de las palabras y no presenta agramatismos, a diferencia de las otras variantes de afasia progresiva primaria.

Los 3 siguientes supuestos han de cumplirse: 1. La alteración del lenguaje es la característica prominente 2. La afasia ha de ser el síntoma predominante al inicio y durante las fases iniciales de la enfermedad 3. El déficit del lenguaje es la causa más relevante de afectación en las actividades de la vida diaria		En ausencia de todos los siguientes supuestos: 1. Existe otra causa médica que justifique los síntomas 2. Los síntomas pueden justificarse por una determinada patología psiquiátrica 3. Desde el inicio de la enfermedad asocia afectación prominente de memoria episódica, memoria visual o alteración visuoperceptiva	
Criterios diagnósticos específicos de APP logopénica			
Los 2 siguientes criterios son requeridos: 1. Capacidad de recuperación de palabras alterada en el discurso espontáneo y en la nominación 2. Repetición de frases alterada		Al menos 3 de los siguientes supuestos deben cumplirse: 1. Parafasias fonéticas en el discurso espontáneo o la nominación 2. Conservación de la comprensión de palabras y conceptos 3. No alteración de aspectos motores del discurso 4. Ausencia de agramatismos	
Hallazgos de apoyo de neuroimagen (1 o varios de los siguientes): 1. Atrofia de predominio parietal o perisilviana posterior del hemisferio izquierdo 2. Hipometabolismo PET o hipoperfusión SPECT en la región parietal o perisilviana posterior izquierda			
Criterios diagnósticos específicos de APP semántica			
Los 2 siguientes criterios son requeridos: 1. Nominación por confrontación alterada 2. Comprensión de palabras aisladas alterada		Al menos 1 de los siguientes debe estar presente: 1. Conocimiento de objetos alterado (sobre todo para términos de uso poco frecuente) 2. Disgrafía o dislexia superficial 3. Repetición conservada 4. Funciones gramaticales y motoras preservadas	
Hallazgos de apoyo de neuroimagen (1 o varios de los siguientes): 1. Atrofia de predominio temporal anterior 2. Hipometabolismo PET o hipoperfusión SPECT de localización temporal anterior			
Criterios diagnósticos específicos de APP no fluente			
Al menos una de las siguientes ha de estar presente: 1. Agramatismo en la producción del lenguaje 2. Habla vacilante, dificultosa, inconsistente y con distorsiones (apraxia del habla)		Al menos 2 de los siguientes supuestos debe cumplirse: 1. Alteración de la comprensión de frases gramaticalmente complejas 2. No alteración de la comprensión de palabras aisladas 3. Conocimiento de los objetos conservado	
Hallazgos de apoyo de neuroimagen (1 o varios de los siguientes): 1. Atrofia de predominio frontoinsular posterior izquierdo 2. Hipometabolismo PET o hipoperfusión SPECT de localización frontoinsular posterior izquierda			

PET: tomografía por emisión de positrones; SPECT: tomografía por emisión de fotón único

Tabla 1. Criterios diagnósticos de afasias primarias progresivas (APP).

2.2. Enfermedad de cuerpos de Lewy

Englobada dentro de las enfermedades por depósito de sinucleína o sinucleinopatías. El diagnóstico de ECL exige que el deterioro cognitivo esté presente antes o en el momento del debut de los síntomas motores (síndrome rígido-acinético tremórico o no). En este caso, el deterioro cognitivo es multidominio de predominio no amnésico, siendo los dominios cognitivos más afectados: la atención, las funciones ejecutivas y las tareas visuoespaciales. No obstante, la afectación de la memoria episódica puede ocurrir en la evolución y ello puede estar relacionado con la alta frecuencia de copatología ECL y EA.

Además del deterioro cognitivo multidominio de predominio no amnésico y el síndrome rígido-acinético tremórico o no, las personas con ECL presentan con frecuencia fluctuaciones cognitivas, alucinaciones visuales recurrentes y complejas y, en menor medida, alucinaciones en otras modalidades sensoriales, delirios sistematizados, trastorno de la conducta del sueño REM e hipersomnolencia diurna, disfunción autonómica, hiposmia, entre otros.

2.3. Deterioro cognitivo en relación con la enfermedad de Parkinson

La diferencia entre la ECL y el deterioro cognitivo asociado a la enfermedad de Parkinson idiopática (EPI) es en gran medida temporal, siendo ambas sinucleinopatías. En la EPI los síntomas motores preceden en años al desarrollo de deterioro cognitivo.

El riesgo de deterioro cognitivo aumenta con la progresión clínica de la EPI y el incremento de los años de vida con EPI y el acceso a tratamientos sintomáticos para la mejoría de los síntomas motores han conllevado el incremento de diagnóstico de deterioro cognitivo asociado a EPI. La afectación cognitiva más frecuente es multidominio de predominio amnésico y el curso clínico, igual que en la EA y en la ECL, es insidioso. En caso de EPI, el perfil cognitivo es muy similar al de la ECL, con afectación predominante de la atención, las funciones ejecutivas y visuoespaciales. También comparte con la ECL mayor riesgo de presentar alucinaciones visuales, delirios, hipersomnolencia diurna y también mayor prevalencia de apatía y otros síntomas afectivos.

2.4. Degeneración lobar frontotemporal

Es un grupo muy heterogéneo de entidades clínicas muy diferentes y distintos sustratos anatomopatológicos. Desde una perspectiva clínica, los síntomas más comunes entre las entidades incluidas en el espectro de la DLFT son los cambios de personalidad o la conducta social del paciente, junto a la afectación del lenguaje. Incluye las siguientes entidades:

- **Variante conductual:** es el síndrome clínico más frecuente dentro del espectro de la DLFT. Se caracteriza por un cambio insidioso en la conducta del individuo y se manifiesta como conducta social inapropiada, impulsividad, apatía o pérdida de iniciativa, pérdida de empatía, conductas estereotipadas/perseverativas o ritualísticas, junto con un deterioro cognitivo multidominio de predominio no amnésico. El deterioro cognitivo suele ser de claro predominio disejecutivo y la memoria episódica y las funciones visuoespaciales suelen estar poco afectas.

- **Afasia primaria progresiva no fluente**, también conocida como agramatical: se caracteriza por la afectación predominante e insidiosa del lenguaje, sobre todo de sus aspectos motores. Se evidencia clara afectación de los aspectos fonológicos y sintácticos del lenguaje, reducción muy acusada de la fluidez con frecuentes parafasias fonéticas, agramatismo y anomia. La comprensión, en cambio, suele conservarse en las fases tempranas (**Tabla 1**).
- **Afasia primaria progresiva semántica**: afectación predominante del significado de las palabras, la denominada memoria semántica, de curso insidioso. Existe un déficit tanto de la nominación como de la comprensión y parafasias semánticas. La fluencia verbal suele estar conservada, aunque el discurso suele carecer de contenido.

Además de los síndromes clínicos ya definidos, también existe una **variante de DLFT asociada a la esclerosis lateral amiotrófica (ELA)**. Hasta un 30% de los pacientes con ELA presentan síntomas del espectro de la DLFT, siendo los más frecuentes: síntomas conductuales, déficit de funciones ejecutivas y reducción de la fluencia verbal.

También se asocia al espectro de la DLFT la **parálisis supranuclear progresiva (PSP)**. La PSP se caracteriza por síntomas motores, fundamentalmente inestabilidad y caídas precoces (hacia atrás), síndrome rígido-acinético de claro predominio axial, alteración de la motilidad ocular en el plano vertical, hipomimia facial con la característica cara de susto y reducción del parpadeo. En el 20% de las personas que cumplen criterios de PSP se detectan síntomas clínicos del espectro de la DLFT como son la apraxia del habla, la reducción de la fluencia verbal y síntomas conductuales similares a la variante conductual de la DLFT.

Por último, cabe destacar el **síndrome corticobasal** entre los asociados a la DLFT. No obstante, el síndrome corticobasal no es específico del espectro de la DLFT y en aproximadamente un 23% de los casos se asocia con las huellas anatomopatológicas de la EA. La palabra clave para entender la presentación clínico-radiológica del síndrome corticobasal es la asimetría. La asimetría se manifiesta en los síntomas motores (rigidez o acinesia, distonía y/o mioclonías), en el déficit cortical sensorial y en el fenómeno de “mano alien”, entre otros. Es relativamente frecuente la presencia de un deterioro cognitivo multidominio no amnésico con un perfil cognitivo muy similar al descrito en la PSP.

3. Historia clínica, exploración física y evaluación cognitiva

Una buena historia clínica ha de recoger de forma esquemática el motivo de consulta, el profesional que deriva y si la visita ha sido por iniciativa del paciente y/o familiar, y a posteriori los apartados que se detallan a continuación (**Figura 1**).

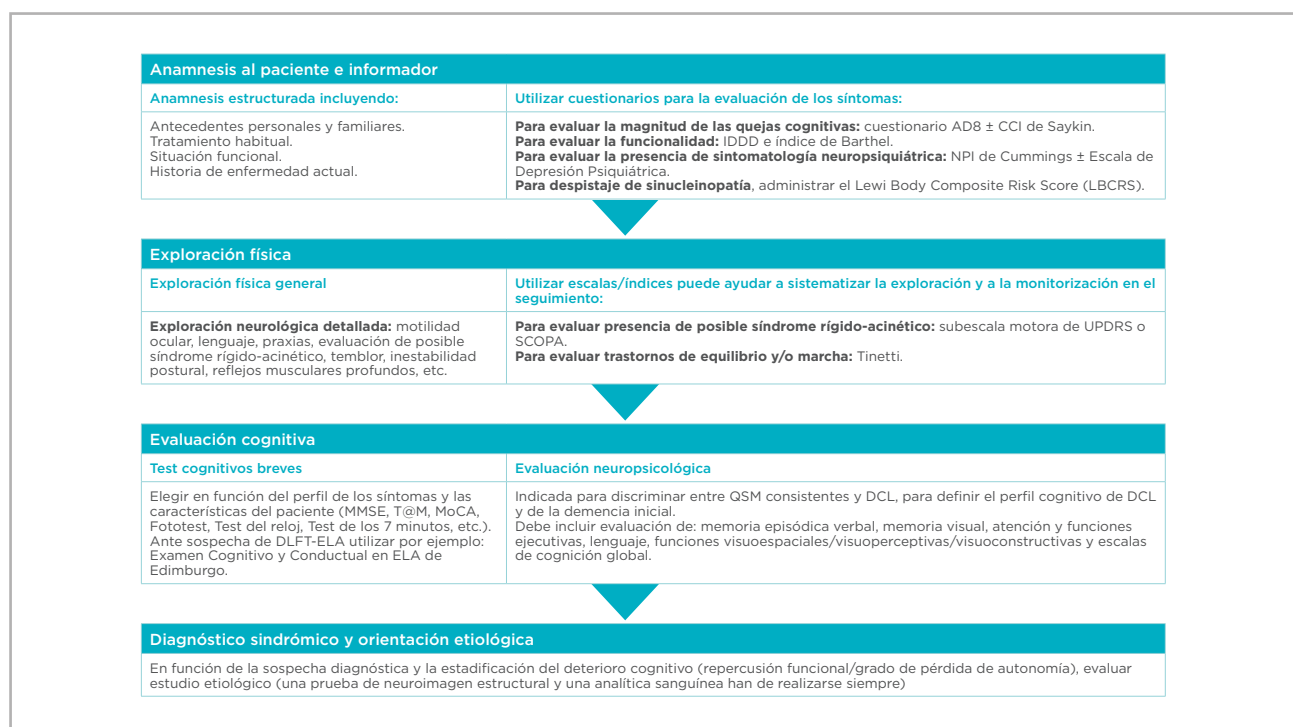


Figura 1. Resumen del proceso del fenotipado clínico exhaustivo.

3.1. Antecedentes personales y tratamiento activo

La primera visita del paciente que consulta por sospecha de deterioro cognitivo se debe realizar idealmente en presencia de un informador fiable. La anamnesis, como en otros casos, exige la recogida de los antecedentes personales y también de los familiares.

- El apartado de antecedentes personales no ha de limitarse a la recogida de los antecedentes patológicos, siendo imprescindible la obtención de información

sobre datos biográficos como: nivel educativo (y específicamente los años de escolarización reglada), rol profesional (edad de retiro de la actividad si procede), idiomas hablados (identificando la lengua materna), aficiones, rasgos propios de la personalidad y dominancia manual. También se debe indagar sobre la situación sociofamiliar y funcional actual.

- En los antecedentes personales patológicos se ha de preguntar activamente por factores de riesgo del deterioro cognitivo, como son: 1) los factores de riesgo cardiovasculares (hipertensión arterial, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, tabaquismo, enolismo, sedentarismo, obesidad); 2) historia personal de traumatismo craneal; 3) historia personal de patología neurológica previa como epilepsia o patología cerebrovascular (incluyendo los ataques isquémicos transitorios) y de patología psiquiátrica (incluyendo la fecha de diagnóstico, la respuesta inicial al tratamiento y el control actual de la sintomatología); 4) déficits sensoriales como hipoacusia y disminución de la agudeza visual y si se dispone o no de tratamiento corrector y su eficacia; 5) presencia de otras alteraciones endocrinológicas con especial interés en el hipotiroidismo y/o déficits alimentarios o problemas malabsortivos que puedan influir en los niveles séricos de vitamina B12 o ácido fólico; y 6) cualquier otra patología señalando la fecha de inicio, si está resuelta o no y, en caso de no estarlo, si está controlada o no.
- Existe necesidad de evaluar el tratamiento farmacológico en el momento de la visita. Es recomendable recoger la fecha de inicio y/o de cambio de la dosificación de cada medicación (especialmente de los psicofármacos) junto con el motivo específico para su instauración en el paciente y la respuesta terapéutica obtenida con su uso.

3.2. Antecedentes familiares

La historia familiar ha de incluir como mínimo información sobre los progenitores, no solo en relación con la presencia o no de deterioro cognitivo, sino que es recomendable especificar su edad y causa de fallecimiento, y preguntar activamente por si pudieran haber padecido alguna patología neurológica y/o psiquiátrica. *A posteriori*, recoger información sobre sus hermanos, preguntando activamente por la presencia de patología de la esfera neurológica-psiquiátrica en ellos. También es aconsejable preguntar sobre los descendientes y su estado de salud. Antes

de acabar, se debe preguntar si existe en familiares de segundo grado alguna patología destacable.

En caso de identificarse una patología neurológica-psiquiátrica o un *cluster* de otra entidad en la familia, intentar obtener la máxima información posible sobre el espectro de los síntomas, la edad de inicio y el curso clínico, si se completó o no estudio etiológico y, en caso afirmativo, cuál fue el diagnóstico emitido.

3.3. Enfermedad actual

Se recomienda identificar el primer síntoma y la fecha más exacta posible de su instauración. También es necesario evaluar si se asocian o no otros síntomas, y si el curso clínico es progresivo o no, y en cuánto tiempo ha ocurrido. Una vez establecidos los síntomas cognitivos y el curso de estos, se ha de plantear si conllevan una merma significativa en la autonomía funcional del paciente. Toda esta información es aconsejable obtenerla de forma independiente por parte del propio paciente y del informador, ya que así se puede evaluar mejor la existencia o no de conciencia de enfermedad. El uso de cuestionarios específicos como la Entrevista Sobre el Deterioro de las Actividades Cotidianas en Pacientes con Demencia (Interview for Deterioration in Daily Living Activities in Dementia -IDDD-) puede ser de especial interés y puede ayudar a monitorizar la progresión de la repercusión funcional en visitas de seguimiento de un mismo individuo. Ello permitirá poder establecer también el diagnóstico en función de la escala de deterioro global de Reisberg (GDS) **(Tabla 2)**, que permite clasificar a los individuos en función de la integridad de las funciones cognitivas y de la repercusión en la autonomía funcional de actividades instrumentales y básicas de la vida diaria (en caso de existir una repercusión en las actividades básicas, emplear el índice de Barthel también es de interés).

Estadio GDS		Estadio FAST		Definición y características clínicas	
GDS 1	Ausencia de déficit cognitivo	FAST 1	Ausencia de déficit funcional	Normal	Sin déficit cognitivo ni funcional objetivo ni subjetivo
GDS 2	Déficit cognitivo subjetivo	FAST 2	Déficit funcional subjetivo	Quejas subjetivas de memoria	Quejas cognitivas subjetivas, normalidad en los test
GDS 3	Deterioro cognitivo leve	FAST 3	Dificultades incipientes en tareas ocupacionales o sociales complejas	Deterioro cognitivo leve (DCL)	Clínica compatible con DCL uni- o multidominio. Frecuente asociación de sintomatología afectiva leve
GDS 4	Demencia leve	FAST 4	Dificultades evidentes para tareas complejas como gestión financiera o planificación vital	Deterioro cognitivo moderado con repercusión funcional leve	Deterioro cognitivo en grado de demencia inicial, habitualmente multidominio y con clara repercusión para las actividades instrumentales preservando la autonomía para las actividades básicas de la vida diaria (ABVD)
GDS 5	Demencia moderada	FAST 5	Ayuda para parte de las ABVD (escoger la ropa)	Deterioro cognitivo moderado-grave (demencia moderada) con repercusión funcional evidente	Deterioro cognitivo multidominio avanzado y repercusión en parte de las ABVD, requiriendo supervisión por parte de otra persona
GDS 6	Demencia avanzada	FAST 6	Gran dependencia	Deterioro cognitivo grave (demencia moderada-grave) con gran impacto funcional	Deterioro cognitivo avanzado con desorientación temporoespacial, manteniendo la capacidad para acordarse de algunos datos biográficos
		6a	Incapaz de vestirse solo		
		6b	Incapaz de bañarse solo		
		6c	Incapaz para lavarse y arreglarse solo		
		6d	Incontinencia urinaria		
		6e	Incontinencia fecal		
GDS 7	Demencia muy avanzada o grave	FAST 7	Dependencia total	Demencia en estadio muy avanzado	Dependencia total para todas las ABVD, doble incontinente, imposibilidad de comunicación y de deambulación. Interacción con el entorno casi nula
		7a	Capacidad de habla limitada a 6 palabras		
		7b	Capacidad de habla limitada a 1 palabra		
		7c	Imposibilidad para la deambulación autónoma		
		7d	Imposibilidad para la sedestación autónoma		
		7e	Imposibilidad para sonreír		
		7f	Pérdida de la capacidad de mantener la cabeza erguida		

Tabla 2. Estadificación del deterioro cognitivo y funcional según Global Deterioration Scale-Functional Assessment Staging (GDS-FAST).

A su vez, se recomienda evaluar la presencia de sintomatología afectiva, conductual y psicótica en todos los pacientes, utilizando una entrevista estructurada y herramientas como el inventario de sintomatología neuropsiquiátrica de Cummings (NPI). Se ha de evaluar también específicamente el sueño, no solo síntomas sugestivos de trastorno de la conducta del sueño REM (TCSREM) o de síndrome de apnea-hipopnea del sueño, sino también específicamente el sueño total y si existe o no insomnio de conciliación o despertar precoz, e incluso si existen despertares confusos y/o nicturia.

La presencia o no de fluctuaciones cognitivas ha de ser también evaluada, pero no tiene el mismo valor la mención espontánea de ellas o su identificación tras una anamnesis dirigida. Es importante detallar sus características, incluyendo la frecuencia y la duración, entre otros, y si son muy recortadas (minutos) y estereotipadas, evaluar la posibilidad de que puedan deberse a crisis epilépticas no motoras.

Otros aspectos para recoger en este apartado han de ser síntomas motores como el trastorno de la marcha o el temblor y/o aparición de disartria y/o disfagia, entre

otros, y también la presencia de síntomas disautonómicos. También es recomendable obtener información sobre si existe o no un síndrome constitucional.

3.4. Exploración física

Se recomienda una exploración física general inicial y *a posteriori* una exploración neurológica más detallada. La exploración física neurológica ha de incluir la evaluación de motilidad ocular (limitaciones, sacadas, etc.), presencia o no de apraxia de apertura palpebral o del habla, presencia o no de disartria y definir sus características, en caso de existir rasgos afásicos en el discurso espontáneo describirlos, la existencia o no de un síndrome rígido-acinético tremórico o no, la presencia o no de mioclonías, la existencia de un trastorno de la marcha, la alteración del tono muscular y de los reflejos musculares profundos, etc. En este sentido, puede ser útil administrar escalas ya diseñadas para la detección del síndrome rígido-acinético, como es la subescala motora de la Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) o, si no se dispone de tiempo suficiente en la visita, al menos la subescala motora de la Short Parkinson's Evaluation Scale (SCOPA). Pero también ha de incluir la evaluación de praxias motoras e ideomotoras uni- y bimanuales.

3.5. Evaluación cognitiva

3.5.1. Test de cribado cognitivos breves

En la primera visita de neurología es aconsejable realizar una evaluación complementaria con test de cribado cognitivo rápido (**Tabla 3**), independientemente de que *a posteriori* se pueda completar el estudio mediante una evaluación neuropsicológica completa. La elección de un test de cribado cognitivo frente a otro depende de las características del propio paciente (nivel educativo, si se encuentra en fase de demencia o no, etc.), de la naturaleza de los síntomas cognitivos referidos (no es lo mismo si el síntoma predominante es la memoria episódica o es el lenguaje) y de si se dispone o no de puntuaciones de test administrados de forma reciente (menos de 3 meses en una enfermedad de curso lentamente progresivo). Hay que tener presente que la sensibilidad diagnóstica de estos test de cribado es limitada para la detección de DCL y ello es más acentuado en personas con alto nivel educativo o rendimiento profesional altamente demandante.

Mini-Mental Status Examen	MMSE	Evalúa orientación temporal y espacial, registro, atención-cálculo, memoria reciente, lenguaje y praxias	Puntuación máxima: 30 Punto de corte: 24*	Ventajas: permite la evaluación de múltiples dominios cognitivos Es el más ampliamente extendido Desventajas: influenciado por la edad y el nivel educativo Poco sensible para el diagnóstico de deterioro cognitivo leve (DCL)
Montreal Cognitive Assessment	MoCA	Evalúa atención, concentración, funciones ejecutivas (incluyendo capacidad de abstracción), memoria, lenguaje, capacidades visuoespaciales, cálculo y orientación	Puntuación máxima: 30 Punto de corte: 25*	Ventajas: permite la evaluación de múltiples dominios cognitivos Desventajas: influenciado por el nivel educativo No es útil para monitorizar progresión en estadios de demencia
Test de alteración de la memoria	T@M	Evalúa memoria episódica verbal y semántica, y orientación espacial y temporal	Puntuación máxima: 50 Punto de corte: 37*	Ventajas: sensible para el diagnóstico de DCL amnésico Administrable a personas con problemas de agudeza visual Desventajas: evalúa solo memoria y orientación temporal
Fototest		Evalúa denominación, fluencia verbal y recuerdo libre como el facilitado con clave semántica	Puntuación máxima: no tiene Punto de corte: 29*	Ventajas: aplicable a analfabetos y sin influencia del nivel de escolaridad Desventajas: no evalúa funciones visuoespaciales, praxis ideomotoras y orientación
Test del reloj	TRO	Evalúa capacidades ejecutivas y visuoespaciales	Puntuación máxima: 10 Punto de corte: 6*	Ventajas: tiempo de aplicación breve y poca influencia por nivel de escolaridad Desventajas: corrección laboriosa y no siempre estandarizada, y no evaluación de dominios cognitivos clave como memoria, lenguaje y orientación
Eurotest		Evalúa la memoria, función ejecutiva (cálculo, resolución de problemas) y la capacidad para manejar el dinero (actividades instrumentales de la vida diaria)	Puntuación máxima: 35 Punto de corte: 23*	Ventajas: aplicable a analfabetos y sin influencia del nivel de escolaridad Desventajas: no evalúa todos los dominios cognitivos Tiene baja sensibilidad para el diagnóstico en estadio de DCL y su rendimiento se reduce a mayor nivel de escolaridad

* La puntuación total por sí misma tiene un valor limitado. Ha de señalarse la puntuación por cada subapartado

Tabla 3. Resumen de los principales test cognitivos breves.

3.5.2. Batería neuropsicológica

Todo paciente con sospecha de QSM o DCL debería de tener acceso a una evaluación neuropsicológica. Ayudará a definir el diagnóstico sindrómico, a reafirmar la presencia de deterioro cognitivo objetivo y sus características, y a dirigir la realización del resto de las pruebas complementarias (e incluso a replantear la indicación de estas). La evaluación neuropsicológica, como norma general, ha de incluir la evaluación de: memoria episódica verbal, memoria visual, atención y funciones ejecutivas, lenguaje, funciones visuoespaciales/visuoperceptivas/visuoconstructivas y escalas de cognición global (**Tabla 4**). Pero también ha de ser flexible a la sospecha clínica referida desde la visita de neurología, adaptándose en caso de sospechar ECL, afasia primaria progresiva y/o sospecha de variante conductual de la DLFT, entre otros.

	Memoria	Orientación	Juicio, resolución de problemas	Actividades sociales	Actividades domésticas y aficiones	Cuidado personal
CDR 0 (sin deterioro)	Sin pérdida u olvidos leves inconsistentes	Sin alteraciones	Resolución de problemas y juicio preservado	Autonomía laboral, financiera, y en actividades sociales mantenida	Sin cambios, con preservación de funciones previas	Autonomía completa
CDR 0,5 (demencia cuestionable)	Olvidos consistentes leves: recuerdo parcial de acontecimientos. Olvidos "benignos"	Ligeras dificultades para la orientación temporal, resto no alterado	Ligera alteración de la capacidad de resolución de problemas, semejanzas y diferencias	Normalidad o posible leve alteración	Sin cambios o mínimos cambios, con respecto a nivel de autonomía funcional previo	Autonomía completa
CDR 1 (demencia leve)	Pérdida moderada de memoria (sobre todo memoria episódica reciente) con repercusión funcional	Algunas dificultades de orientación temporal y puede existir desorientación geográfica en otros momentos diferentes al de la evaluación	Juicio social normalmente conservado, pero dificultades moderadas para la comprensión de problemas	Imposible su realización de forma independiente, aunque puede seguir participando. Puede parecer normal en contacto casual	Abandono de tareas y aficiones más complejas, preservación de tareas y aficiones más sencillas	Necesita supervisión ocasional
CDR 2 (demencia moderada)	Pérdida grave de la memoria (sobre todo de memoria episódica reciente). Mantiene solo el material fuertemente consolidado	Desorientado en el tiempo y muchas veces también en el espacio	Comprensión de problemas, semejanzas y diferencias gravemente alterado. Alteración de la valoración social	Incapaz de autonomía fuera del hogar	Capacidad solo para tareas y aficiones más sencillas y poco sostenidas	Requiere ayuda para parte de las actividades básicas de la vida diaria (vestirse, lavarse y para el aseo personal)
CDR 3 (demencia grave)	Grave pérdida de memoria, solo se mantienen recuerdos muy fraccionados	Solo mantiene orientación en relación con las personas	Incapacidad para razonar y solucionar problemas	Incapaz de autonomía fuera del hogar	No actividad significativa, solo menores en su propia habitación	Ayuda para la mayoría/todas las actividades básicas de la vida diaria y muchas veces incontinencia

Escala numérica de 5 valores obtenida mediante una evaluación semiestructurada que consiste en entrevista cognitivo-funcional realizada al paciente y al informador. Las puntuaciones obtenidas por cada ítem se combinan entre sí mediante la técnica de suma de cajas

Tabla 4. Escala de valoración clínica de la demencia CDR-SOB (Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes).

4. Indicación de estudio etiológico

Todo paciente con sospecha de deterioro cognitivo ha de disponer de una analítica sanguínea que ha de incluir función renal, hepática y tiroidea, hemograma, perfil lipídico, glucemia, hemoglobina glicosilada y factores de maduración (vitamina B₁₂ y ácido fólico), siendo aconsejable completar con serología luética y determinación del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en caso de debut temprano, presentación atípica y/o identificación de conductas de riesgo. A su vez, es imprescindible disponer de neuroimagen estructural, preferiblemente resonancia magnética cerebral, pero al menos de una tomografía computarizada.

En caso de confirmación de un DCL, de etiología no filiada (sobre todo si existe alta sospecha de EA prodrómica, pero no exclusivamente), de carácter progresivo, es recomendable realizar el estudio etiológico de biomarcadores core de EA, sea mediante punción lumbar y determinación de ratio A β 1-42/A β 1-40, tau fosforilada (p-tau) y tau total (t-total), o en su defecto mediante tomografía por emisión de positrones con trazadores para la detección de amiloide. Ello permitirá identificar los casos de DCL debidos a EA y así establecer el diagnóstico de EA prodrómica.

Si la sospecha clínica inicial pudiera ser de una ECL prodrómica (el uso del Lewy Body Composite Risk Score puede ayudar a sospecharlo -**Tabla 5**-), además de realizar el estudio para descartar copatología EA o una EA con rasgos atípicos como causa del DCL, se debería plantear la realización de polisomnograma o estudio de medicina nuclear (DaT-SCAN o gammagrafía cardiaca). En cambio, si se sospecha de una DLFT podría plantearse la realización de una tomografía por emisión de positrones de fluorodesoxiglucosa.

¿El paciente tiene dificultad iniciando o manteniendo el movimiento de las extremidades o la marcha? o ¿sus movimientos (incluida la marcha) parecen dubitativos o se suelen interrumpir sin previo aviso?	Sí	No
¿El paciente presenta rigidez a la movilización pasiva de alguna de sus extremidades?	Sí	No
¿El paciente manifiesta una alteración del equilibrio (con o sin caídas)?	Sí	No
¿El paciente tiene temblor de reposo en la cabeza o en alguna extremidad?	Sí	No
¿El paciente tiene excesiva somnolencia durante el día y/o se muestra adormilado o aletargado mientras esta despierto?	Sí	No
¿El paciente ha presentado episodios de confusión, pensamiento incoherente o discurso extraño que aparenta carecer de sentido?	Sí	No
¿El paciente tiene episodios de desconexión en los que se queda ensimismado, con la mirada fija?	Sí	No
¿El paciente tiene alucinaciones visuales (puede ver cosas que no están realmente allí)?	Sí	No
¿El paciente parece estar despierto mientras sueña (dando patadas o puñetazos, hablando o gritando mientras duerme)?	Sí	No
¿El paciente tiene hipotensión ortostática u otros signos de disfunción autonómica?	Sí	No

A la hora de completar el cuestionario hay que evaluar si los signos han estado presentes durante los últimos 6 meses o si los síntomas han ocurrido al menos 3 veces en los últimos 6 meses.
Cada respuesta afirmativa recibe un punto. Una puntuación ≥ 3 apoya la probabilidad de la existencia de cuerpos de Lewy subyacentes

Tabla 5. The Lewy Body Composite Risk Score (LBCRS).

Por otro lado, en caso de deterioro cognitivo rápidamente progresivo (menos de 6 meses de evolución) se recomendará realizar medición de la proteína 14-3-3 y la detección de proteína priónica mediante RT-QuIC (Real-Time Quaking-Induced Conversion) en el líquido cefalorraquídeo (LCR), para el despistaje de enfermedad priónica. Si el curso clínico es atípico, existe una inmunodeficiencia, etc., el estudio en el LCR se puede ampliar a la determinación de causas infecciosas, inmunomediadas o neoplásicas. Lo mismo que pudiera estar indicado disponer de una imagen toracoabdominopélvica y la realización de una analítica sanguínea más completa.

En el caso de enfermedades priónicas, al igual que si existen fluctuaciones cognitivas recortadas en el tiempo, pero estereotipadas, existirá la indicación de videoelectroencefalografía para despistaje de la actividad epileptiforme. El riesgo de crisis epilépticas sobre todo focales y sin componente motor está aumentado no solo en la EA, sino también en otras causas de deterioro cognitivo neurodegenerativas (ECL o DLFT) y también en no degenerativas (deterioro cognitivo de causa vascular).

Si se cumplen los criterios diagnósticos de una EA posible o probable en fase de demencia (aunque sea inicial) o en fases moderadas-avanzadas de DLFT, ECL o deterioro cognitivo de causa vascular, un estudio de neuroimagen estructural básico y una analítica sanguínea sencilla serían suficientes, sin estar indicada la realización del resto de las pruebas complementarias.

5. Implicaciones del estudio etiológico

Definir si el deterioro cognitivo del paciente es o no debido a una enfermedad neurodegenerativa es relevante. Además, se debe aspirar a dicho diagnóstico en estadios de DCL, momento en el cual el paciente puede decidir por sí mismo: sobre el tratamiento, la inclusión en ensayos clínicos y sobre decisiones vitales. También hay que tener presente que no está indicado en la práctica clínica (sí en investigación) realizar estudios de biomarcadores en QSM y personas cognitivamente sanas.

El diagnóstico de EA prodrómica exige la identificación inicial en estadio de DCL y la posterior confirmación mediante biomarcadores. Los inhibidores de la acetilcolinesterasa no fueron incluidos en los ensayos clínicos que permitieron su aprobación en estadio de DCL y la mayoría de las guías de práctica clínica no hacen una indicación firme sobre su uso, si bien es cierto que en la práctica clínica se pueden percibir mejorías sintomáticas discretas en esta fase de EA. Su indicación tampoco fue ensayada en ECL prodrómica, pero su uso está más extendido, ya que la mejoría sintomática parece ser más evidente. En caso de demencia inicial-moderada por EA o ECL, existe indicación de tratamiento con inhibidores de la acetilcolinesterasa según todas las guías de práctica clínica, en casos moderados-avanzados de EA con memantina y en casos de demencia vascular podría estar indicado el tratamiento con galantamina. En el caso de la DLFT o enfermedades priónicas, el uso de los fármacos anteriormente citados no está indicado.

En caso de ECL, un diagnóstico precoz reduce el riesgo de efectos adversos, al no exponerse a neurolépticos, a los cuales tienen una sensibilidad aumentada.

En cualquier patología de curso progresivo e irreversible será imprescindible la prevención de complicaciones como son las derivadas de la disfagia y de la inmovilidad.

Conclusiones

- El deterioro cognitivo es un motivo frecuente de consulta en atención primaria y neurología. Conocer las características propias de cada síndrome clínico es esencial para valorar la necesidad de un estudio etiológico y para planificarlo correctamente.
- El primer paso para un correcto diagnóstico es una anamnesis detallada y una exploración física neurológica rigurosa, con la búsqueda activa, entre otros, de presencia de síndrome rígido-acinético tremórico o no, inestabilidad postural o no, apraxias o no.
- Adecuar el test de cribado cognitivo rápido que se va a utilizar en función del contexto clínico del paciente es esencial y entender que los puntos de corte actualmente aprobados para definir anormalidad/normalidad de dichos test son poco sensibles para sujetos en estadios precoces de la enfermedad y/o alto nivel educativo.
- La evaluación neuropsicológica es clave para la debida caracterización del deterioro cognitivo y la severidad de este, y junto con la anamnesis y la exploración física ha de realizarse en la práctica clínica, de igual manera que se aplican biomarcadores de LCR y/o de neuroimagen, siendo la neuropsicología más coste-eficiente en muchos casos.

Bibliografía

- Aarsland D, Batzu L, Halliday GM, Geurtsen GJ, Ballard C, Ray Chaudhuri K, et al. Parkinson disease-associated cognitive impairment. *Nat Rev Dis Prim.* 2021;7(1):47. [\[Pubmed\]](#)
- Alcolea D, Clarimón J, Carmona-Iragui M, Illán-Gala I, Morenas-Rodríguez E, Barroeta I, et al. The Sant Pau Initiative on Neurodegeneration (SPIN) cohort: A data set for biomarker discovery and validation in neurodegenerative disorders. *Alzheimer's Dement Transl Res Clin Interv.* 2019;5. [\[Pubmed\]](#)
- Arévalo-Rodríguez I, Smailagic N, Roqué I Figuls M, Ciapponi A, Sánchez-Pérez E, Giannakou A, et al. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of Alzheimer's disease and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Mar 5;2015(3):CD010783. [\[Pubmed\]](#)
- Boccardi M, Monsch AU, Ferrari C, Altomare D, Berres M, Bos I, et al.; Consortium for the Harmonization of Neuropsychological Assessment for Neurocognitive Disorders. Harmonizing neuropsychological assessment for mild neurocognitive disorders in Europe. *Alzheimers Dement.* 2022 Jan;18(1):29-42. [\[Pubmed\]](#)
- Carnero-Pardo C, Rego-García I, Mené Llorente M, Alonso Ródenas M, Vilchez Carrillo R. Diagnostic performance of brief cognitive tests in cognitive impairment screening. *Neurologia (Engl Ed).* 2019 Aug 8;S0213-4853(19)30086-6. [\[Pubmed\]](#)
- Coyle-Gilchrist ITS, Dick KM, Patterson K, Vázquez Rodríguez P, Wehmann E, Wilcox A, et al. Prevalence, characteristics, and survival of frontotemporal lobar degeneration syndromes. *Neurology.* 2016 May;86(18):1736-43. [\[Pubmed\]](#)
- Custodio N, Lira D, Herrera-Pérez E, Núñez del Prado L, Parodi J, Guevara-Silva E, et al. The Memory Alteration Test Discriminates between Cognitively Healthy Status, Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra.* 2014 Aug 27;4(2):314-21. [\[Pubmed\]](#)
- Dubois B, Villain N, Frisoni GB, Rabinovici GD, Sabbagh M, Cappa S, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. *Lancet Neurol.* 2021 Jun;20(6):484-96. [\[Pubmed\]](#)
- Finger EC. Frontotemporal Dementias. *Continuum (Minneap Minn).* 2016 Apr;22(2 Dementia):464-89. [\[Pubmed\]](#)
- Galvin JE. Improving the clinical detection of Lewy body dementia with the Lewy Body Composite Risk Score. *Alzheimers Dement (Amst).* 2015 Sep 1;1(3):316-24. [\[Pubmed\]](#)
- Graff-Radford J, Yong KXX, Apostolova LG, Bouwman FH, Carrillo M, Dickerson BC, et al. New insights into atypical Alzheimer's disease in the era of biomarkers. *Lancet Neurol.* 2021 Mar;20(3):222-34. [\[Pubmed\]](#)
- Jongsiriyanyong S, Limpawattana P. Mild Cognitive Impairment in Clinical Practice: A Review Article. *Am J Alzheimers Dis Other Dement.* 2018 Dec;33(8):500-7. [\[Pubmed\]](#)

- Leroy M, Bertoux M, Skrobala E, Mode E, Adnet-Bonte C, Le Ber I, et al. Characteristics and progression of patients with frontotemporal dementia in a regional memory clinic network. *Alzheimers Res Ther.* 2021;13(1):19. [\[Pubmed\]](#)
- Marshall CR, Hardy CJD, Volkmer A, Russell LL, Bond RL, Fletcher PD, et al. Primary progressive aphasia: a clinical approach. *J Neurol.* 2018 Jun;265(6):1474-90. [\[Pubmed\]](#)
- McCollum L, Karlawish J. Cognitive Impairment Evaluation and Management. *Med Clin North Am.* 2020 Sep;104(5):807-25. [\[Pubmed\]](#)
- McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, Halliday G, Taylor JP, Weintraub D, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology.* 2017 Jul;89(1):88-100. [\[Pubmed\]](#)
- McKeith IG, Ferman TJ, Thomas AJ, Blanc F, Boeve BF, Fujishiro H, et al. Research criteria for the diagnosis of prodromal dementia with Lewy bodies. *Neurology.* 2020 Apr 28;94(17):743-55. [\[Pubmed\]](#)
- Olney NT, Spina S, Miller BL. Frontotemporal Dementia. *Neurol Clin.* 2017 May;35(2):339-74. [\[Pubmed\]](#)
- Petersen RC. Mild Cognitive Impairment. *Continuum (Minneapolis, Minn).* 2016 Apr;22(2 Dementia):404-18. [\[Pubmed\]](#)
- Rami L, Bosch B, Sánchez-Valle R, Molinuevo JL. The memory alteration test (M@T) discriminates between subjective memory complaints, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Arch Gerontol Geriatr.* 2010;50(2):171-4. [\[Pubmed\]](#)
- Rikkert MGMO, Tona KD, Janssen L, Burns A, Lobo A, Robert P, et al. Validity, reliability, and feasibility of clinical staging scales in dementia: a systematic review. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2011 Aug;26(5):357-65. [\[Pubmed\]](#)
- Si T, Xing G, Han Y. Subjective Cognitive Decline and Related Cognitive Deficits. *Front Neurol.* 2020;11:247. [\[Pubmed\]](#)
- Sirkis DW, Bonham LW, Johnson TP, La Joie R, Yokoyama JS. Dissecting the clinical heterogeneity of early-onset Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry.* 2022 Jun;27(6):2674-88. [\[Pubmed\]](#)
- Tainta M, Iriondo A, Ecay-Torres M, Estanga A, de Arriba M, Barandiaran M, et al. Brief cognitive tests as a decision-making tool in primary care. A population and validation study. *Neurologia (Engl Ed).* 2022 Aug 10:S2173-5808(22)00082-7. [\[Pubmed\]](#)
- Tzeng RC, Yang YW, Hsu KC, Chang HT, Chiu PY. Sum of boxes of the clinical dementia rating scale highly predicts conversion or reversion in predementia stages. *Front Aging Neurosci.* 2022;14:1021792. [\[Pubmed\]](#)
- Yamada M, Komatsu J, Nakamura K, Sakai K, Samuraki-Yokohama M, Nakajima K, et al. Diagnostic Criteria for Dementia with Lewy Bodies: Updates and Future Directions. *J Mov Disord.* 2020 Jan;13(1):1-10. [\[Pubmed\]](#)
- Zhang Q, Aldridge GM, Narayanan NS, Anderson SW, Uc EY. Approach to Cognitive Impairment in Parkinson's Disease. *Neurotherapeutics.* 2020;17(4):1495-510. [\[Pubmed\]](#)