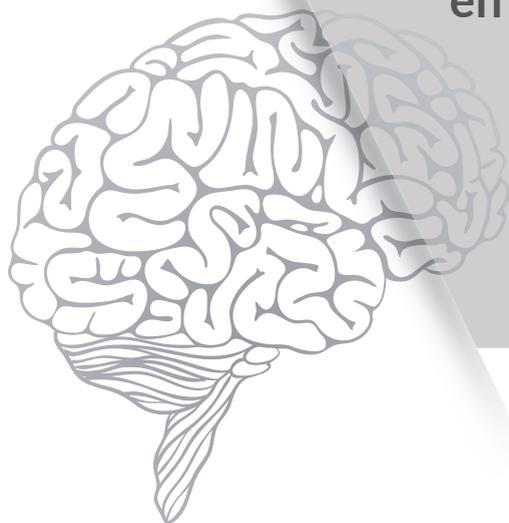


Guía de
manejo práctico
de la **enfermedad** de
Alzheimer

en la Comunidad Valenciana



Edición **2017**

Guía elaborada por el Grupo de Neurología
Cognitiva de la Sociedad Valenciana de
Neurología, COGVAL.

COORDINADOR:

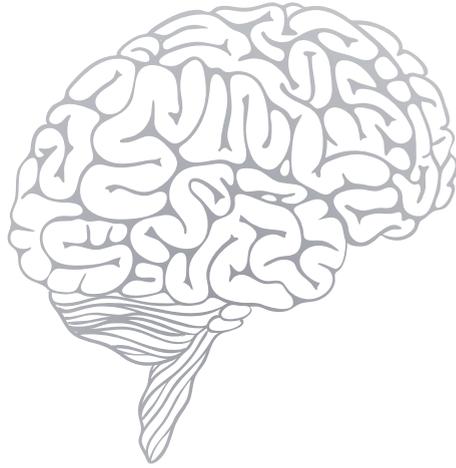
Dr. José Miguel Santonja LLabata
Hospital Clínico Universitario de Valencia

Avalada por:



ISBN: 978-84-697-4580-9

Diseño y maquetación: R.B. Servicios Editoriales, S.L.



Guía de
manejo práctico
de la **enfermedad** de
Alzheimer

Índice

Introducción	5
Rafael Sánchez Roy	
1. Valoración cognitiva	7
Anabel Campos García	
2. Criterios diagnósticos de enfermedad de Alzheimer	37
José Francisco Vázquez Costa y Ana Isabel Cuevas Jiménez	
3. Exploraciones complementarias	49
Md. Martínez Lozano y C. Peiró Vilaplana	
4. El papel de la atención primaria en la asistencia al deterioro cognitivo. Criterios de derivación a atención especializada	63
Silvia Roig Morata y Vicente Peset Mancebo	
5. Prevención primaria en la enfermedad de Alzheimer	69
Begoña López Pesquera y José Miguel Santonja Llabata	
6. Deterioro cognitivo ligero y enfermedad de Alzheimer prodrómica	83
Miguel Baquero Toledo	
7. Tratamiento farmacológico y no farmacológico específico de la enfermedad de Alzheimer	91
I. Abellán Miralles, G. González Caballero y M.J Sáenz Sanjuan	
8. Avances en entrenamiento cognitivo: neuromodulación (tDCS), mindfulness y realidad virtual	101
Raúl Espert, Sara Villalba y Javier Oltra, Marién Gadea	
9. Manejo de los síntomas psicológicos y conductuales de las demencias	123
Jorge Martínez Salvador, Joaquín Escudero Torrella, Gladis Esteve Blasco, Carmen Pascual Calatayud y Rocío Roselló Miranda	
10. Manejo de la enfermedad de Alzheimer avanzada	161
María Soledad Campillo Alpera y Vicente Medrano Martínez	

Introducción

Una guía de la práctica clínica ha sido definida como el conjunto de recomendaciones desarrolladas de manera sistemática, para ayudar a los clínicos y a los pacientes en el proceso de la toma de decisiones, sobre cuáles son las intervenciones más adecuadas para resolver un problema clínico en unas circunstancias sanitarias específicas. Su fin último es el de ofrecer al médico una serie de directrices con las que poder resolver, a través de la evidencia científica, los problemas que surgen diariamente con los pacientes. Hoy en día, los médicos debemos adoptar continuamente decisiones asistenciales a menudo complejas que implican la necesidad de identificar alternativas teniendo en cuenta resultados clínicos, riesgos, costos e impacto social e individual de las diferentes opciones en la asistencia disponibles. En algunas enfermedades su utilidad es evidente: en procesos con gran impacto social y económico en los que no existe unanimidad en la forma de ser abordados más si están implicados varios niveles asistenciales o en entidades donde las pruebas diagnósticas o los tratamientos produzcan efectos adversos o costes que resulta imprescindible valorar.

En la actualidad se acepta, de forma general, que la práctica médica excesivamente basada en decisiones individuales y en la improvisación reduce la calidad asistencial. Una guía de la práctica clínica brinda recomendaciones para la actuación de los profesionales, pero su objetivo final es mejorar la atención y el servicio al paciente.

Una guía de la práctica clínica en un proceso como la enfermedad de Alzheimer es de máximo interés. Las cifras son elocuentes: la enfermedad de Alzheimer es la causa más frecuente de demencia en el anciano y afecta aproximadamente a medio millón de personas en nuestro país y a más de cuarenta millones en todo el mundo. Es una enfermedad costosa a nivel económico y a nivel emocional. En Europa se estima que el coste medio por enfermo asciende a 22.000€, unos 5.000€ en las fases iniciales y hasta 41.000€ en las fases avanzadas más incapacitantes. A estas cifras hay que sumar los costes intangibles, bajo la forma de la sobrecarga física y emocional y el sufrimiento de pacientes y cuidadores.

Un riesgo que a menudo amenaza a la enfermedad de Alzheimer es el de caer en el nihilismo a diferentes niveles. En España, a pesar de que las quejas de memoria son el principal motivo de consulta en neurología, en pacientes mayores

de 65 años, existe un infradiagnóstico llamativo de los casos de demencia, sobre todo en estadios leves, muchas veces por falta de concienciación familiar y de profesionales sanitarios. Hoy en día, los neurólogos disponemos de un repertorio de exploraciones complementarias que hacen posible un diagnóstico de la enfermedad más preciso y sobre todo más precoz. Derivado de ello, surgen preguntas tales como ¿deben ofrecerse a pacientes con deterioro cognitivo pruebas de diagnóstico precoz si aún no se les puede ofrecer un tratamiento curativo? ¿es posible poner trabas al derecho del paciente y de sus familiares a conocer su diagnóstico? ¿debería cubrir la sanidad pública estas pruebas, que son complejas y costosas? ¿o bien estas pruebas de diagnóstico precoz sólo deben emplearse con fines de investigación en el ámbito de ensayos clínicos? No hay una respuesta unánime a estas preguntas y precisamente guías como la presente buscan orientar al clínico en estas cuestiones.

En lo concerniente al tratamiento, se puede afirmar que, en la actualidad, hay información suficiente que señala que los tratamientos farmacológicos disponibles para la enfermedad de Alzheimer son eficaces para mejorar, o al menos reducir, el deterioro en la esfera conductual, las actividades de la vida diaria y la cognición. El escepticismo que pueden generar estos fármacos, incluso entre los propios médicos, proviene de unas expectativas irreales sobre los objetivos a cubrir con ellos. Por otro lado, las terapias no farmacológicas pueden mejorar la calidad de vida de los pacientes y de sus cuidadores y su aplicación suele ser poco costosa. Por todos estos motivos, el nihilismo terapéutico tampoco está en modo alguno justificado.

El grupo de estudio de alteraciones cognitivas de la Sociedad Valenciana de Neurología ha conseguido aunar a diferentes profesionales para elaborar un guía de la práctica clínica en la enfermedad de Alzheimer. El objetivo es sencillo: actualización de conocimientos y servir de orientación en el ámbito concreto de la Comunidad Valenciana. La guía recoge aspectos del diagnóstico, de la clínica y del tratamiento de la enfermedad de Alzheimer de manera rigurosa y útil.

El esfuerzo ha sido encomiable y el resultado brillante. Es justo felicitar a los miembros de este grupo de trabajo y desde ahora les expresamos el deseo de que los seguros avances que se producirán en el manejo de esta enfermedad queden reflejados en futuras actualizaciones.

Rafael Sánchez Roy

Presidente de la Sociedad Valenciana de Neurología

Valoración cognitiva

Anabel Campos García
Hospital de Manises

1. Qué es la neuropsicología

La neuropsicología es una disciplina fundamentalmente **clínica**, que converge entre la **neurología** y la **psicología**. La neuropsicología estudia los efectos que una **lesión**, daño o funcionamiento anómalo en las estructuras del **sistema nervioso central** causa sobre los **procesos cognitivos, psicológicos**, emocionales y del comportamiento individual. Estos efectos o déficit pueden estar provocados por traumatismos craneoencefálicos, accidentes cerebrovasculares o **ictus, tumores** cerebrales, enfermedades neurodegenerativas (como, por ejemplo, **Alzheimer, esclerosis múltiple, Parkinson**, etc.) o enfermedades del desarrollo (**epilepsia, parálisis cerebral**, trastorno por déficit de atención/**hiperactividad**, etc.).

La exploración neuropsicológica trata de captar el rango de variaciones que se producen tras alteraciones funcionales o estructurales en el cerebro después de haberse observado un cambio en el funcionamiento conductual. Históricamente la evaluación neuropsicológica ha sido empleada para evaluar la relación entre cerebro y comportamiento en personas que han sufrido una disfunción cerebral. Los resultados de la evaluación neuropsicológica se empleaban para el diagnóstico, incluso para localizar la lesión o disfunción cerebral y el patrón de laterización. Con el tiempo la neuropsicología ha ido dando respuesta a otras demandas también de enorme trascendencia, como pueden ser el establecimiento del pronóstico de recuperación, la predicción de la capacidad de un individuo para desempeñar determinadas actividades funcionales, la posibilidad de decidir quién necesita tratamiento, la evaluación de la eficacia de los tratamientos, etc.

La investigación neuropsicológica es un procedimiento neurodiagnóstico aceptado con sus propios códigos actuales de terminología y procedimiento y es el medio más sensible para evaluar la cognición humana.

2. Objetivos de la evaluación neuropsicológica

El principal objetivo de la evaluación neuropsicológica es identificar las consecuencias conductuales, emocionales y cognitivas de la disfunción cerebral,

mediante el análisis de los déficits cognitivos, los procesos cognitivos preservados y la forma en que el sujeto se desenvuelve en la vida cotidiana.

3. Generalidades de la evaluación cognitiva

La evaluación cognitiva es un método diagnóstico que permite al médico y otros profesionales comprender cómo funcionan las diferentes áreas y sistemas del cerebro de un paciente a través de la medición de sus capacidades cognitivas.

Habitualmente se recomienda la realización de dicha evaluación neuropsicológica cuando existen síntomas o quejas relacionadas con la memoria, la atención o el razonamiento. Debe comprender el estudio de las funciones cognitivas, en concreto memoria, atención, percepción, lenguaje, praxias, gnosias, orientación, razonamiento abstracto y funciones ejecutivas. No obstante, el diagnóstico siempre debe realizarse en base a la historia clínica, los resultados de la valoración neuropsicológica, el estado conductual y el nivel funcional.

Uno de los objetivos principales de la neuropsicología es ayudar a hacer el diagnóstico diferencial de demencias, por lo que la evaluación en las demencias debe seguir unas pautas comunes atendiendo a diferentes aspectos:

- 1.** Debe integrar todos los datos referentes a sus funciones mentales: Antecedentes y patrón del estado mental, observación de la conducta, datos de test cognitivos, examen general y neurológico y exploraciones complementarias.
- 2.** Debe perseguir diferentes objetivos: diagnóstico de la presencia de deterioro mental difuso, contribución al diagnóstico etiológico, caracterización cognitiva del paciente, clasificación de la gravedad del cuadro, contribución a la determinación del pronóstico, contribución a la terapia conductual y evaluación de los cambios terapéuticos y/o evolutivos.
- 3.** Teniendo en cuenta el perfil neuropsicológico se debe diferenciar: Perfil cortical temporo-parieto-occipital, perfil cortical prefrontal y perfil subcortical.

4. Perfil neuropsicológico en la enfermedad de Alzheimer

La Enfermedad de Alzheimer (EA) representa el 50-80% de las demencias (Evans y cols., 1989). El carácter a menudo sutil del comienzo, la progresión típicamente lenta y la heterogeneidad de la expresión conductual pueden complicar su detección temprana. Por lo general, la enfermedad de Alzheimer en estadio temprano se caracteriza por deterioro progresivo de la memoria de aprendizaje nuevo y de la memoria reciente, mostrar una menor codificación, consolidación y almacenamiento de la información nueva, así como olvido rápido del material nuevo

aprendido recientemente. Tras el deterioro progresivo de la memoria episódica aparecen otras declinaciones cognitivas del funcionamiento ejecutivo y de aspectos del lenguaje, sobre todo dificultad para encontrar la palabra y una menor fluidez verbal. Las alteraciones visuoespaciales también se manifiestan por déficits de visuopercepción, finalmente aparecen apraxias a medida que progresa la enfermedad.

Los criterios diagnósticos de la enfermedad de Alzheimer del DSM-IV exigen evidencias de deterioro mnésico y de otro dominio cognitivo.

- ▶ Desarrollo de deficiencia cognitiva múltiple, manifestada por:
 1. Alteración de memoria (aprender nueva información y evocar la ya aprendida).
 2. Una o más de las siguientes alteraciones cognitivas:
 - 2.1. Afasia.
 - 2.2. Apraxia.
 - 2.3. Agnosia.
 - 2.3. Alteración de funciones ejecutivas.
- ▶ Las alteraciones previas representan un deterioro con respecto a las capacidades previas del paciente, y producen dificultades significativas en las funciones ocupacional y social.
- ▶ La evolución se caracteriza por instauración gradual y deterioro cognitivo continuo.
- ▶ Las alteraciones expresadas en 1.1 y 1.2 no se deben a lo siguiente:
 1. Otros trastornos del sistema nervioso central que puedan ocasionar deterioro progresivo de la memoria y de otras funciones cognitivas (por ej. enfermedad cerebrovascular, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, hematoma subdural, hidrocefalia de presión normal, tumor cerebral).
 2. Trastornos sistémicos que pueden ocasionar demencia (por ej. hipotiroidismo, deficiencia de vitamina B₁₂, ácido fólico, niacina, hipercalcemia, neurosífilis, SIDA).
 3. Intoxicaciones.
- ▶ Las alteraciones no ocurren únicamente durante un síndrome confusional agudo.
- ▶ El trastorno no es atribuible a una alteración psiquiátrica que pudiera justificar las manifestaciones, como por ejemplo una depresión mayor o una esquizofrenia.

4.1. Déficits cognitivos

Sabemos que la EA es un proceso degenerativo con una anatomía patológica bien definida que habitualmente comienza a nivel del hipocampo para irse extendiendo progresivamente hacia los lóbulos temporal lateral, frontal y parietal, de modo bilateral y relativamente simétrico. Este patrón de progresión anatomopatológica correlaciona bien con la evolución de los déficits cognitivos.

El síntoma cardinal de la EA y habitualmente el que da inicio a la clínica es la pérdida de memoria episódica. El patrón de pérdida de memoria en esta enfermedad es relativamente específico: los pacientes comienzan con dificultades para aprender nueva información y olvidan rápidamente lo que han sido capaces de aprender recientemente. La información más antigua y la remota están respetadas hasta fases más avanzadas del proceso demenciantes. Esto es lo que se ha llamado “gradiente temporal en la afectación de la memoria remota”. Como la enfermedad de Alzheimer afecta por igual a ambos hemisferios, esta alteración de la memoria episódica es cierta tanto para el material verbal como para el visual (*American Psychiatric Association, 2007*). Otros tipos de memoria como la semántica y la procedimental están preservadas en las fases iniciales y se irán deteriorando más adelante con la progresión.

Como es bien sabido la EA es una demencia multidominio y además del cuadro amnésico que es la manifestación por antonomasia, clásicamente se han descrito el resto de alteraciones cognitivas con la tríada afasia-apraxia-agnosia. Además de esto, hoy sabemos que la alteración de las funciones ejecutivas es prominente y precoz.

El lenguaje es, tras la memoria, la segunda función más afectada en la EA. Las primeras manifestaciones vienen dadas por una dificultad para nominar los objetos, como consecuencia el discurso se va plagando de pausas para encontrar las palabras y de circunloquios. Es muy habitual el uso de palabras comodín como “cosa” o “eso” para suplir el déficit. La comprensión se afecta en etapas más avanzadas, aunque si puede ser evidente al principio un problema en la comprensión del lenguaje figurativo (por ejemplo refranes y metáforas), que probablemente esté más en relación con un déficit en la capacidad de abstracción que con una alteración pura del lenguaje. En la exploración formal se objetivan dificultades en la nominación y en la repetición y parafasias (más frecuentemente semánticas). Es característica una mayor afectación de la fluencia categorial que de la fonémica. Con la evolución se va deteriorando progresivamente el lenguaje hasta alcanzar el mutismo en las fases finales.

El compromiso del hemisferio derecho se pone de manifiesto, entre otras cosas, por alteraciones visuoespaciales. El enfermo muestra problemas de orientación que se hacen mucho más evidentes al salir de su entorno habitual. Con el avance de la enfermedad es muy habitual que el enfermo acabe perdiéndose incluso en zonas conocidas y habituales. En la exploración se pueden observar dificultades en la copia de figuras o en el test del reloj. Las gnosias también acaban por alterarse, imposibilitando el reconocimiento de objetos y personas, en fases avanzadas incluso de los familiares más cercanos.

Progresivamente se irán presentando dificultades para la utilización de objetos y la ejecución de determinados patrones motores, al principio el déficit se limita a las acciones más complejas pero con el tiempo el paciente llega a ser incapaz de realizar actos tan sencillos como peinarse o comer. En la exploración en fases poco avanzadas es característico encontrar apraxia ideatoria en mayor medida que ideomotora.

Las funciones ejecutivas se alteran de forma precoz en la enfermedad de Alzheimer, de tal modo que el paciente presenta incapacidad para planificar y ejecutar acciones dirigidas a un objetivo, así como una importante falta de flexibilidad cognitiva. Este tipo de déficit en las funciones frontales es uno de los que mayor impacto causa en la funcionalidad del individuo y en su capacidad para permanecer independiente. Se afecta también la capacidad de abstracción dificultando al paciente la comprensión del lenguaje metafórico o figurativo. Es habitual también en fases avanzadas la falta de inhibición de respuestas motoras y verbales que puede dar lugar a comportamientos socialmente inadecuados.

4.2. Síntomas neuropsiquiátricos

Los síntomas neuropsiquiátricos son extremadamente frecuentes en la EA y tienen gran repercusión funcional en la vida del paciente y del cuidador. En muchos casos son decisivos para precipitar la institucionalización del paciente.

Los más frecuentes y precoces son la apatía, la depresión, la ansiedad y las ideas delirantes. Como quiera que estos síntomas a menudo no son referidos de forma espontánea por paciente o cuidador, es conveniente investigar su presencia preguntando específicamente. Para realizar un cribado general de esta sintomatología pueden ser útiles algunos cuestionarios como el inventario neuropsiquiátrico (Cummings, 1994). Sin embargo, de cara a diagnosticar específicamente un síndrome concreto, como por ejemplo la depresión, con objeto de tratarlo, es preferible utilizar los criterios diagnósticos habituales si el estado del paciente lo permite.

La apatía es quizás el cuadro más frecuente, y, aunque se asocia en muchos casos a depresión, la tendencia últimamente es a no considerarla como un síntoma de esta última, sino como un síndrome concreto que puede darse de forma independiente. Hay muchos enfermos con apatía sin depresión y viceversa. La apatía se manifiesta por falta de interés y motivación por las actividades cotidianas. Se produce una falta de iniciación y posteriormente de persistencia en las conductas y un déficit en la generación de objetivos propios. Su presencia se ha relacionado con un mayor impacto en el funcionamiento del individuo y un mayor grado de declinar cognitivo. La apatía es más frecuente en personas de mayor edad y a medida que avanza la enfermedad. Parece que su sustrato anatomopatológico reside en una afectación de los circuitos frontosubcorticales.

Los síntomas depresivos son muy frecuentes y se estima que el 50% de las personas con EA cumplirán criterios diagnósticos de depresión mayor en algún momento de la evolución. Los síntomas cardinales son la tristeza, la anhedonia y los sentimientos de inutilidad del paciente.

La ansiedad coexiste habitualmente con la depresión y causa inquietud, malestar psíquico y multitud de manifestaciones vegetativas como palpitaciones o síntomas digestivos.

Las ideas delirantes pueden aparecer en un momento relativamente precoz de la evolución, las más habituales son las de robo y celos y pueden ser tremendamente disruptivas. Los falsos reconocimientos delirantes suelen ser tardíos y pueden causar gran estrés al enfermo. Las alucinaciones son infrecuentes y generalmente tardías. Son habitualmente visuales. Si se producen de forma precoz hay que dudar del diagnóstico, planteándonos sobre todo la posibilidad de una demencia por cuerpos de Lewy u otra alfasinucleinopatía.

La agresividad no es infrecuente y causa un gran impacto en la vida de los cuidadores, dificultando enormemente el manejo del enfermo y precipitando en muchos casos la institucionalización.

Son muy habituales las alteraciones en el ritmo sueño-vigila con insomnio nocturno e hipersomnolencia diurna, que dificulta todavía más el funcionamiento social del paciente.

Es importante recordar que las manifestaciones neuropsiquiátricas, a diferencia de lo que ocurre con el declinar cognitivo, siguen un curso fluctuante, lo que supone un aspecto relevante de cara a mantener y monitorizar el tratamiento.

5. La importancia de la anamnesis

La anamnesis es uno de los aspectos más importantes del estudio de la demencia.

Al finalizar la anamnesis debe disponerse de una hipótesis sobre el tipo de demencia y sobre su posible etiología. Las claves para la anamnesis se deben centrar en el interrogatorio de la historia de las quejas cognitivas y poner su énfasis en su forma de instalación, su evolución y su naturaleza particular de disfunción. Una mala anamnesis o una anamnesis insuficiente conducen al fracaso diagnóstico con una elevada probabilidad.

5.1. Estructura de la entrevista

1. El entrevistador debe presentarse a sí mismo.
2. Explicar el plan de entrevista y exploración.
3. Entrevistar al paciente, preferiblemente solo o si va acompañado explicar al acompañante que se desea hablar primero con el paciente sin la “ayuda” de nadie más, explicándole que se desea recoger información referente a sus síntomas y problemas.
4. Entrevista a los acompañantes, preferiblemente sin la presencia del paciente.
5. Exploración cognitiva.

5.2. Anamnesis

En primer lugar recordamos que toda la información debe preguntarse por duplicado, primero al paciente y posteriormente al cuidador para valorar una posible anosognosia.

Al inicio se debe recoger información sobre las principales quejas (tanto las referidas por el paciente como posteriormente las referidas por el cuidador).

Recogeremos posteriormente información sobre el paciente: edad, nivel cultural, profesión, antecedentes médicos, antecedentes familiares, tratamiento farmacológico actual.

Una de las partes más importante de la anamnesis es conocer el inicio y curso de los síntomas referidos (generalmente son quejas cognitivas).

Seguidamente se aconseja seguir con una serie de preguntas relativamente generales y abiertas para recoger información no sesgada de los problemas cognitivos del paciente. Algunas sugerencias son:

- ▶ Dígame cómo empezaron los problemas.
- ▶ ¿Podría ponerme ejemplos?.
- ▶ ¿Cómo ha repercutido todo ello en el día a día?.
- ▶ ¿Cómo se encuentra de estado de ánimo?.

En todos los casos, tras la respuesta a las preguntas anteriores debe iniciarse un interrogatorio específico para determinar el grado de afectación de los distintos dominios cognitivos.

- ▶ Problemas atencionales (ejemplo, capacidad para mantener la atención en una tarea tipo lectura, ver una película, seguir una conversación).
- ▶ Problemas mnésicos (ejemplo, recordar algún episodio ocurrido en la vida cotidiana, capacidad para recordar citas, presencia de olvidos cotidianos tipo recordar dónde deja las cosas, apagar las luces, etc...).
- ▶ Problemas en el lenguaje (ejemplo, dificultades en la comprensión, falta de vocabulario, errores en la escritura o lectura).
- ▶ Problemas en la orientación temporal, espacial y personal (ejemplo, saber la fecha en la que está, existencia de algún episodio de desorientación espacial).
- ▶ Problemas apráxicos (ejemplo, errores en el manejo y uso de objetos reales como poner una cafetera, cortar con tijeras o vestirse).
- ▶ Problemas agnósicos (ejemplo de la pérdida de capacidad de “reconocimiento” de los objetos por los sentidos a pesar de que los procesos básicos de percepción son normales como reconocimiento del sonido del teléfono, reconocimiento de diferentes objetos de uso cotidiano, fallos en el reconocimiento de caras).
- ▶ Problemas visuoespaciales (ejemplo, percepción en aspectos como profundidad o distancias entre objetos).
- ▶ Problemas en la función ejecutiva (ejemplo, problemas en la flexibilidad mental, abstracción y creatividad, suele existir también alteración en la secuenciación de la conducta, como jugar a las cartas, adaptarse a cambios, planificar tareas, cambios en la conducta social o cambios de personalidad).
- ▶ Problemas de razonamiento abstracto (ejemplo, capacidad de generalizar conclusiones ante situaciones concretas).

Posteriormente se debe preguntar sobre el estado de ánimo del paciente para conocer la posible presencia de un trastorno afectivo ya sea ansioso, depresivo, apático o presencia de un trastorno psicopatológico con alucinaciones o delirios.

Finalmente se hará un estudio intenso de la repercusión funcional de las alteraciones cognitivas referidas, ya sean en actividades avanzadas, instrumentales o básicas de la vida diaria (AAVD, AIVD o ABVD).

6. La valoración neuropsicológica en la enfermedad de Alzheimer

El Subcomité de Evaluación de Tecnología y Terapéutica de la Academia Americana de Neurología sostiene que la evaluación neuropsicológica es de ayuda en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con enfermedad de Alzheimer y otros tipos de demencias, siendo particularmente valiosa para discriminar entre envejecimiento normal y demencias leves. La importancia de la evaluación neuropsicológica se advierte aún más claramente en los criterios del NINCDS-ADRDA para el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer. Estos criterios establecen que para poder hablar de “Enfermedad de Alzheimer probable” ésta deberá estar a) avalada por los datos del examen clínico; b) documentada por el test del Estado Mental Mínimo, o prueba similar y c) deberá ser confirmada por una evaluación neuropsicológica. Los tests neuropsicológicos son usados para: a. Rastreo diagnóstico precoz b. Evaluación neuropsicológica diagnóstica racional del tipo de perfil c. Evaluación de la progresión d. Evaluar la eficacia de las drogas utilizadas en pacientes con demencia.

En la evaluación neuropsicológica debe existir una integración de los aspectos cuantitativos (resultados y puntuaciones en las pruebas) y los cualitativos (proceso de ejecución y conducta), para una correcta interpretación de los datos resultantes.

Variables como las demográficas (edad, años de escolarización, nivel cultural, lengua materna, dominancia manual) , déficits sensoriales y motores, estado de salud concreto del paciente, motivación, fatiga, distractibilidad, tratamientos farmacológicos, ansiedad, depresión, falta de tolerancia a la frustración, alteración conductual y en algunos casos, posibles ganancias secundarias, o ambiente o contexto inadecuados, son factores, pueden influir en la realización y resultados de las pruebas , debiéndose tener en cuenta.

Para la evaluación neuropsicológica es importante disponer de buenos instrumentos de medición (sensibilidad, especificidad, fiabilidad, validez...), así como datos normativos de referencia sobre los mismos; estos últimos, permiten una

correcta comparación del rendimiento del sujeto en las pruebas, con el rendimiento de individuos de características demográficas similares, de cara a una discriminación posterior entre situaciones normales y patológicas.

Los datos de la evaluación neuropsicológica deben integrarse con los obtenidos en la historia clínica, evaluación neurológica, evaluación neuropsiquiátrica, pruebas complementarias y datos de observación de conducta; todo ello, dentro en una aproximación global y de conjunto, para llegar un diagnóstico más preciso y plantear una intervención o tratamiento posterior más adecuado.

6.1. Valoración cognitiva

Resulta imposible establecer un protocolo estandarizado para la exploración neuropsicológica ya que la selección de las pruebas viene condicionada no sólo por su sensibilidad a la detección del daño cerebral, sino también por el motivo que determina la valoración, por el estado cognitivo de cada paciente y por el tiempo disponible para realizar el estudio.

Los métodos y técnicas empleadas para la exploración neuropsicológica están influenciados por los siguientes factores:

1. Objetivos del evaluador (Ej: contexto clínico, investigación...).
2. Tiempo disponible.
3. La sospecha diagnóstica o entidad clínica a estudio (TCE, PD, Alzheimer...).
4. El estado del paciente.
5. Test o pruebas disponibles.
6. Disposición de datos psicométricos y normativos sobre las pruebas disponibles.
7. Preferencia y/o familiaridad del evaluador con los mismos.

La exploración neuropsicológica es un proceso complejo que, generalmente, se puede realizar en diferentes etapas o fases de aproximación (J. Peña-Casanova, 2004):

1. Exploraciones básicas (de *screening* o cribado cognitivo), realizadas con escalas breves, diseñadas para un rastreo rápido de diferentes funciones cognitivas, permitiendo detectar los sujetos que precisen una evaluación más amplia y detallada posterior.

2. Exploraciones generales, realizadas con baterías (conjunto de pruebas) neuropsicológicas, más amplias y estandarizadas, que evalúan las principales funciones cognitivas y nos permiten realizar un perfil de capacidades alteradas y preservadas.
3. Exploraciones específicas (exploraciones extensas), realizadas con baterías (conjunto de pruebas) seleccionadas en función del problema clínico-etiológico del paciente (enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, alteraciones cognitivas en toxicomanía, esclerosis múltiple...) o para la evaluación de una función y/o funciones concretas (memoria, lenguaje, función ejecutiva...).
4. Exploraciones ideográficas (exploraciones únicas y extensas) diseñadas y planificadas para la valoración de un caso y/o sujeto en concreto.

Siendo así propondremos tres alternativas dependiendo del tiempo de consulta disponible.

6.1.1. Escalas breves

MMSE (*Mini Mental State Examination*). Test estándar para el examen del estado mental. Existe una adaptación española con una puntuación máxima de 35 puntos (Lobo *et al.*, 1979). Constituye el test más cognitivo breve más usado y con más estudios. Test clásico prácticamente imprescindible.

T7M (*7-Minute Screen*). Existe una versión en español: DelSer T, Muñoz D (2033). Test de los 7 minutos. Jassen-Cilag, S.A. La prueba es una compilación de cuatro test independientes existentes en el mercado: test de orientación temporal de Benton, test de memoria, test de fluidez categorial semántica de animales y test del reloj. Test breve y sensible a los cambios que se producen en los primeros estadios de la enfermedad.

TDR (*Clock Drawing Test*). Se emplea para la valoración de capacidades visuoespaciales, constructivas y ejecutivas. Existen numerosas formas de aplicación con la correspondiente forma de corrección (Método Shulman, Método Sunderland, Método Wolf-Kliuen, Método CLOX, Versión española de Cacho *et al.*) La sensibilidad del TDR es suficientemente grande para ser relativamente recomendado como test de cribado, pero recordando que si se pretende detectar enfermedad de Alzheimer es más importante utilizar un test de memoria. Su eficacia se ve limitada cuando tiene que discriminar entre demencia muy leve (CDR=0,5) y sujetos normales.

SET TEST (Adaptado y validado al español por Pascual). Mide la fluencia verbal de tipo categorial. Se le pide al sujeto que cite hasta un máximo de diez respuestas de cada una de las siguientes categorías: colores, animales, frutas y ciudades. Se contabilizarán las respuestas hasta un máximo de 40, valorándose como caso dudoso los valores inferiores a 24 y demencia establecida por debajo de 15.

6.1.2. Valoración adaptada a las necesidades

Debe destacarse que la selección de test que sigue en manera alguna constituye una “batería”. Dicha selección sindrómica se establece en función del problema clínico-etiológico del paciente y se compone de tests que podían resultar útiles para definir las zonas de dificultad del paciente, y en muchos casos también para proporcionar una información diagnóstica. Los tests deben seleccionarse a la luz de la historia del paciente, así como de su nivel cultural.

A continuación se prepara una propuesta de valoración cognitiva en torno a los 20-30 minutos de duración dependiendo del nivel cultural del paciente:

1. Orientación temporal/espacial.
2. Atención (semana-meses inversa).
3. Memoria verbal inmediata (dígitos wais III).
4. Memoria verbal de trabajo (dependiendo del nivel cultural leeremos lista de 4 palabras en tres ensayos para analfabetos o estudios primarios, de 10 palabras en tres ensayos para estudios medios o menores de 65 años y de 16 palabras en cinco ensayos para estudios superiores).
5. Memoria visual inmediata (camdex para analfabetos o estudios primarios, subtest barcelona para estudios medio o superiores).
6. Memoria visual de trabajo (recuerdo del camdex para analfabetos o primarios y rey visual para medios o superiores).
7. Memoria remota (autobiográfica y semántica).
8. Praxia ideomotriz de imitación (paloma, cuernos, aros y palmas) y simbólica (saludo militar, adios, pedir silencio, ven, loco, para).
Praxia ideatoria (encender una vela con una cerilla, batir un huevo, meter un papel en un sobre).
Praxia constructiva (copia de pentágonos).
9. Gnosia visual (poppelreuter).

10. Razonamiento abstracto (manzana-pera, perro-gato, camisa-abrigo, mesa-silla).
11. Funciones frontales (secuencias motoras de luria).
12. Lenguaje: fluente-no fluente/ denominación / comprensión / lectoescritura.
13. Función visuoespacial (TDR).

6.1.3. Baterías neuropsicológicas

La evaluación neuropsicológica debe proporcionar un perfil comprensivo del estado tanto mental como afectivo del paciente. Existe una pluralidad de instrumentos utilizados. Las baterías neuropsicológicas son diversas, atendiendo al marco teórico en el cual se apoyan (con gran base teórica, las que se apoyan en el modelo propuesto por Luria - Batería Neuropsicológica de Luria - Nebraska (LNNB) o ateóricas - Batería Neuropsicológica Halstead - Reitan (HRNTB) (Horton y Puente, 1989; Lynch, 1990). Es decisión del especialista y profesional la selección de aquellos instrumentos los cuales mejor se ajusten a las características de cada paciente y permitan obtener una información lo más comprensiva posible en un tiempo reducido.

Las baterías más utilizadas en el ámbito de esta revisión son las siguientes:

Test Barcelona abreviado (TBA)

Contiene los principales apartados de la exploración cognitiva. Un total de 55 ítems. Variables: orientación, lenguaje, lectura, escritura, reconocimiento visual, memoria y abstracción.

El test presenta una buena correlación con la escala ADAS (Peña-Casanova, 1997b). Contiene cinco grupos normativos en función de la edad y escolarización del sujeto. La puntuación global que mejor separa los sujetos normales y con trastorno cognitivo leve de los pacientes con demencia es 85.

Alzheimer Disease Assessment Scale-Cognitive (ADAS)

La prueba consta de dos partes diferenciadas: la cognitiva (ADAS-Cog, formada por 11 subtest que valoran memoria, lenguaje y praxis) y la no cognitiva (ADAS- NoCog, formada por 10 subtest que valoran alteraciones funcionales y conductuales).

En España, existen tres adaptaciones al castellano de la prueba (Manzano *et al.*, Peña-Casanova *et al.*, 1997; Pascual *et al.*, 1997), entre las que se aprecian

pequeñas diferencias, básicamente en el número de ítems y en la forma de puntuación. La puntuación máxima es de 70 puntos para el ADAS-Cog, 50 puntos para el DADAS-NoCog. Puntuación total (ADAS-Tot) Máxima: 120 puntos. A mayor puntuación, mayor grado de alteración.

El ADAS y, concretamente el ADAS Cog, ha sido una prueba que ha gozado de una gran aceptación en la comunidad científica por sus buenas características psicométricas (fácil aplicación, buena fiabilidad test-re test, etc) sin embargo, también ha sido criticada por su elevada proporción de puntos dependientes de la lectura (22 de 70).

Cambridge Cognitive Examination (CAMCOG)

El test neuropsicológico CAMCOG forma parte de una amplia entrevista diagnóstica conocida como CAMDEX. El CAMCOG presenta ocho subescalas que en total representan 63 ítems en la versión española, valorando orientación, lenguaje, memoria, atención y cálculo, praxis, pensamiento abstracto y percepción. La puntuación máxima de 107 puntos. A menor puntuación, mayor alteración.

6.2. Valoración conductual

La valoración de la conducta es requisito imprescindible al inicio de cualquier intento de exploración neuropsicológica.

La mera observación inicial del paciente ofrece información valiosa que permite encaminar e interpretar ulteriores exploraciones. Sin embargo, la evaluación de la conducta ha sido un campo largamente olvidado en neurología. Por una parte, el acceso directo a los pacientes con trastornos conductuales resultaba a veces difícil; por otra, los clínicos han considerado tradicionalmente que los cambios de la conducta son secundarios, es decir, consecuencia de los déficit cognoscitivos. Esta situación de olvido se refleja en la total ausencia de referencias conductuales entre las principales definiciones operacionales de demencia.

La enfermedad de Alzheimer, por su carácter de demencia neurodegenerativa más prevalente, ha movilizado en torno a sí una ingente cantidad de recursos de investigación y de asistencia social. En el tema que nos ocupa esta enfermedad ha propiciado el desarrollo de herramientas específicas de valoración y se ha convertido en paradigma de los problemas que los trastornos conductuales plantean hoy al neurólogo.

El sistemático y laborioso trabajo de tipificación y observación de B. Reisberg y colaboradores ha arrojado interesantes datos acerca de la historia natural conductual de la EA.

La mayoría de los trastornos conductuales aumentan conforme progresa la enfermedad y decrecen en su última fase, coincidiendo con la pérdida total del lenguaje y de la capacidad deambulatoria. Sin embargo, no todas las alteraciones conductuales siguen un curso paralelo, y existe además una gran variabilidad interindividual. Muchos autores coinciden en señalar que los trastornos afectivos son más frecuentes al inicio de la enfermedad, pero hay que admitir que el tipo de escala empleada puede haber condicionado los resultados. Bermejo y colaboradores encuentran que el comportamiento agresivo verbal y físico, junto con la resistencia a la ayuda, se incrementan incluso en las últimas fases de las demencias.

Desde un punto de vista cualitativo, se sabe que aunque son los síntomas cognitivos los que permiten definir la enfermedad clínicamente y son la base del diagnóstico clínico en las enfermedades neurodegenerativas que evolucionan a demencia, los síntomas no cognitivos también son una causa de dicha enfermedad. Sin embargo las cuestiones metodológicas han motivado limitaciones a la hora de cuantificar dichos síntomas no cognitivos. Fundamentalmente, esta limitación ha sido la definición de los síntomas psicológicos y conductuales y el desarrollo de instrumentos de detección y medida que pudiera utilizarse en diferentes contextos y permitiese una exploración homogénea en diversas situaciones.

Con el devenir de la demencia, aumenta la frecuencia de aparición de otros síntomas, como la apatía, el delirio, la agitación o la conducta motora aberrante, que no eran tan frecuentes, o incluso aquellos, como las alucinaciones, la desinhibición o la euforia.

La existencia de trastornos conductuales y psicológicos en pacientes con DCL pueden ser un factor predictivo del desarrollo de demencia. Además, es posible su detección y tratamiento ya sea farmacológico o no farmacológico.

TEST DE VALORACIÓN CONDUCTUAL EN DEMENCIAS:

NPI

El Inventario Neuropsiquiátrico fue desarrollado por Cummings y cols. con el fin de recoger información sobre la presencia de síntomas neuropsiquiátricos y conductuales en pacientes con alteraciones cerebrales. Aunque inicialmente se diseñó para ser aplicado en pacientes con enfermedad de Alzheimer y otras

demencias, puede resultar útil para la valoración de cambios conductuales en otras situaciones.

La sintomatología estudiada hace referencia a los cambios producidos desde el comienzo de la enfermedad, y que se han mantenido en el último mes. Se valoran 10 aspectos: delirios, alucinaciones, disforia, ansiedad, euforia, agresividad, apatía, irritabilidad, desinhibición y conducta motriz anómala. Con posterioridad se añadieron dos aspectos más: trastornos del sueño y de la alimentación.

La información se obtiene a través de una entrevista con un cuidador que conozca bien al paciente.

Cada una de las áreas exploradas incluye una pregunta exploratoria o de screening. Si se contesta de forma negativa a una cuestión se pasa a la siguiente y si la respuesta es afirmativa se explora la frecuencia e intensidad de la alteración. La puntuación de cada subescala se obtiene multiplicando el valor de la frecuencia (0-1-2-3-4) por el de la gravedad del síntoma (1-2-3). Por lo tanto, la puntuación máxima de cada subescala es de 12 puntos y la del test completo de 144 puntos.

Dispone de una escala para recoger el impacto de la enfermedad sobre el cuidador.

Se encuentra validada en nuestro medio por Vilalta y cols. Existe una versión para enfermería (*NPI-Nursing Home*).

Otras escalas para valoración de la depresión y la ansiedad:

- ▶ Hamilton Depression Rating Scale (HDRS).
- ▶ Beck Depression Inventory (BDI).
- ▶ Geriatric Depression Scale de Yesavage (GDS).
- ▶ Escala de Hamilton para la Ansiedad (AHA).

6.3. Valoración funcional

La capacidad de funcionamiento real de una persona sería definida de una forma incompleta si tan sólo utilizáramos indicadores de salud general.

A menudo se asume que el número de problemas de salud correlaciona con el grado de deterioro funcional. Esto no es necesariamente así, dado que existen pacientes que aún viviendo de forma independiente presentan una serie de problemas de salud.

Por tanto no es suficiente enumerar, conocer y tratar de forma aislada los problemas médicos que presenta el paciente, sino que es necesario, además, el cómo esos problemas afectan a la capacidad funcional del individuo.

Por ello es preciso utilizar y hablar del término o concepto «Actividades de la Vida Diaria» (A.V.D.).

Según Fillenbaum (1984), de las esferas funcionales en las que puede desenvolverse una persona, su capacidad para desarrollar las actividades propias de la vida cotidiana sería la más importante de todas.

Las AVD determinan en gran medida su bienestar psicosocial, y lo que puede ser más importante, le posibilitan el mantenimiento de su competencia para vivir en su propio hogar y entorno.

Clasificación de las A.V.D.

Básicas o Físicas (A.B.V.D.): Conjunto de actividades primarias de la persona encaminadas a su autocuidado y movilidad, que la dotan de autonomía e independencia elementales y la permiten vivir sin precisar ayuda continua de otros. Incluye aspectos tales como el comer, uso del retrete, arreglarse, vestirse, bañarse, etc. (en cuanto al autocuidado), así como el traslado de un sitio a otro: como deambular, salir de casa, etc. (movilidad).

Instrumentales (A.I.V.D.): Son las que permiten a la persona adaptarse a su entorno y mantener su independencia en la comunidad. Correlacionan mejor con el estado cognitivo y por ello pueden utilizarse para la detección precoz de dicho deterioro (cocinar, usar los transportes públicos, manejar el dinero, usar el teléfono, etc.).

Avanzadas (A.A.V.D.): Concepto introducido por Ruben y cols. (1990), y que engloba una serie de actividades especialmente complejas, segregadas de las AIVD donde inicialmente estaban incluidas. Son conductas elaboradas, de control del medio físico y del entorno social, que permiten al individuo desarrollar un rol social, mantener una buena salud mental y disfrutar de una excelente calidad de vida; incluyen actividad física (ejercicio, deporte, etc.) y actividades sociales (viajes, aficiones, etc.).

El objetivo de las escalas de valoración funcional es determinar la capacidad de una persona para realizar las actividades de la vida diaria de forma independiente.

Un aspecto importante es que su deterioro se produce de manera ordenada e inversa a su adquisición durante el desarrollo en la infancia.

Se miden mediante la observación directa siendo las escalas más utilizadas el Índice de Katz (IK), el Índice de Barthel (IB) y la Escala Funcional de la Cruz Roja (EFCR) para las ABVD y la Escala de Lawton y Brody (ELB) para las instrumentales.

6.4. Escalas de graduación

La clasificación de la enfermedad de Alzheimer en varios estadios mediante diferentes instrumentos debe servir para poder ayudar a conocer la historia natural de la enfermedad y caracterizar el proceso, así como permitir aconsejar a los pacientes y sus familias sobre las diversas opciones de manejo y las estrategias de tratamiento.

La progresión de los cambios y de la capacidad funcional en la demencia se puede medir mediante diversas escalas globales de estadio. Una de las más utilizadas es la GDS (*Global Deterioration Scale*), que se complementa con la FAST (*Functional Assessment Staging*), ambas según Reisberg y diseñadas especialmente para pacientes con enfermedad de Alzheimer (**Tabla 1**).

La GDS realiza una descripción en siete fases (GDS1-GDS7), que se extienden de la normalidad a las fases más graves de la enfermedad de Alzheimer.

En el estadio 1 no existe deterioro cognitivo, en el 2 hay queja subjetiva de pérdida de memoria y el estadio 3 se corresponde con lo que se conoce como deterioro cognitivo leve, caracterizado por pequeños olvidos, tales como el lugar en el que se han dejado objetos familiares o nombres que les eran muy conocidos anteriormente, y en ocasiones los compañeros de trabajo son conscientes de su bajo rendimiento laboral.

Más adelante se pasa por una fase de deterioro cognitivo moderado que se corresponde con demencia leve (GDS 4), en la que se empiezan a apreciar dificultades evidentes para evocar palabras y nombres, recuerdan poco de lo que han leído y de las personas nuevas. Pueden perderse al dirigirse a un lugar no habitual. Por lo que respecta al autorreconocimiento de los síntomas, la persona afectada suele negar o desconocer los síntomas de sus defectos.

En las etapas siguientes, el deterioro cognitivo evoluciona de moderado a grave. Se aprecia en el enfermo una falta de concentración, disminuye el conocimiento

de los acontecimientos actuales, la capacidad para viajar, se observa un cierto descontrol en su economía y cada vez da menos muestras de afecto a sus seres queridos. Ante los síntomas de su enfermedad, el afectado reacciona negando los signos evidentes de su deterioro como mecanismo de defensa. Los estadios 5 y 6 se corresponden con las fases moderada y moderadamente grave de la enfermedad. Los pacientes pueden presentar dificultades para recordar aspectos importantes, como direcciones o teléfonos muy próximos, desorientación en el espacio y tiempo, día de la semana y estación del año.

En el estadio 5, aunque el enfermo no requiere asistencia para la higiene ni para comer, presenta grandes dificultades para elegir la ropa adecuada.

En la fase 6 requiere asistencia para realizar muchas de las actividades cotidianas y puede presentar incontinencia.

La persona afectada por la enfermedad de Alzheimer entra en una fase grave (GDS 7) cuando empieza a olvidar el nombre de su cónyuge y depende totalmente de su cuidador, aunque es capaz de distinguir entre las personas de la familia y las que no lo son. En ciertas ocasiones puede presentar conductas delirantes, tales como acusar de impostor a su cónyuge o hablar con personas imaginarias o con el espejo o incluso desarrollar actitudes obsesivas. En la última etapa (GDS7), el enfermo va perdiendo las habilidades psicomotoras básicas, como la capacidad de andar, requiere asistencia para su alimentación y se llega a un punto en el que se pierde toda la capacidad verbal.

Tabla 1.Escala de deterioro global y *Functional Assessment Staging*

Estadio	Diagnóstico clínico	Características clínicas
1. Ausencia de déficit cognitivo	Normal (MMSE: 30)	No hay deterioro cognitivo subjetivo ni objetivo
2. Déficit cognitivo muy leve	Olvido (MMSE: 25-30)	Quejas de pérdida de memoria (ubicación de objetos, nombres de personas, citas, etc.)
3. Déficit cognitivo leve	Confusión precoz (MMSE: 20-27)	<p>Afectación en más de un área:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Desorientación espacial • Evidencia de bajo rendimiento laboral • Dificultad para recordar nombres, evidente para los familiares • Acabada la lectura tiene poca información • Olvida la ubicación de objetos de valor • El déficit de concentración es evidente para el clínico • Ansiedad leve o moderada • Se inicia la negación como mecanismo de defensa
4. Déficit cognitivo moderado	Enfermedad de Alzheimer leve (MMSE: 16-23)	<p>Déficit manifiestos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Olvido de hechos cotidianos recientes • Déficit en el recuerdo de su historia personal • Dificultad de concentración evidente en operaciones de resta • Incapacidad para planificar viajes, vida social o realizar actividades complejas • Labilidad afectiva • Mecanismos de negación dominan el cuadro • Conserva la orientación en tiempos y personas, el reconocimiento de caras y personas familiares y la capacidad de viajar a lugares desconocidos

Tabla 1.
Continuación

Estadio	Diagnóstico clínico	Características clínicas
5. Déficit cognitivo moderadamente grave	Enfermedad de Alzheimer moderada (MMSE: 10–19)	<p>Necesita asistencia en determinadas actividades básicas de la vida diaria (excepto higiene y comida)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es incapaz de recordar aspectos importantes de su vida cotidiana • Desorientación temporoespacial frecuente • Dificultad para contar en orden inverso desde 40, de 4 en 4, o desde 20 de 2 en 2 • Es capaz de retener su nombre y el de los familiares más íntimos
6. Déficit cognitivo grave	Enfermedad de Alzheimer moderadamente grave (MMSE: 0–12)	<p>Olvida el nombre de sus familiares más íntimos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Retiene algunos datos del pasado • Desorientación temporoespacial • Tiene dificultad para contar de 10 en 10 en orden directo o inverso • Puede necesitar asistencia para actividades de la vida diaria • Puede presentar incontinencia • Recuerda su nombre y diferencia los familiares de los desconocidos • Hay trastorno del ritmo diurno • Presenta cambios en la personalidad y la afectividad
7. Déficit cognitivo muy grave	Enfermedad de Alzheimer grave (MMSE: 0)	<p>Pérdida de todas las capacidades verbales (el lenguaje puede quedar reducido a gritos, gruñidos, etc.)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Incontinencia urinaria • Necesidad de asistencia en la higiene personal • Pérdida de las funciones psicomotrices • Con frecuencia se observan signos neurológicos

GDS: *Global Deterioration Scale*; MMSE: *Mini-Mental State Examination*.

De manera complementaria, el FAST se subdivide para poder evaluar mejor la demencia severa en las fases GDS6 (cinco subfases) y GDS7 (seis subfases).

Las subfases del GDS6 son una disminución en la habilidad para a) el vestido; b) el baño, c) el váter; d) la presencia de incontinencia urinaria, y e) incontinencia fecal; las subfases del GDS7 corresponden a: a) reducción del habla a 1-5 palabras por día; b) pérdida del vocabulario; c) pérdida de la marcha; d) incapacidad de estar sentado; e) incapacidad de sonreír, y f) incapacidad de mantener la cabeza erguida.

La enfermedad de Alzheimer severa, además de con un estadio 6-7 en el FAST, se ha definido en los ensayos clínicos como una alteración cognitiva inferior a 10-12 puntos en el MMSE.

Otra escala de evaluación del estadiaje de gravedad muy usada, es la Clinical Dementia Rating, propuesta por la Universidad de Washington (**Tabla 2**), ampliamente generalizada y utilizada en estudios longitudinales para evaluar la gravedad de la enfermedad de Alzheimer.

Se deriva de una entrevista semiestructurada con el paciente y un informante, y califica seis categorías conductuales y cognoscitivas: memoria, orientación, juicio y solución de problemas, actividades sociales, comportamiento en el hogar y cuidado personal.

Las puntuaciones de 0,5; 1; 2 y 3 significan demencia cuestionable, leve, moderada y grave, respectivamente.

Tabla 2. Clasificación clínica de la demencias (Clinical Dementia Rating-CDR 5)

	Individuo normal (CDR 0)	Demencia posible (CDR 0,5)	Demencia ligera (CDR 1)	Demencia moderada (CDR 2)	Demencia grave (CDR 3)
Memoria	Sin pérdida de memoria ni olvidos leves	Trastornos leves de memoria. Evocación parcial de los recuerdos; "olvidos benignos"	Pérdida moderada de la memoria, sobre todo para los recuerdos recientes, con repercusión de la vida diaria	Pérdida grave de la memoria. Sólo se conserva material fuertemente consolidado. Los recuerdos recientes se olvidan rápidamente	Pérdida grave de la memoria. Sólo se conservan recuerdos fragmentados.
Orientación	Completamente orientado	Completamente orientado, aunque con ligeras dificultades para la orientación temporal	Algunas dificultades de orientación en el tiempo; orientación con respecto al lugar del examen; puede haber desorientación geográfica con respecto a otros lugares	Normalmente desorientado en el tiempo y a menudo en el espacio	Sólo orientado en relación con las personas
Juicio, resolución de problemas	Resuelve correctamente los problemas; juicio adecuado en relación con la capacidad que disfrutaba en el pasado	Ligera alteración en la capacidad de resolución de problemas, semejanzas y diferencias	Dificultad moderada para comprender problemas complejos; juicio social normalmente conservado	Alteración grave en la comprensión de problemas, semejanzas y diferencias. La valoración social está normalmente alterada	Incapaz de razonar o resolver problemas

Tabla 2.
Continuación

	Individuo normal (CDR 0)	Demencia posible (CDR 0,5)	Demencia ligera (CDR 1)	Demencia moderada (CDR 2)	Demencia grave (CDR 3)
Actividades sociales	Nivel de autonomía mantenido en el trabajo, negocios, compras y actividades sociales	Si existe alteración, ésta es leve	No puede realizar independientemente estas actividades aunque todavía participe en algunas. Puede aparecer normal ante una observación superficial	Incapaz de autonomía fuera de su domicilio	Incapaz de autonomía fuera de su domicilio
Actividades domésticas y pasatiempos	Se mantiene bien la vida en casa, los pasatiempos y las actividades intelectuales	Estas actividades se mantienen; sólo están ligeramente disminuidas	Las actividades domésticas se hallan levemente disminuidas pero de forma evidente. Los trabajos difíciles y los pasatiempos complicados son abandonados	Preservada la capacidad para trabajos sencillos; los centros de interés son muy limitados y la actividad poco sostenida	Únicamente actividad funcional en su propia habitación
Cuidados Personales	Autonomía completa	Autonomía completa	Necesita estímulos esporádicamente	Necesita ayuda para vestirse, lavarse y mantener el aseo personal	Necesita mucha ayuda en sus cuidados personales; a menudo hay incontinencia

Otra de las escalas más utilizadas para la evaluación de las actividades de la vida diaria y alteraciones de la personalidad en pacientes con demencia es la de Blessed (*Blessed Dementia Rating Scale*).

Esta escala es de fácil administración (al menos en sus dos primeros apartados) y de una duración de entre 10 y 20min. Evalúa cambios en la ejecución de las actividades de la vida diaria, en los hábitos básicos, así como de la personalidad y la conducta. Realmente la inclusión de este último apartado se escapa del concepto de AVD. La cuantificación y el seguimiento de la puntuación en el Blessed también puede ser útil para seguir el curso de la enfermedad.

Es importante tener en consideración que diversos factores pueden cambiar el curso clínico previsible de la demencia, y entre ellos, básicamente la comorbilidad asociada y los tratamientos específicos de la demencia.

7. Conclusiones y propuesta de valoración cognitiva

Tras la revisión de todos los aspectos que componen una exploración neuropsicológica completa en la enfermedad de Alzheimer y a modo de recopilación final crearemos un guión de trabajo sin perder nunca de vista el objetivo de la exploración: identificar las consecuencias conductuales, emocionales y cognitivas de la disfunción cerebral, mediante el análisis de los déficits cognitivos, los procesos cognitivos preservados y la forma en que el sujeto se desenvuelve en la vida cotidiana.

Tengamos en cuenta y no olvidemos que la valoración neuropsicológica debe ser considerada como una prueba más de diagnóstico que orientará y ayudará al médico creando un perfil cognitivo del paciente y graduando su estado en base al conjunto de sintomatología tanto cognitiva, como conductual, así como su repercusión funcional, con el fin de ofrecer luz en el diagnóstico diferencial y/o en el diagnóstico final.

En primer lugar durante la anamnesis incidiremos en que la primera información debe ser obtenida del paciente (así valoraremos la presencia de un estado anógnóstico, el nivel de alerta, el grado de colaboración, valoraremos aspectos del lenguaje así como su velocidad de procesamiento de la información) y posteriormente entrevistaremos al cuidador principal con el fin de obtener toda la información relevante:

- ▶ Quejas principales referidas con inicio y curso de la sintomatología.
- ▶ Información socio-demográfica del paciente.

- ▶ Antecedentes familiares y personales junto con el tratamiento farmacológico actualizado.
- ▶ Alteraciones conductuales del paciente (podemos utilizar el Inventario Neuropsiquiátrico NPI).
- ▶ Alteraciones funcionales (valoraremos la dependencia actual en las AVD's o bien nos basaremos en las escalas referidas anteriormente para ello como pueden ser el Índice de Barthel para las ABVD y la Escala de Lawton y Brody para las AIVD).

Tras la completa anamnesis procederemos a realizar la valoración cognitiva dependiendo siempre del objetivo, el tiempo disponible, la sospecha diagnóstica, el nivel cultural y la edad del paciente. En base a ello optaremos por la utilización de:

- ▶ Escalas breves o de *screening*.
- ▶ Valoración cognitiva adaptada a las necesidades.
- ▶ Batería neuropsicológica.

Finalmente y tras un detenido análisis de los resultados utilizaremos una Escala de Graduación para dar un diagnóstico del estado cognitivo-conductual-funcional del paciente, sin olvidar que dicho resultado obedecerá a la globalidad de la valoración previamente realizada (inicio y curso de la sintomatología, tratamiento farmacológico, estado cognitivo, estado conductual y repercusión funcional).

Por último recordar que la valoración neuropsicológica puede ser útil en sí misma como método de estudio del patrón cognitivo del paciente y también por su contribución en:

- ▶ Contribución a la determinación de la intensidad o de la fase evolutiva del deterioro cognitivo.
- ▶ Contribución a la determinación del pronóstico cuando sea posible.
- ▶ Contribución a la planificación de una intervención médico/ terapéutica y/o rehabilitadora individualizada, de cara a optimizar la mayor independencia y calidad de vida del paciente con disfunción cerebral.
- ▶ Contribución a la evaluación de la eficacia de los tratamientos e intervenciones con fines terapéuticos (fármacos, rehabilitación, etc).
- ▶ Contribución a la evaluación de cambios evolutivos en el estado cognitivo de un sujeto debidos a la propia enfermedad o trastorno.

8. Bibliografía

1. 7-Minute Screen, Solomon PR, Pendelbury WW. Recognition of Alzheimer's disease: the 7 Minute Screen. *Fam Med* 1998;30:265-71.
2. Agüera Ortiz LF. Demencia, una aproximación práctica, 1ª edición. Masson, S.A. 1998.
3. American Academy of Neurology (2001). Assessment: Neuropsychological testing of adults. Considerations for neurologist. *Achieves of clinical neuropsychology*, 16, 255-269. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th edition. Washington DC, 1994.
4. American Psychiatric Association (2014). DSM-5. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Editorial Médica Panamericana. ISBN 9788498358100.
5. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias, second edition. *The American Journal of Psychiatry* 2007 (December 2007 supplement).
6. Reisberg B, Ferris SH, De León MJ, Crok T. Demencia avanzada de la enfermedad de Alzheimer y memantina. *Rev Neurol*, 40 (2005), pp. 173-179.
7. Reisberg B. The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry*, 139 (1982), pp. 1136-1139.
8. Bermejo PF, Rivera N J, Trincado SR, Olazarán RJ, Morales G J M. Aspectos sociales y familiares del paciente con demencia. Madrid: Díaz de Santos; 1998.
9. Berrios GE. Síntomas psicóticos de la demencia: aspectos históricos y clínicos. En: Guimón J, Mezzich JE, Berrios GE, editores. *Diagnóstico en Psiquiatría*. Barcelona: Salvat; 1988. p. 155-60.
10. Clock Drawing Test, Goodglas H, Kaplan E. Supplementary language test. En: *The assessment of aphasia as related disorders*. Philadelphia: Lea and Febiger, 19721.
11. Cummings JL et al. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994;44:2308-14.
12. Dastoor D, and Mohr E. Neuropsychological assessment. In *Clinical diagnosis and management of Alzheimer's disease*. S.Gauthier. Martin Dunitz Ltd, London 1996.
13. Wechsler D, Rosas R, Pizarro M, Tenorio M. (2013). WAIS-IV: Manual de administración y corrección. NCS Pearson. p. 221. ISBN 9789561413641.
14. Doody RS, et al. Practice parameter: Management of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001;56:1154-1166.
15. Evans D, Funkestein H, Albert M y cols. (1989) Prevalence of Alzheimer's Disease in a community population of older persons. *JAMA*, 262: páginas 2551-2556.
16. Eastwood R, Reisberg B. Mood and behaviour. En: Gauthier S, editor. *Clinical diagnosis and management of Alzheimer's disease*. London: Martin Dunitz; 1996. p. 175-89.
17. Formiga F et al. *Rev esp Gerontol*. 2009; 44(S2):2-8 R. Alberca.
18. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. «Mini-mental state» A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, 1975; 12: 189-198.

19. Hamilton M (1960) A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 23: 56-62 doi:10.1136/jnnp.23.1.56
20. Hamilton M. Diagnosis and rating of anxiety. *British Journal of Psychiatry*, 1969. Special Publication No 3.: pp. 76-79.v
21. Heilman MD, Valenstein MD. *Clinical neuropsychology*. Oxford University Press, 2003.
22. Hodges JR (1996). *Valoración Cognitiva*. Prous Science. Barcelona-Philadelphia.
23. Hughes CP, Berg L, Danzinger WL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry* 1988;140:566-72.
24. Morris JC. Functional Assessment Staging (FAST). *Psychopharmacol Bull*, 24 (1988), pp. 653-659.
25. Berg L. The Clinical Dementia Rating (CDR): Current version and scoring rules. *Neurology*, 43 (1993), pp. 2412-2414
26. Lezak M, Howieson DB, Loring DW. *Neuropsychological assessment*. Oxford University Press, 2004.
27. Llinás Reglá J. Valoración neuropsicológica de la demencia. En: López-Pousa S, Vilalta Franch J, Llinás Reglá J, editores. *Manual de demencias*. Barcelona: Prous; 1996. pp. 153-86.
28. Lopera F. Anamnesis en el estudio del paciente con demencia. *REV NEUROL* 2001; 32(12):11877-1191
29. López-Pousa S, Vilalta Franch J, Llinàs Reglà J (eds.). *Manual de Demencias*, 2ª Edición. Prous Science, Barcelona 2001.
30. Marcos Bars T, Lázaro García L. Evaluación de los trastornos del comportamiento en la demencia. Pseudodemencia. En: del Ser Quijano T, Peña-Casanova J, editores. *Evaluación neuropsicológica y funcional de la demencia*. Barcelona: JR Prous; 1994. pp. 165-78.
31. Martínez de la Iglesia J, Onís Vilches MC, Dueñas Herrero R, Aguado Taberna C, Albert Colomer C, Luque Luque R. Versión española del cuestionario de Yesavage abreviado (GDS) para el cribado de depresión en mayores de 65 años. *Adaptación y validación*. *Medifam*. 2002; 12: 620-30.
32. Martínez Lage JM, Láinez Andrés JM. *El Alzheimer: teoría y práctica*. Aula médica ediciones, Madrid 2000.
33. Martínez Lage JM, Martínez-Lage Álvarez P. Concepto, criterios diagnósticos y visión general de las demencias. En: *Manual de demencias*. López-Pousa S, Vilalta J, Llinás J (eds.). Prous Science, Barcelona 1996.
34. McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 1996; 47: 1113-1124.
35. McKhann G, Drachman D, Folstein M, y col. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of the Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology*, 1984; 34: 939-944.
36. Mini Mental State Examination, Folstein et al, 1975.
37. Peña-Casanova J, Gramunt Fombuena N, Gich Fullá J. *Test Neuropsicológicos. Fundamentos para una neuropsicología clínica basada en evidencias*. Masson S.A, 2004.
38. Peña-Casanova J, Guardia J, Bertran-Serra I, Manero RM, Jarne A. Versión abreviada del Test Barcelona (I): subtest y perfiles normales. *Neurología* 1997; 12:99-111.

39. Peña-Casanova J. De la observación a la exploración sistematizada. En: Peña-Casanova J, editor. Programa integrado de exploración neuropsicológica "test Barcelona". Normalidad, semiología y patología neuropsicológicas. Barcelona: Masson; 1991. pp. 33-9.
40. Peña-Casanova J. Programa integrado de exploración neuropsicológica. Test Barcelona. Manual Barcelona. Masson, 2005.
41. Portellano JA (2005). Introducción a la neuropsicología. Madrid: MacGraw Hill.
42. Reisberg B, Borenstein J, Salob SP, Ferris SH, Franssen E, Gerogotas A. Behavioral symptoms in Alzheimer's disease: phenomenology and treatment. *J Clin Psychiatry* 1987; 48 Supl 5: 9-15.
43. Reisberg B, Ferris SH, de León MJ, Crook T. The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia. *American Journal of Psychiatry* 1982;139:1136-1139.
44. Rizzo M, Eslinger PJ. Principles and practice of behavioral neurology and neuropsychology. Saunders company. Elsevier, 2004.
45. Rose WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer Disease. *Am J Psychiatry* 1984; 141: 1356-64.
46. Roth M, Huppert FA, Mountjoy CQ, Tym E. CAMDEX: The revised Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly (1999). Cambridge.
47. Sclan SG, Reisberg B. Functional Assessment Staging (FAST) in Alzheimer's disease: Reliability, validity and ordinality. *Intern Pschogeriatr*, 1992; 4 (Suppl 1): 55-69.
48. Spreen O, Strauss E. Compendium of neuropsychological test. Administration, norms, and commentary. Oxford University Press, 1998.
49. Tariot PN, Blazina L. The psychopathology of dementia. En: Morris JC, editor. Handbook of dementing illnesses. New York: Marcel Dekker; 1994. p. 461-75.
50. Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Assessment: Neuropsychological testing of adults. *Neurology*,1996; 47: 592-599.
51. Tirapu Ustárroz J, Rios Lago M, Maestú Unturbe F. Manual de Neuropsicología. Viguera Editores S.L, 2008.
52. Versión española: Llinàs J, Vilalta J, López-Pousa S. CAMDEX: Examen Cambridge para trastornos mentales en la vejez. Barcelona: Ancor, 1988.
53. Walther Poppelreuter (1990). Disturbances of lower and higher visual capacities caused by occipital damage: with special reference to the psychopathological, pedagogical, industrial, and social implications. Clarendon Press. ISBN 978-0-19-852190-7.

Criterios diagnósticos de enfermedad de Alzheimer

José Francisco Vázquez Costa

Ana Isabel Cuevas Jiménez

Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia

1. Introducción

Los criterios clásicos para el diagnóstico clínico de demencia tipo Alzheimer (NINCDS-ARDRDA, 1984) presentaban una aceptable sensibilidad (66%-98%) pero una muy limitada especificidad (23%-75%). Esto es debido a que, al contrario de lo que se pensaba previamente, no existe una correspondencia exacta entre la presentación clínica de una demencia y la anatomía patológica. Esto es, un síndrome amnésico no siempre es debido a Enfermedad de Alzheimer (EA) y el Alzheimer no siempre se manifiesta como un síndrome amnésico. Es más, puede existir patología Alzheimer sin afectación clínica. Por otro lado, cuando se consensuaron los criterios de 1984 no se habían descrito la demencia de cuerpos de Lewy o las afasias primarias progresivas (APP) y se sabía muy poco de la importancia de la demencia vascular o la demencia frontotemporal (DFT). Tampoco se conocían las bases genéticas de las distintas demencias.

La aparición y validación de biomarcadores de LCR y neuroimagen para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer ha permitido el desarrollo de nuevos criterios diagnósticos más específicos que nos sirven para diferenciar la demencia por enfermedad de Alzheimer de otras demencias. Pero, sobre todo, ha cambiado la perspectiva que tenemos de esta enfermedad. Gracias a estos biomarcadores sabemos que la patología Alzheimer (las placas de β -amiloide y los ovillos neurofibrilares) precede en años el inicio clínico de la misma y que la demencia es la expresión clínica de la fase final de este proceso. Los nuevos criterios diagnósticos intentan recoger esta nueva visión de la enfermedad distinguiendo entre el proceso fisiopatológico Alzheimer y el síndrome clínico resultante y avanzando el diagnóstico a una fase previa a la demencia. De esta manera, se distingue entre enfermedad de Alzheimer preclínica (cuando hay biomarcadores de Alzheimer pero no afectación cognitiva), deterioro cognitivo leve (DCL) debido a enfermedad de Alzheimer (cuando hay afectación cognitiva leve y biomarcadores de

Alzheimer) y demencia debida a enfermedad de Alzheimer, siendo la demencia todavía un diagnóstico clínico.

2. Uso de biomarcadores en enfermedad de Alzheimer

Un biomarcador se define como un elemento que se puede medir de forma objetiva y que puede servir de indicador de un proceso biológico o patológico o de una respuesta a una intervención terapéutica.

Los biomarcadores nos pueden ayudar en el diagnóstico del deterioro cognitivo para aumentar el grado de certeza de la etiología subyacente, lo cual es importante con el fin de elegir un tratamiento adecuado. Además pueden ayudarnos a determinar la progresión hacia estadios más avanzados.

Existen biomarcadores de depósito de β -amiloide, entre los que se incluyen los valores de $A\beta$ -42 en líquido cefalorraquídeo y la presencia de placas de amiloide en PET. Asimismo existen biomarcadores de neurodegeneración, donde se incluye los valores de TAU total y TAU fosforilada en líquido cefalorraquídeo, la presencia de un hipometabolismo en el PET-FDG o la presencia de atrofia en resonancia magnética.

Debido a que los biomarcadores son medidas continuas y no dicotómicas, existen resultados que pueden ser ambiguos o indeterminados. Además se debe considerar que tanto los biomarcadores de LCR como los de neuroimagen varían en el curso de la enfermedad y no están adecuadamente estandarizados por lo que podemos tener resultados discordantes entre biomarcadores de LCR y de neuroimagen. Por otro lado, debido a la fisiopatología de la enfermedad, podemos tener casos de depósito amiloide sin neurodegeneración. Por todo ello, las combinaciones de biomarcadores son muy diversas y a día de hoy los datos para interpretar cada una de las posibles combinaciones, son insuficientes. Este es el motivo de que en los últimos criterios NIA-AA el diagnóstico se siga basando en criterios clínicos, considerando los biomarcadores un criterio de apoyo. Pese a ello, sí que se realizan recomendaciones de interpretación según el contexto clínico.

3. Demencia debida a enfermedad de Alzheimer (criterios NIA-AA)

3.1. Criterios centrales de demencia

Se debe diagnosticar demencia, cuando hay síntomas cognitivos o de comportamiento que:

1. Interfieren de forma significativa con el funcionamiento previo en el trabajo o actividades habituales.
2. Suponen un deterioro respecto a la situación previa.
3. No son atribuibles a un delirium o trastorno psiquiátrico.
4. Se constata una afectación cognitiva o de comportamiento por la historia (contada por el paciente y un informador fiable) y en una valoración neuropsicológica (al menos en un test breve). Se exige una exploración neuropsicológica extensa cuando la historia o la valoración neuropsicológica breve no son valorables o se consideran poco informativas.
5. La afectación cognitiva o conductual afecta al menos a dos de los siguientes dominios:
 - a. Incapacidad para adquirir o recordar información nueva.
 - b. Alteración del juicio, razonamiento o capacidad para realizar tareas complejas.
 - c. Alteraciones visuoespaciales.
 - d. Alteraciones del lenguaje.
 - e. Cambios de personalidad, conductuales o de comportamiento.
6. La diferenciación entre demencia leve y DCL la debe realizar un clínico experimentado considerando las características particulares de cada paciente cuando existe interferencia **significativa** con sus actividades habituales.

3.2. Criterios para demencia debida a EA

3.2.1. Probable demencia alzheimer: criterios clínicos

1. Cumple criterios de demencia y además:
 - a. Tiene un inicio insidioso y progresivo.
 - b. Existe un claro empeoramiento cognitivo.
 - c. La afectación cognitiva inicial y más prominente es:
 - i. Amnésica: Alteración en aprendizaje y recuerdo de información reciente junto con otro dominio cognitivo de los recogidos en los criterios genéricos de demencia.
 - ii. No amnésica: El déficit cognitivo más prominente afecta a un dominio distinto de la memoria (precisa además la afectación de al menos otro dominio cognitivo además del dominante).
2. Lenguaje: Variante logopénica.

3. Visuoespacial (incluye la agnosia y alexia): Atrofia cortical posterior.
4. Ejecutiva: Variante frontal.
 - a. No existe:
 - i. Enfermedad cerebrovascular concomitante importante (historia de ictus relacionada con el deterioro cognitivo o presencia de importante afectación vascular en neuroimagen).
 - ii. Criterios diagnósticos de demencia por cuerpos de Lewy.
 - iii. Características prominentes de otras demencias:
 - DFT variante comportamiento.
 - APP variante semántica o no fluente.
 - Otra enfermedad neurológica, no neurológica, tóxico o medicación que justifique la afectación cognitiva.

3.2.2. Probable demencia Alzheimer con nivel de certeza alto

Con deterioro documentado: Paciente que cumple criterios de EA probable en el que, en evaluaciones sucesivas, a través de la historia y valoraciones cognitivas, se documenta un deterioro cognitivo progresivo.

En portador de mutación causal de EA: Paciente que cumple criterios de EA probable y es portador de mutación en APP, PSEN1 o PSEN2.

3.2.3. Probable demencia alzheimer con evidencia fisiopatológica

Para esta categoría se consideran dos tipos de biomarcadores: los de depósito de β -amiloide en LCR (descenso de $A\beta_{42}$) o en neuroimagen (PET de amiloide positivo); y los de neurodegeneración en LCR (aumento de tau y p-tau) o en neuroimagen (descenso de consumo de glucosa en el córtex t́mporo-parietal en el PET de glucosa, atrofia desproporcionada en el ĺbulo temporal y córtex parietal medio). Los resultados pueden ser: claramente positivos, claramente negativos e indeterminados. En base a estos resultados se puede reclasificar la probable demencia en tres niveles de certeza: indeterminada, intermedia y alta.

Esta categoría se considera que proporciona mayor certeza sobre el diagnóstico clínico pero en estos criterios no se considera necesario su estudio de rutina para diagnóstico clínico por lo siguiente:

1. Los criterios cĺnicos son suficientemente precisos en la mayoría de pacientes.

2. Existe poca estandarización de los biomarcadores entre centros, acceso limitado a los mismos en algunos centros y la evidencia disponible sobre su utilidad para mejorar el diagnóstico es todavía limitada.

Sí se recomienda su uso para estudios de investigación, ensayos clínicos y, en contexto clínico cuando se considere apropiado por el neurólogo.

3.3. Posible demencia Alzheimer

3.3.1. Curso atípico

Cumple los criterios de probable pero, o ha tenido un inicio brusco o no hay una clara progresión por la historia.

3.3.2. Etiología mixta

Cumple los criterios de probable pero existe evidencia de:

1. Enfermedad cerebrovascular concomitante (como se ha definido previamente).
2. Características de demencia por cuerpos de Lewy.
3. Otra comorbilidad neurológica, no neurológica o fármaco que pudiera tener efecto sustancial en la cognición.

3.3.3. Posible demencia Alzheimer con evidencia fisiopatológica

Pacientes que cumplen criterios clínicos de demencia distintas a la EA (cuerpos de Lewy, DFT...) pero los dos biomarcadores (de amiloide y degeneración) son positivos o en la autopsia cumple criterios patológicos de EA. Esta categoría no excluye la posibilidad de un segundo diagnóstico clínicopatológico concomitante.

4. Enfermedad de Alzheimer confirmada fisiopatológicamente

Cuando además de criterios clínicos de EA se demuestra la presencia de patología Alzheimer.

4.1. Demencia probablemente no debida a enfermedad de Alzheimer

1. No cumple criterios clínicos de EA.

2. Cumple criterios de EA probable o posible pero:
 - a. Hay evidencia de diagnóstico alternativo que se superpone clínicamente con EA (demencia por VIH, enfermedad de Huntington).
3. Cumple criterios de EA posible pero los biomarcadores son negativos.

4.2. Deterioro cognitivo leve (DCL)

Los criterios NIA-AA recogen el concepto de deterioro cognitivo leve (DCL), cuadro con unas características clínicas centrales, que son:

1. Cambios cognitivos respecto al nivel previo de la persona.
2. Deterioro en uno o más dominios cognitivos (el síntoma más común y el más típico de los pacientes que progresan a demencia es la afectación de memoria episódica).
3. Preservación de las actividades de la vida diaria, mantienen buena funcionalidad e independencia en el día a día, aunque pueden tener problemas en aquellas tareas más complejas que antes realizaban sin problemas como pagar facturas, preparar una comida etc.
4. No demencia.

Es necesario identificar de forma objetiva los déficits cognitivos, mediante el uso de tests específicos. Típicamente, la memoria episódica es lo más afectado, y existen tests que son usados para determinar el grado de afectación. Muchos de estos tests se basan en una lista de palabras que el paciente debe recordar, acompañándose después de claves semánticas (el déficit hipocampal típico no mejora o no se normaliza con claves).

Otros dominios pueden estar también afectados, de ahí la necesidad de examinar y valorar específicamente, además de la memoria episódica, la atención, la función ejecutiva, el lenguaje, la función visuoespacial etc.

El deterioro puede ser determinado por el paciente, o preferiblemente corroborado por un informador, o por la historia clínica.

Una vez se ha determinado la presencia de DCL, se debe de intentar determinar la etiología del mismo. Es necesario descartar enfermedades sistémicas o del sistema nervioso central que puedan contribuir al declive cognitivo (vasculares, traumáticas, fármacos...). El objetivo principal de la evaluación es aumentar el grado de certeza respecto a si el paciente padece una enfermedad neurodege-

nerativa, y particularmente, una enfermedad de Alzheimer. Hay que realizar una anamnesis y una exploración física detalladas haciendo hincapié en la presencia de factores de riesgo vascular, trastornos de conducta, trastornos del lenguaje de aparición temprana, signos o síntomas de parkinsonismo, trastornos del sueño (importante evaluar la presencia de alteración del sueño REM). En todo paciente con DCL se debería realizar una prueba de imagen.

En función de la presencia o no de biomarcadores, la NIA-AA habla de:

1. DCL debido a enfermedad de Alzheimer con alto grado de certeza: si cumple los criterios centrales y además presenta un biomarcador positivo de depósito de amiloide y un biomarcador positivo de daño neuronal.
2. DCL debido a enfermedad de Alzheimer con grado intermedio de certeza: cumple los criterios centrales pero sólo tiene un biomarcador positivo (bien de amiloidosis o de neurodegeneración).
3. DCL probablemente no debido a EA: si cumple criterios centrales pero no tiene ningún biomarcador positivo.

5. Enfermedad de Alzheimer preclínica

Actualmente existe evidencia suficiente para afirmar que el proceso fisiopatológico de la enfermedad de Alzheimer comienza años, incluso décadas, antes de presentar clínica cognitiva. Los avances en neuroimagen y biomarcadores nos brindan la posibilidad de detectar patología Alzheimer in vivo. Sin embargo, hay que tener siempre en cuenta que existen individuos con biomarcadores positivos que, tras un período de seguimiento, nunca han presentado síntomas cognitivos, por lo que se postula que el depósito de amiloide es necesario pero no suficiente para producir EA. Se desconoce si hubieran aparecido síntomas si esos individuos hubieran vivido más años, o si hay “factores protectores” que hacen que la clínica cognitiva se retrase como la reserva cognitiva, factores genéticos, ambientales etc.

Sperling *et al.* recogen el siguiente esquema de estadios preclínicos de enfermedad de Alzheimer: (NIA-AA).

Estadio 1: Amiloidosis asintomática. Los pacientes presentan un biomarcador de amiloidosis positivo sin evidencia de neurodegeneración, ni de déficits cognitivos sutiles.

Estadio 2: Amiloidosis +evidencia de disfunción sináptica o neurodegeneración.

Estadio 3: Amiloidosis+ neurodegeneración + deterioro cognitivo sutil.

6. Criterios IWG2

El *International Working Group* (IWG), liderado por Dubois, publicó unos criterios diagnósticos de EA (IWG-2) en 2014. Estos criterios no son de aplicación para otros tipos de demencia, e intentan simplificar el diagnóstico al máximo. Se requiere un fenotipo clínico característico (típico o atípico) y se exige la presencia de biomarcadores para lograr un diagnóstico. Para este grupo no existe como tal el término “deterioro cognitivo leve” refiriéndose a la EA, si no que se debería utilizar sólo en el caso de que este deterioro no fuera causado por EA. Para ellos la EA es una entidad que bien se tiene (aunque sea asintomática o incipiente) o no se tiene. Tiene por tanto unos estadios presintomáticos, que comprenden desde los primeros cambios a nivel fisiopatológico a los primeros indicios de afectación cognitiva. Cuando aparece clínica cognitiva se puede hablar de enfermedad de Alzheimer prodrómica, en la que existen cambios cognitivos demostrables y biomarcadores positivos, pero los déficits cognitivos todavía no tienen la suficiencia importancia como para afectar a nivel funcional (en cuyo caso hablaríamos de demencia). Se recogen a continuación los criterios de EA típica, atípica, criterios de exclusión y criterios de EA preclínica del IWG.

6.1. Criterios IWG-2 para enfermedad de Alzheimer típica (A+B en cualquier estadio)

A. Fenotipo clínico clásico

Presencia de déficit de memoria episódica (exclusivamente o asociada con otros déficits cognitivos o conductuales), en la que exista:

1. Cambio gradual y progresivo en la memoria episódica, reportado bien por el paciente o por un familiar fiable y con una duración mayor de 6 meses.
2. Evidencia objetiva de un síndrome amnésico hipocampal, basándose en tests establecidos.

B. Evidencia in-vivo de patología Alzheimer (uno de los siguientes)

1. A β 42 disminuida y T-Tau o P-Tau elevadas en LCR.
2. Captación de trazador en PET amiloide.
3. Mutación autosómica dominante conocida (PSEN1, PSEN2, APP).

6.2. Criterios IWG2 para enfermedad de alzheimer atípica (A +B)

A. Fenotipo específico (uno de los siguientes)

1. Variante posterior de AD.

- a. Variante occipital definida por déficit visuoespacial temprano, predominante y progresivo (dificultades para reconocimiento visual, caras, objetos etc).
 - b. Variante biparietal con un cuadro temprano, predominante y progresivo tal como síndrome de Balint, Gerstmann, apraxia de extremidades, negligencia.
2. Variante logopéica de EA, con un déficit temprano, predominante y progresivo de dificultad para encontrar una palabra, dificultad para la repetición de frases.
3. Variante frontal, con déficit temprano, predominante y progresivo de cambios conductuales incluyendo desinhibición, apatía o fallos predominantemente disejecutivos en tests cognitivos.
4. Síndrome de Down con enfermedad de Alzheimer, definido por la concurrencia de demencia acompañada de cambios conductuales y disfunción ejecutiva en pacientes con síndrome de Down.

B. Evidencia in-vivo de patología Alzheimer (uno de los siguientes)

1. A β 42 disminuida y T-Tau o P-Tau elevadas en LCR.
2. Captación de trazador en PET amiloide.
3. Mutación autosómica dominante conocida (PSEN1, PSEN2, APP).

6.3. Criterios exclusión enfermedad de alzheimer típica o atípica según IWG-2

Historia Clínica

1. Inicio súbito.
2. Presencia de: alteraciones de la marcha, crisis epilépticas, trastorno conductual precoz.

Exploración

1. Signos focales en la exploración.
2. Signos extrapiramidales que aparecen de forma temprana.
3. Alucinaciones que aparecen de forma temprana.
4. Fluctuaciones cognitivas.

Otras condiciones médicas:

1. Depresión mayor.

2. Enfermedad cerebrovascular.
3. Causas t3xicas, inflamatorias, metab3licas.
4. Cambios en resonancia consistentes con alteraciones infecciosas o vasculares.

6.4. Criterios IWG-2 para los estadios precl3nicos de EA

Criterios IWG-2 para pacientes asintomáticos en riesgo de EA (A+B)

- A.** Ausencia de fenotipo cl3nico espec3fico (los dos):
 - Ausencia de s3ndrome amnésico hipocampal.
 - Ausencia de cualquier fenotipo at3pico EA.
- B.** Evidencia In-vivo de patolog3a Alzheimer:
 - A β 24 disminuida y T-Tau o P-Tau elevadas en LCR.
 - Captaci3n de trazador en PET amiloide.

Criterios IWG-2 para enfermedad de Alzheimer presintomática (A+B)

- A.** Ausencia de fenotipo cl3nico espec3fico (los dos):
 - Ausencia de s3ndrome amnésico hipocampal.
 - Ausencia de cualquier fenotipo at3pico EA.
- B.** Mutaci3n autos3mica dominante en PSEN1, PSEN2, APP u otros genes, incluido s3ndrome de Down.

7. Limitaciones de los criterios

La principal cr3tica que se le ha hecho a los criterios NIA-AA es que abordan el diagn3stico sindr3mico para despu3s realizar el diagn3stico fisiopatol3gico. De esta forma, crean unos estadios de enfermedad (DCL, demencia) que son algo artificiales o al menos, poco relevantes para el diagn3stico final etiol3gico. De hecho, la mayor3a de pacientes diagnosticados de demencia leve con los criterios anteriores, cumplir3an con los criterios actuales, criterios de DCL debido a EA.

Por el contrario, los criterios del IWG, abordan el diagn3stico de la enfermedad como algo m3s lineal. Por tanto, diferencian entre biomarcadores fisiopatol3gicos ($A\beta$ y tau o P-tau; PET amiloide), que son inequ3vocamente diagn3sticos de la enfermedad en su fase sintomática y biomarcadores de progresi3n (RM y FDG-PET), que sirven para "estadiar" la enfermedad o predecir su progresi3n, pero

no para realizar el diagnóstico etiológico. A destacar que un descenso aislado de β -amiloide en LCR no se considera diagnóstico de EA porque su aparición temporal todavía está insuficientemente definida. Estos criterios simplifican significativamente el proceso diagnóstico y se ajustan quizás mejor a la realidad de la enfermedad y son más útiles para la investigación; si bien, por otro lado, dejan sin diagnóstico a aquellos pacientes que, con clínica característica, no presentan biomarcadores de EA. Para estos pacientes, proponen mantenerlos con el diagnóstico de DCL a la espera de que “conviertan” a EA, aunque es evidente que algunos de esos pacientes cumplirán criterios de demencia según la NIA-AA.

La principal limitación de los criterios del IWG es que en este momento sólo se recomiendan para un contexto de investigación y en la práctica clínica únicamente se recomienda en centros altamente especializados. Los criterios NIA-AA en cambio, permiten el diagnóstico clínico independientemente de los biomarcadores, siendo pues aplicables a la práctica clínica diaria.

Por otro lado, hay que considerar que el patrón clínico y de biomarcadores puede cambiar en los pacientes muy mayores (>85 años).

8. Bibliografía

1. Jack CR Jr, Albert MS, Knopman DS, McKhann GM, Sperling RA, Carrillo MC, et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011; 7(3):257-62.
2. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute of Aging and the Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement*. 2011; 7(3):263-9.
3. Marilyn S. Albert 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 Dementia* (2011), 7(3):270-279.
4. Reisa A. Sperling et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging - Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer Dement* (2011), 7(3):280-292.
5. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, et al. Towards defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging- Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011; 7(3): 280-92.
6. Lyketsos C, Colenda C, Beck C, Blank K, Doraiswamy M, Kalunian D, et al. Position statement of the American Association for Geriatric Psychiatry

- regarding principles of care for patients with dementia resulting from Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006; 14(7):561-72.
7. Petersen RC. Mild cognitive impairment. *J Int Med*. 2004; 256(3):183-94.
 8. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, DeKosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 2007; 6(8):734-46.
 9. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, et al. Advancing Research Diagnostic Criteria for Alzheimer's disease: the IWG2 criteria. *Lancet Neurol* 2014; 13(6): 614-29.

Exploraciones complementarias

MD. Martínez Lozano

Unidad de memoria y demencias. Hospital La Magdalena

C. Peiró Vilaplana

Servicio de neurología. Hospital La Fe

1. Introducción

Desde el año 2011 se han publicado diversas actualizaciones de los criterios diagnósticos de la Enfermedad de Alzheimer (EA) que son los del *National Institute on Aging-Alzheimer's Association* (NIA-AA 2011) y los del *International Working Group* (IWG 2007, 2014), estos últimos más enfocados a la investigación, requiriendo del uso de biomarcadores para establecer el diagnóstico.

Los criterios de NIA-AA del 2011 diferencian tres fases dentro de la EA: preclínica (asintomática, criterios de investigación), deterioro cognitivo ligero debido a EA y demencia debida a EA. En estos criterios, también se incluyen las formas de presentación atípica, así como las formas mixtas (con demencia por cuerpos de Lewy, enfermedad cerebrovascular y otras) y se incorpora el uso de los biomarcadores para aportar mayor especificidad al diagnóstico (evidencia del proceso fisiopatológico de EA). Los criterios NIA-AA 2011 actualizan los criterios vigentes hasta ahora, los NINCDS-ADRDA de 1984, añadiendo el nuevo conocimiento tanto clínico como de neuroimagen y de laboratorio.

Los criterios del IWG diferencian la fase preclínica, prodrómica y demencia de la EA. Dentro de la fase preclínica se diferencian el estado asintomático de riesgo (con evidencia de amiloidosis en el PET amiloide o con un perfil de amiloide y tau alterado en el LCR) y la EA presintomática (pacientes portadores de mutaciones de APP, PSEN-1 o PSEN-2 y los sujetos con síndrome de Down). La fase prodrómica equivaldría al deterioro cognitivo ligero debido a EA según los criterios NIA-AA. En la revisión efectuada en el año 2014 por este grupo (IWG-2) se proponen nuevos algoritmos diagnósticos para EA típica, formas atípicas y formas mixtas que incluyen fenotipos clínicos específicos y biomarcadores.

El uso de los biomarcadores, según los criterios NIA-AA, no es imprescindible para hacer el diagnóstico clínico. Además aunque es previsible que su uso se

extienda, actualmente estos únicamente se pueden realizar en algunos centros de la Comunidad Valenciana, por lo que su indicación será individualizada.

Por tanto las principales aportaciones de estos nuevos criterios son que ya no es un requisito que el paciente presente demencia para poder hacer el diagnóstico de EA (se incluyen los conceptos de fase preclínica y fase prodrómica o deterioro cognitivo ligero debido a EA) y se introduce la posibilidad de incorporar diferentes biomarcadores (genéticos, de líquido cefalorraquídeo (LCR) y de neuroimagen) como herramienta de soporte al diagnóstico clínico. El presente documento pretende ser una actualización práctica que incorpore el nuevo conocimiento adquirido en los últimos años para el uso de exploraciones complementarias en la EA.

2. Prueba de laboratorio

2.1. Analítica convencional

Ha de realizarse en todos los pacientes y tiene que incluir hemograma y bioquímica rutinarias además de función tiroidea, vitamina B₁₂ y ácido fólico. La serología luética y HIV se solicitará sólo en caso de sospecha fundamentada.

2.2. LCR

Análisis convencional: El análisis convencional de LCR (glucorraquia, proteínas, células) es mandatorio cuando se plantea el diagnóstico diferencial con procesos inflamatorios o vasculitis, así como la determinación de proteína 14-3-3 en caso de sospecha de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

Biomarcadores específicos de EA: Los niveles de amiloide β 42, proteína tau total y tau fosforilada en LCR se consideran actualmente marcadores que aumentan el grado de certeza diagnóstica. En los pacientes con EA se observa una disminución de los niveles de amiloide β 42 (evidencia de depósito de amiloide) y un aumento de los niveles de tau total y tau fosforilada (evidencia de degeneración neuronal). Debido a cuestiones metodológicas y de disponibilidad, no se puede recomendar aún su uso generalizado y por tanto son de utilidad en investigación y en ensayos clínicos, así como en el diagnóstico de determinados casos seleccionados por el neurólogo experto en demencias.

Estos biomarcadores se pueden medir mediante diferentes técnicas (ELISA (enzyme-linked immunosorbent assays), MSD (Meso Scale Discovery), Luminex,...) siendo los kits comerciales disponibles de ELISA el método más utilizado actualmente en nuestro medio. Pese a que el estudio de los biomarcadores de EA en

LCR inicialmente era usado en el contexto de la investigación, cada vez constituye una herramienta de soporte diagnóstica en la práctica clínica habitual en unidades especializadas de nuestro entorno. Además, considerando que en un futuro próximo se dispondrá de técnicas totalmente automatizadas y estandarizadas y que nuestra población tendrá un conocimiento creciente de la posibilidad de realizar esta prueba diagnóstica, aumentará la demanda y es previsible que el acceso y el número de centros que harán uso se incremente progresivamente. Por todo ello, es necesario definir cuáles son las indicaciones en nuestro medio, así como el reconocimiento dentro de las exploraciones financiadas por nuestro sistema sanitario.

En este contexto este documento pretende ser una herramienta de utilidad práctica que recoja las indicaciones del uso de biomarcadores de EA en LCR en nuestro entorno sanitario para ayudar a los clínicos. No es objetivo de esta guía analizar las diferentes variables pre-analíticas y analíticas que pueden modificar el resultado de los biomarcadores, ni establecer los puntos de corte a partir de los cuales los diferentes biomarcadores se consideran alterados. Para ampliar esta información se aconseja seguir las recomendaciones internacionales (Vanderstichele *et al.*, 2012; Mattsson *et al.*, 2013; Molinuevo *et al.*, 2014). Tampoco es objeto de esta guía la comparación de esta técnica con otras que pueden incrementar la certeza diagnóstica de la EA disponibles en nuestro entorno.

Los resultados deberían interpretarse en función de los puntos de corte para cada biomarcador propios de cada centro, considerándose compatible con patología Alzheimer cuando los 3 biomarcadores están alterados y negativo para patología Alzheimer cuando los 3 biomarcadores son normales (Molinuevo *et al.*, 2014). En caso de discrepancia en los resultados de los diferentes biomarcadores será necesario el seguimiento clínico o la realización de otras pruebas para poder establecer con más certeza el diagnóstico. A pesar de esto, unos biomarcadores de EA alterados en LCR no son equivalentes ni suficientes para realizar un diagnóstico de EA. Por ello la adecuada caracterización clínica y la exclusión de otras causas que puedan justificar la sintomatología del paciente son esenciales. El aumento del grado de certeza que proporcionan los biomarcadores de LCR sobre todo en las fases iniciales de la EA pueden proporcionar las siguientes ventajas: optimizar el manejo terapéutico, incluyendo la participación en ensayos clínicos, definir el pronóstico de manera más adecuada y proporcionar información de calidad al paciente y a su familia, a la vez que podrían permitir al paciente tomar decisiones de forma autónoma sobre su futuro en fases en las que todavía es capaz de hacerlo.

En relación con las implicaciones diagnósticas del resultado, se recomienda que la solicitud así como la interpretación de los resultados la haga un experto en trastornos cognitivos y de la conducta.

Las recomendaciones de estas guías hacen referencia al uso clínico de los biomarcadores de EA en LCR y no al uso en el contexto de investigación.

Evidencia y recomendaciones específicas:

Recomendación 1: Evaluación previa.

Antes de realizar una PL para la determinación de biomarcadores de EA en LCR, sería necesario hacer:

- ▶ Evaluación clínica.
- ▶ Estudios analíticos para descartar causas tratables.
- ▶ Evaluación neuropsicológica para valorar los diferentes dominios cognitivos.
- ▶ Estudio de neuroimagen (TC o RM cerebral).

Habría que descartar causas que contraindiquen la realización de la punción lumbar. Asimismo cabría explicar los riesgos y beneficios de la PL al paciente y/o familiar y obtener el consentimiento informado.

Recomendación 2: Determinación de biomarcadores de EA en el LCR.

- ▶ Demencia de inicio precoz:

Los biomarcadores de LCR pueden tener utilidad en la evaluación de sujetos con deterioro cognitivo/demencia de inicio precoz (inicio de los síntomas antes de los 65 años). En estos casos, en general, el diagnóstico tiene unas implicaciones personales, familiares, legales, laborales y sociales mayores que en casos de inicio tardío (inicio igual o después de los 65 años). Los biomarcadores de LCR pueden ser útiles para aumentar el grado de certeza de EA o bien para excluirla en aquellos casos en que persiste la duda a pesar de realizar otras pruebas complementarias.

- ▶ Deterioro Cognitivo Ligero (DCL):

Los biomarcadores de EA en LCR pueden ser útiles en la evaluación de pacientes con DCL, aunque ha de restringirse a un subgrupo de ellos, teniendo en cuenta la frecuencia de esta entidad clínica. La presencia de DCL amnésico, con afectación de memoria episódica definida con tests adecuados, constituye a menudo la fase prodrómica de la EA. En este grupo de pacientes, se pueden solicitar diferen-

tes exploraciones para incrementar el grado de certeza de EA. Entre estas, se pueden considerar la RM cerebral para demostrar atrofia hipocampal, la PET de fluorodesoxiglucosa para detección de hipometabolismo temporoparietal, la PET de amiloide para objetivar la presencia de amiloidosis cerebral o el estudio de biomarcadores de EA en LCR. La decisión de qué exploración complementaria puede ser de más utilidad en cada caso individual será decisión del experto en trastornos cognitivos y de la conducta en función de las características clínicas del paciente y de la disponibilidad de las diferentes técnicas en cada centro. La recomendación sería restringir el uso a pacientes con DCL de <80 años en los que la evaluación previa no haya podido excluir o confirmar con suficiente certeza la EA. La realización en mayores de 80 años puede ser de menos utilidad dada la mayor proporción de individuos a partir de esta edad con patología Alzheimer sin deterioro cognitivo (Morris et al, 2010).

► Formas atípicas:

El uso de biomarcadores de MA en LCR puede aumentar el grado de certeza diagnóstica en pacientes con afasia progresiva primaria o alteración conductual significativa, que planteen el diagnóstico diferencial con la degeneración frontotemporal, y en casos de atrofia cortical posterior en los que se sospeche EA y las exploraciones complementarias no sean concluyentes. Por tanto, se recomienda el uso de biomarcadores de EA en LCR en formas atípicas que generen incertidumbre diagnóstica tras la realización de pruebas específicas para cada presentación clínica.

► EA posible:

En casos de diagnóstico de EA posible (por curso atípico o etiología mixta; McKhann *et al.*, 2011) en menores de 80 años, tras una exploración exhaustiva por experto puede estar indicada la determinación de biomarcadores de EA en LCR siempre que el resultado del estudio cambie el manejo terapéutico y el pronóstico del paciente.

Recomendación 3: Usos inapropiados.

No está recomendado el uso clínico de biomarcadores de LCR en los siguientes casos:

- Para determinar la fase de la enfermedad.
- Pacientes con quejas subjetivas de memoria o sin déficit cognitivo objetivo (excepto en el seno de proyectos de investigación).
- Individuos sin síntomas (generalmente con historia familiar de EA, portadores de ApoE4 o preocupados por la EA).
- Indicaciones no médicas (por ejemplo: razones laborales, legales o financieras).

Finalmente la armonización de los protocolos internacionales, los nuevos ensayos automatizados, la experiencia adquirida en la última década y la evidencia de su utilidad en el diagnóstico de EA, justifican plenamente el reconocimiento de esta prueba entre las exploraciones financiadas por el sistema sanitario.

2.3. Estudio genético

La mayoría de los casos con herencia autosómica dominante de inicio precoz están relacionados con mutaciones en los genes de la proteína precursora de amiloide (APP), presenilina 1 (PSEN1) y presenilina 2 (PSEN2). Se recomienda la determinación en casos de demencia de inicio precoz e historia familiar de EA de inicio precoz. El principal factor de riesgo genético en las formas esporádicas de EA es el gen de la apolipoproteína E ϵ 4, pero no se recomienda su determinación con finalidad diagnóstica.

3. EEG

No es de utilidad en el diagnóstico de EA, excepto en caso de sospecha de otras demencias como las enfermedades priónicas o una epilepsia.

4. NEUROIMAGEN (NI)

4.1. NI estructural convencional

Todos los pacientes han de tener como mínimo una prueba de neuroimagen estructural.

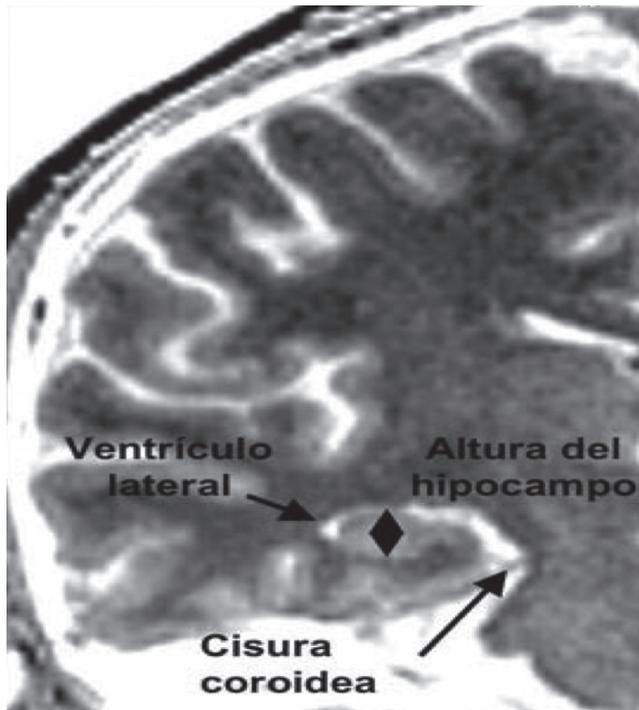
TAC y RM cerebrales sirven para descartar causas tratables de alteración cognitiva (como lesiones vasculares o hidrocefalia) y también se considera útil para objetivar datos indirectos de neurodegeneración o lesión neuronal. Los cortes coronales de RM y también los de los nuevos aparatos de TAC, son útiles para evidenciar la atrofia hipocampal y reforzar el diagnóstico clínico en fases iniciales de la EA. Existen métodos cuantitativos para valorar la atrofia hipocampal, pero no son de aplicación en la práctica clínica rutinaria. La valoración visual mediante escalas semicuantitativas también tiene una alta fiabilidad.

Cabe destacar la escala de Scheltens de valoración de la atrofia temporal medial (Scheltens, 2002). Valora tres estructuras anatómicas: cisura coroidea, hipocampo y asta temporal del ventrículo lateral. El índice de atrofia se obtiene con la suma de las puntuaciones en cada lado. Otorga un punto a cada uno de estos fenómenos. Una puntuación superior a 3 se asocia con un mayor riesgo de progresión a demencia. Cuando se produce atrofia, la cisura coroidea se expande, la altura del hipocampo disminuye y el ventrículo lateral se dilata (**Tabla 1**), (**Fig. 1**).

Tabla 1.

Escala Scheltens de valoración de atrofia temporo-medial

Puntuación	Anchura de la cisura coroidea	Anchura del ventrículo lateral	Altura del hipocampo
0	Normal	Normal	Normal
1	↑	Normal	Normal
2	↑↑	↑	↓
3	↑↑↑	↑↑	↓↓
4	↑↑↑	↑↑↑	↓↓↓

**Figura 1.** Estructuras del lóbulo temporal medial definidas en la escala de Scheltens.

4.2. NI funcional

SPECT cerebral de perfusión y PET cerebral con fluorodeoxiglucosa pueden detectar alteraciones funcionales en áreas temporoparietales bilaterales características de la EA, que pueden ser asimétricas sobre todo en fases iniciales. La SPECT muestra hipoperfusión en áreas temporoparietales y la PET de fluorodeoxiglucosa, de mayor precisión anatómica, puede mostrar hipometabolismo temporoparietal bilateral. Los hallazgos de neuroimagen funcional, al igual que los datos aportados por la neuroimagen estructural se consideran una prueba de neurodegeneración (**Fig. 2**).

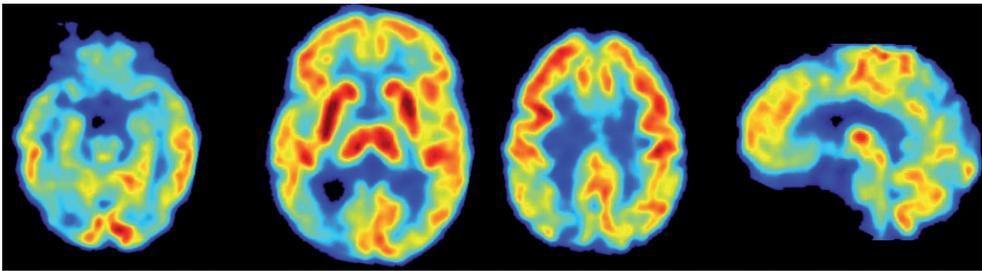


Figura 2. Hipometabolismo temporo-parietal característico de la enfermedad de Alzheimer.

4.3. PET amiloide

Actualmente, en la Comunidad Valenciana, tenemos la posibilidad de realizar estudios de PET con marcadores de amiloide. La positividad de esta prueba no es sinónimo de EA, únicamente indica que existe un depósito de esta proteína y su significación tiene que valorarse en el contexto clínico por un clínico experto. Sin embargo, la negatividad de la prueba es un argumento sólido de que la alteración cognitiva no es por EA.

En los últimos años se han desarrollado diversos trazadores de PET para la detección de la patología amiloide a nivel cerebral. Los trazadores aprobados en nuestro país por el Ministerio de Sanidad son Amyvid™ Florbetapir, febrero 2014), Neuraceq™ Florbetaben, julio 2014) y Vizamyli™ (Flutemetamol, junio 2015). A pesar de que no hay estudios comparando los diferentes trazadores, los resultados publicados por separado muestran que aportan información similar.

La disponibilidad de estas técnicas en nuestro medio y su elevado coste, hace necesaria la elaboración de unas guías para ayudar a los clínicos. Recientemente, la

Asociación Americana de Alzheimer conjuntamente con la Sociedad Americana de Medicina Nuclear han publicado unas guías internacionales de uso apropiado de PET amiloide (Johnson et al, 2013). La Sociedad Española de Neurología y la Sociedad Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular (SEMNIM) también han publicado unas recomendaciones de uso de la PET en pacientes con enfermedades neurodegenerativas asociadas a demencia (Arbizu et al, 2015). Este documento pretende ser una herramienta general de utilidad práctica adaptada a nuestro entorno.

Aunque existen numerosos estudios que demuestran la eficacia de la PET amiloide para descartar la patología asociada a la EA, el impacto de la prueba sobre el cambio de manejo clínico y cómo esto afecta al pronóstico no está claramente establecido. Independientemente de esto, un incremento del grado de certeza en el diagnóstico de una enfermedad hoy incurable, como es la EA, puede tener ventajas como proporcionar un mejor manejo terapéutico en fases iniciales de la enfermedad, definir el pronóstico de manera más exacta y proporcionar información de calidad al paciente y a su familia, a la vez que podría permitir al paciente tomar decisiones de forma autónoma sobre su futuro en fases en las que todavía es capaz de hacerlo.

Considerando el coste de esta prueba, y las implicaciones de su resultado, se recomienda que la solicite un experto en trastornos cognitivos y de la conducta. Como se ha indicado previamente una PET amiloide positiva aislada no es suficiente para hacer el diagnóstico de EA. Por tanto la prueba únicamente detecta la presencia de depósitos de β -amiloide y es la combinación de este resultado con una sintomatología clínica concreta lo que puede incrementar el grado de certeza. Las guías internacionales definen un especialista experto en demencias como aquel médico con una formación especializada en neurología, psiquiatría o geriatría con experiencia asistencial en la evaluación y seguimiento de pacientes con trastornos cognitivos.

La PET de amiloide se realizará en centros de Medicina Nuclear y la interpretación de la misma debe hacerla un médico especialista en medicina nuclear con entrenamiento específico. La lectura se hará de manera estandarizada de acuerdo con las guías proporcionadas por la empresa proveedora del radiofármaco. En la conclusión del informe debe constar si la prueba es positiva (presencia de placas de amiloide corticales) o negativa (ausencia de placas de amiloide corticales) (**Fig. 3**).

Las recomendaciones de estas guías hacen referencia al uso clínico de la PET amiloide y no al uso en el contexto de investigación.

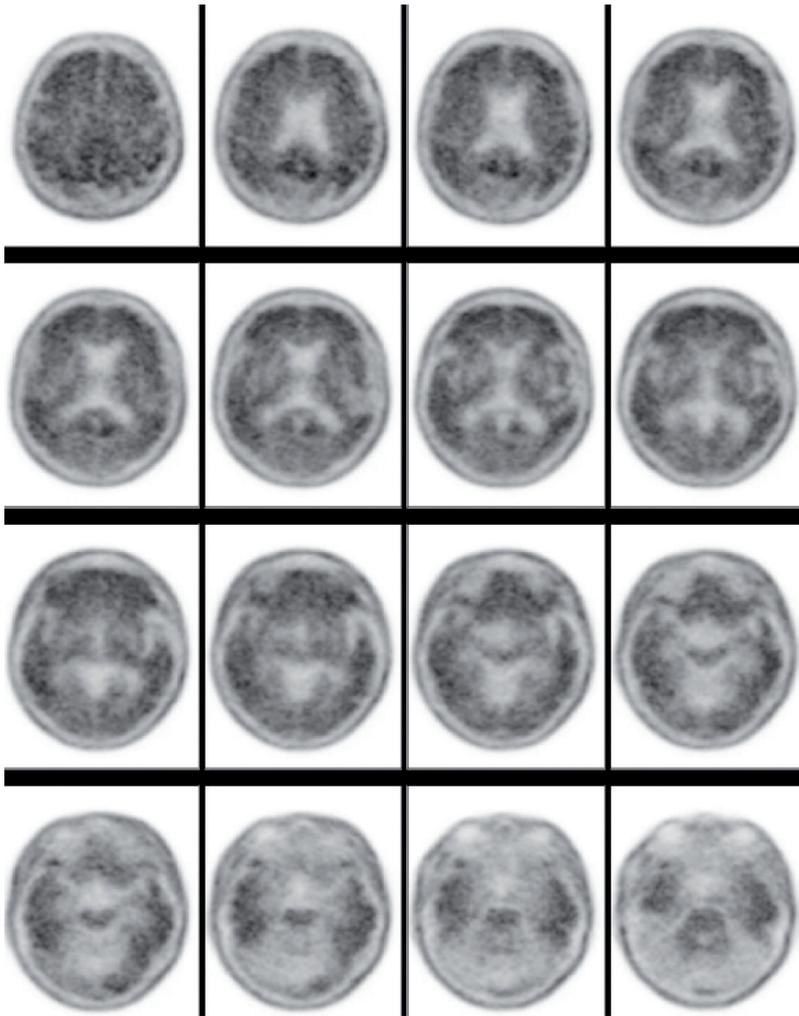


Figura 3. PET-amiloide con florbetapir positivo en paciente con enfermedad de Alzheimer.

Evidencia y recomendaciones específicas:

Las guías internacionales de uso apropiado de la PET amiloide establecen que esta tiene utilidad en un grupo reducido de pacientes con deterioro cognitivo y sospecha de EA entre otras posibilidades diagnósticas y en los que la presencia o ausencia de depósito e amiloide puede alterar el manejo clínico. Este hecho implica que los pacientes han de someterse a una evaluación completa para demostrar objetivamente el déficit cognitivo y excluir otras causas que puedan explicarlo.

Recomendación 1: Evaluación previa.

Antes de solicitar una PET amiloide habría que caracterizar adecuadamente el SDR clínico y excluir otras causas que puedan justificar la sintomatología. Por tanto sería necesario realizar como mínimo:

- ▶ Evaluación clínica.
- ▶ Estudios analíticos para descartar causas tratables.
- ▶ Evaluación neuropsicológica que valore los diferentes dominios cognitivos.
- ▶ Estudio de neuroimagen (TC o RM cerebral).

Recomendación 2: Demencia de inicio precoz.

La PET amiloide puede tener una utilidad en la evaluación de sujetos con deterioro cognitivo/demencia de inicio precoz. La PET amiloide puede ser útil para aumentar el grado de certeza de EA o bien para excluirla en aquellos casos en que persista la duda a pesar de realizar otras pruebas complementarias.

Recomendación 3: Deterioro cognitivo ligero (DCL).

La PET-amiloide puede ser útil en la evaluación de pacientes con DCL, aunque ha de restringirse a un subgrupo de ellos, teniendo en cuenta la frecuencia de esta entidad clínica.

Para definir el grupo de pacientes con DCL que se pueden beneficiar de esta técnica, cabe tener en cuenta los siguientes aspectos:

- ▶ La presencia de patología amiloide cerebral es frecuente en sujetos >75 años, y puede no estar relacionada con los síntomas.
- ▶ La presencia de DCL amnésico, con afectación de memoria episódica definida con tests adecuados, constituye con frecuencia la fase prodrómica de la EA. En este grupo de pacientes, las diferentes pruebas complementarias pueden establecer o descartar si la sintomatología del paciente es la primera manifestación de una EA subyacente. Entre estas pruebas está la RM cerebral para demostrar atrofia hipocampal, una PET de FDG para detectar un hipometabolismo temporoparietal o el estudio de biomarcadores en LCR para determinación de los niveles de A β , tau o p-tau. La PET de amiloide puede ser útil en pacientes con DCL, especialmente en casos en los que no es posible la realización de las pruebas mencionadas, éstas no son informativas, o bien coexisten otras causas de DCL (vascular...). En este último caso una PET de amiloide negativa se asocia a menor riesgo de progresión a demencia.

En conclusión, la recomendación de esta guía sería restringir el uso de la PET de amiloide a pacientes con DCL amnésico de <75 años en los que otras pruebas complementarias no hayan podido excluir o confirmar con suficiente certeza la EA.

Recomendación 4: Formas atípicas.

El uso de PET amiloide puede aumentar el grado de certeza diagnóstica en algunos pacientes con ciertas formas de afasia progresiva primaria y en casos de atrofia cortical posterior en los que hay sospecha de EA y el resto de la evaluación no es suficiente para hacer el diagnóstico.

Recomendación 5: Usos inapropiados.

No está recomendado el uso clínico de la PET amiloide en las siguientes situaciones:

- ▶ Pacientes con EA típica
- ▶ Para determinar la fase de la enfermedad.
- ▶ Pacientes con quejas subjetivas de memoria o sin déficit cognitivo objetivo (excepto en el seno de proyectos de investigación).
- ▶ Individuos sin síntomas (generalmente con historia familiar de EA o preocupados por la EA).
- ▶ Indicaciones no médicas (por ejemplo: razones laborales, legales o financieras).

5. Conclusiones

- ▶ Se realizará en todos los pacientes analítica sanguínea convencional que incluya hemograma y bioquímica rutinarias además de función tiroidea, vitamina B₁₂ y ácido fólico. La serología luética y HIV se solicitará sólo en caso de sospecha fundamentada.
- ▶ Todos los pacientes han de tener como mínimo una prueba de neuroimagen estructural.
- ▶ El estudio de biomarcadores de EA en LCR puede tener utilidad en la evaluación de sujetos con deterioro cognitivo/demencia de inicio precoz, en casos con DCL amnésico de <80 años en los que no haya sido posible excluir o

confirmar con certeza la EA, en pacientes con presentación atípica y en algunos casos de EA posible.

- ▶ La PET amiloide puede tener utilidad en la evaluación de deterioro cognitivo/demencia de inicio precoz, en casos con DCL amnésico de < 75 años en los que otras pruebas complementarias no hayan podido excluir o confirmar con certeza la EA y en algunos pacientes con presentación atípica. Antes de solicitar el PET amiloide debemos caracterizar adecuadamente el SDR clínico y excluir otras causas que puedan justificar la sintomatología.

6. Bibliografía

1. Alcolea D, Martínez-Lage P, Izagirre A, Clerigüe M, Carmona-Iragui M, Álvarez RM, Fortea J, Balasa M, Morenas-Rodríguez E, Llado A, Grau O, Blennow K, Lleó A, Molinuevo JL. Feasibility of lumbar puncture in the study of cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer's disease: a multicenter study in Spain. *J Alzheimers Dis*. 2014;39(4):719-26.
2. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. 2011;7:270-9.
3. Arbizu J, García-Ribas G, Carrió I, Garrastachu P, Martínez-Lage P, Molinuevo JL. Recommendations for the use of PET imaging biomarkers in the diagnosis of neurodegenerative conditions associated with dementia: SEMNIM and SEN consensus. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2015 Sep-Oct;34(5):303-313.
4. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, DeKosky ST, Gauthier S, Selkoe D, Bateman R, Cappa S, Crutch S, Engelborghs S, Frisoni GB, Fox NC, Galasko D, Habert MO, Jicha GA, Nordberg A, Pasquier F, Rabinovici G, Robert P, Rowe C, Salloway S, Sarazin M, Epelbaum S, de Souza LC, Vellas B, Visser PJ, Schneider L, Stern Y, Scheltens P, Cummings JL. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol*. 2014 Jun;13(6):614-29.
5. Johnson KA, Minoshima S, Bohnen NI, Donohoe KJ, Foster NL, Herscovitch P, Karlawish JH, Rowe CC, Hedrick S, Pappas V, Carrillo MC, Hartley DM; Amyloid Imaging Task Force of the Alzheimer's Association and Society for Nuclear Medicine and Molecular Imaging. Update on appropriate use criteria for amyloid PET imaging: dementia experts, mild cognitive impairment, and education. *Alzheimers Dement*. 2013 Jul;9(4):e106-9.
6. Johnson KA, Minoshima S, Bohnen NI, Donohoe KJ, Foster NL, Herscovitch P, Karlawish JH, Rowe CC, Carrillo MC, Hartley DM, Hedrick S, Pappas V, Thies WH; Alzheimer's Association; Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging; Amyloid Imaging Taskforce. Appropriate use criteria for amyloid PET: a report of the Amyloid Imaging Task Force, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the Alzheimer's Association. *Alzheimers Dement*. 2013 Jan;9(1):e-1-16.

7. Mattsson N, Andreasson U, Persson S, Carrillo MC, Collins S, Chalbot S, Cutler N, Dufour-Rainfray D, Fagan AM, Heegaard NH, Robin Hsiung GY, Hyman B, Iqbal K, Lachno DR, Lleo A, Lewczuk P, Molinuevo JL, Parchi P, Regeniter A, Rissman R, Rosenmann H, Sancesario G, Schroder J, Shaw LM, Teunissen CE, Trojanowski JQ, Vanderstichele H, Vandijck M, Verbeek MM, Zetterberg H, Blennow K, Kaser SA; Alzheimer's Association QC Program Work Group. CSF biomarker variability in the Alzheimer's Association quality control program. *Alzheimers Dement.* 2013;9(3):251-61.
8. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R, Mohs RC, Morris JC, Rossor MN, Scheltens P, Carrillo MC, Thies B, Weintraub S, Phelps CH. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7(3):263-9.
9. Monserrate AE, Ryman DC, Ma S, Xiong C, Noble JM, Ringman JM, Morris JC, Danek A, Muller-Sarnowski F, Clifford DB, McDade EM, Brooks WS, Darby DG, Masters CL, Weston PS, Farlow MR, Graff-Radford NR, Salloway SP, Fagan AM, Oliver A, Bateman RJ; for the Dominantly Inherited Alzheimer Network Factors Associated With the Onset and Persistence of Post-Lumbar Puncture Headache. *JAMA Neurol.* 2015 Jan 26.
10. Molinuevo JL, Blennow K, Dubois B, Engelborghs S, Lewczuk P, Perret-Liaudet A, Teunissen CE, Parnetti L. The clinical use of cerebrospinal fluid biomarker testing for Alzheimer's disease diagnosis: a consensus paper from the Alzheimer's Biomarkers Standardization Initiative. *Alzheimers Dement.* 2014 Nov;10(6):808-17.
11. Morris JC, Roe CM, Xiong C, Fagan AM, Goate AM, Holtzman DM, Mintun MA. APOE predicts amyloid-beta but not tau Alzheimer pathology in cognitively normal aging. *Ann Neurol.* 2010 Jan;67(1):122-31.
12. Scheltens P, Fox N, Barkhof F, De Carli C. Structural magnetic resonance imaging in the practical assessment of dementia: beyond exclusion. *Lancet Neurol.* 2002 May;1(1):13-21.
13. Vanderstichele H, Bibl M, Engelborghs S, Le Bastard N, Lewczuk P, Molinuevo JL, Parnetti L, Perret-Liaudet A, Shaw LM, Teunissen C, Wouters D, Blennow K. Standardization of preanalytical aspects of cerebrospinal fluid biomarker testing for Alzheimer's diseasediagnosis: a consensus paper from the Alzheimer's Biomarkers Standardization Initiative. *Alzheimers Dement.* 2012 Jan;8(1):65-73.

El papel de la atención primaria en la asistencia al deterioro cognitivo. Criterios de derivación a atención especializada

Silvia Roig Morata
Unidad de Neurología. Hospital de Manises

Vicente Peset Mancebo
Unidad de Neurología. Hospital de Sagunto

1. Introducción

El aumento progresivo de la esperanza de vida se encuentra directamente relacionado con el incremento de la prevalencia de enfermedades crónicas, como el deterioro cognitivo, que afecta fundamentalmente a personas de edad avanzada. En España, la prevalencia de demencia es aproximadamente del 6% en personas mayores de 65 años, lo que supone un volumen de población considerable susceptible de diagnosticar y tratar. En la forma en que se lleven a cabo estos procesos por los profesionales de la salud implicados dependerá no sólo la salud de los individuos afectados y la de sus familias o cuidadores, sino también la optimización de los recursos de nuestro sistema sociosanitario.

La detección temprana de los problemas relacionados con el funcionamiento cognitivo-conductual es fundamental. La atención primaria tiene una situación privilegiada en la escalada asistencial no sólo para emitir un diagnóstico de sospecha precoz sino en la evaluación funcional y social de estos pacientes, dada su mayor proximidad a la familia y a su entorno.

2. El papel de la atención primaria en la asistencia al deterioro cognitivo. Criterios de derivación a atención especializada

La detección de los trastornos cognitivos puede ser complicada en los momentos iniciales dado que los síntomas pueden ser poco expresivos o fluctuantes, afectando a una o varias áreas de la cognición, a la conducta o pueden ser considerados –como propios de la edad–, retrasando su identificación en las primeras fases.

Por otra parte, el personal de atención primaria se encuentra con dificultades añadidas en la asistencia a estos pacientes; la recogida de la historia detallada del problema y la exploración neurológica, incluyendo los test de cribado cognitivo, consumen un tiempo del que habitualmente no disponen, además de que requieren una formación y un entrenamiento específico para poderlos aplicar. En muchas ocasiones, las personas afectadas, sus familias y a veces, el propio personal sanitario, no conoce bien el beneficio real del diagnóstico al no existir un tratamiento curativo para la mayor parte de estos pacientes.

El médico de atención primaria ha de estar atento a los primeros síntomas o signos de sospecha que pueden ser referidos por el propio paciente u otras personas de su entorno cercano. Éstos pueden tener que ver con la función cognitiva propiamente (pérdida de memoria, problemas para expresarse verbalmente), con su repercusión en las actividades de la vida diaria o estar en relación con el comportamiento o con cambios en su personalidad.

Es fundamental realizar una anamnesis detallada en la que se recojan; antecedentes médicos relevantes, antecedentes familiares en relación al deterioro cognitivo y a los trastornos del comportamiento, la historia de abuso de tóxicos, el consumo de fármacos, así como el grado de formación intelectual alcanzado y el desarrollo profesional. Será necesario conocer el momento de inicio de los primeros problemas, cómo han ido progresando a lo largo del tiempo, si hay asociados otros síntomas o signos (por ejemplo, movimientos anormales o un síndrome constitucional) y la habilidad previa y actual en el desempeño de las actividades habituales, desde las más sencillas a las más complejas.

Sobre todo en atención primaria, los profesionales de la salud han de estar familiarizados con tests breves y eficaces de cribado cognitivo. Aunque en España la prueba más utilizada es el *Miniexamen cognoscitivo de Lobo* (MEC), es posible que existan otras (*Memory Impairment screening- MIS*, *Eurotest*, *General Practitioner Assessment of Cognition-GPCOG*) que impliquen menor tiempo de exploración, que tengan mejores propiedades psicométricas (al menos para pacientes con deterioro cognitivo leve o demencia inicial) y menor dependencia de la edad y del nivel educativo. Siempre ha de buscarse el test más adecuado, no sólo teniendo en cuenta los síntomas o el grado de escolarización, sino también los posibles déficits sensoriales que padezca el paciente y que puedan limitar la exploración. Es muy importante tener en cuenta que la elección y la aplicación de estas pruebas, requiere un entrenamiento previo para que los resultados sean fiables y pueda iniciarse un mecanismo diagnóstico correcto.

En los escalones iniciales de la asistencia al deterioro cognitivo deben excluirse de forma rápida causas tratables de esta disfunción, como por ejemplo, los trastornos tiroideos, la hipovitaminosis B₁₂ o el efecto de fármacos psicótropos o tóxicos sobre el sistema nervioso central.

Una vez establecida la sospecha de demencia/deterioro cognitivo, el paciente será remitido a un nivel de asistencia especializado con el objetivo de realizar un diagnóstico de confirmación y en la medida de lo posible, etiológico, con el fin de iniciar una pauta de cuidados farmacológicos y no farmacológicos en los que se hará partícipe a los cuidadores principales. Habitualmente el neurólogo o, en algunos casos, el geriatra, realizará las funciones en este nivel coordinándose idealmente con el profesional de atención primaria y, si se requiere por el desarrollo de síntomas conductuales o emocionales de difícil manejo, con el psiquiatra. En nuestra Comunidad Autónoma es necesario que se inicien los tratamientos específicos para la demencia y algunos para el control de los problemas psiquiátricos asociados, por facultativos especialistas en estas áreas por lo que la remisión a estos niveles asistenciales, en caso de sospecha de deterioro cognitivo, es prácticamente obligada.

En las siguientes figuras se establece un posible protocolo de actuación entre atención primaria y atención especializada, tanto para el diagnóstico (**Figura 1**) como para el seguimiento (**Figura 2**) de los pacientes con deterioro cognitivo.

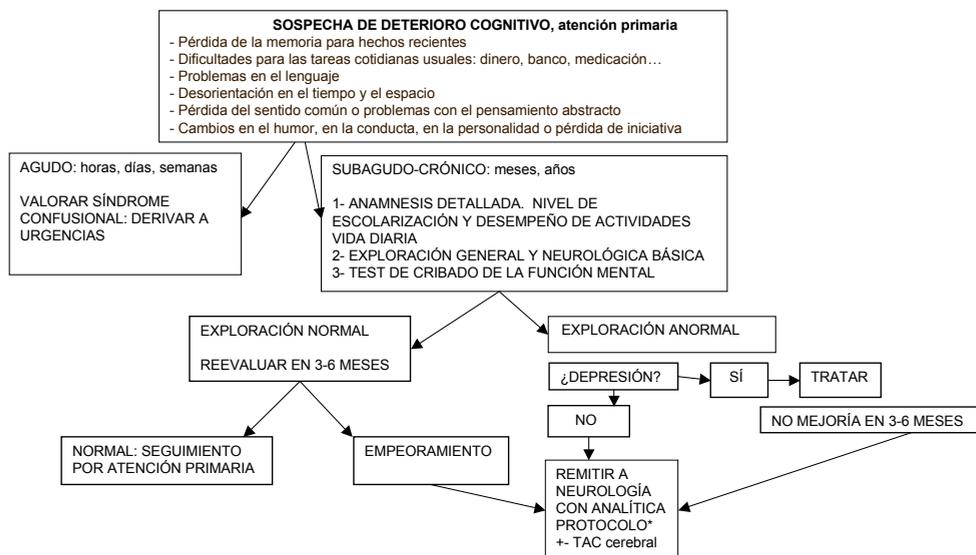


Figura 1. Protocolo actuación en deterioro cognitivo en atención primaria-especializada: diagnóstico

Cuando el profesional de atención primaria se enfrenta ante un paciente con deterioro cognitivo agudo o subagudo es posible que no se disponga de suficientes herramientas para el diagnóstico precoz o que el manejo domiciliario no sea posible con lo que será necesario derivarlo a un servicio hospitalario de urgencias.

Como se sabe, la presencia de depresión dificulta la valoración y el manejo de los individuos con disfunción cognitiva. Se recomienda iniciar el tratamiento y remitir al especialista si tras un tiempo suficiente, el paciente no ha mejorado. La coexistencia de depresión y demencia, sobre todo en las primeras fases del deterioro, es frecuente.

Merece especial atención el hecho de no encontrar alteraciones en las pruebas de cribado cognitivo aún cuando el médico de atención primaria tiene alta sospecha de encontrarse ante este diagnóstico. A pesar de la normalidad de los resultados de los tests, si el profesional, en una reevaluación a los 3-6 meses, mantiene la misma opinión, debería remitir al paciente al siguiente nivel asistencial para una evaluación más pormenorizada. Ha de recordarse que, sobre todo pacientes con un nivel de formación alto, pueden obtener resultados normales en las pruebas de cribado y que algunas de estas enfermedades se inician con alteración del comportamiento o con déficits en áreas cognitivas no mnésicas, lo que hace más difícil su identificación.

En las siguientes tablas se resumen los criterios para la remisión de pacientes desde atención primaria a especializada:

Criterios de derivación

Quejas de memoria u otro problema cognitivo, confirmado por un informador fiable.

Persistencia de los problemas al menos durante 3-6 meses.

Pruebas de cribado compatibles con deterioro cognitivo.

Criterios de no derivación

Cuadro confusional agudo o sospecha de trastorno orgánico que requiera de valoración urgente.

Detección de causas potencialmente tratables que generen disfunción cognitiva (alteraciones metabólicas, hipovitaminosis, consumo de tóxicos o fármacos).

Trastorno depresivo o conductual grave (se recomienda valoración psiquiátrica previa).

Alteraciones conductuales o cognitivas estables de inicio en la infancia.

Una vez confirmado el diagnóstico debe de realizarse un plan de cuidado del paciente y del cuidador –multinivel–, es decir, integrando los niveles asistenciales. Cuando el paciente es diagnosticado de deterioro cognitivo leve y éste se resuelve durante el seguimiento, será susceptible de una vigilancia especial puesto que se ha demostrado que la probabilidad de recaída y conversión a demencia en estos pacientes es mayor.

La comunicación debe ser fluida sobre todo en grados leves y moderados de deterioro cognitivo dado que es cuando aparecen con mayor frecuencia los síntomas psicoconductuales más graves; los que más dificultan el cuidado y más sobrecargan al cuidador. En atención primaria se deberán valorar los posibles precipitantes más habituales (dolor, infección, efectos secundarios de fármacos) e iniciar un tratamiento precoz.

En fases avanzadas de demencia, el beneficio de la asistencia especializada es posiblemente menor y la atención primaria recobra un papel primordial para el seguimiento y manejo de las necesidades de estos pacientes y sus familias. A pesar de todo, el especialista deberá prestar apoyo si se requiere, sobre todo en relación al cambio, supresión o adición de tratamiento farmacológico y a la realización de nuevas valoraciones necesarias para la solicitud de prestaciones disponibles en el sistema sanitario.

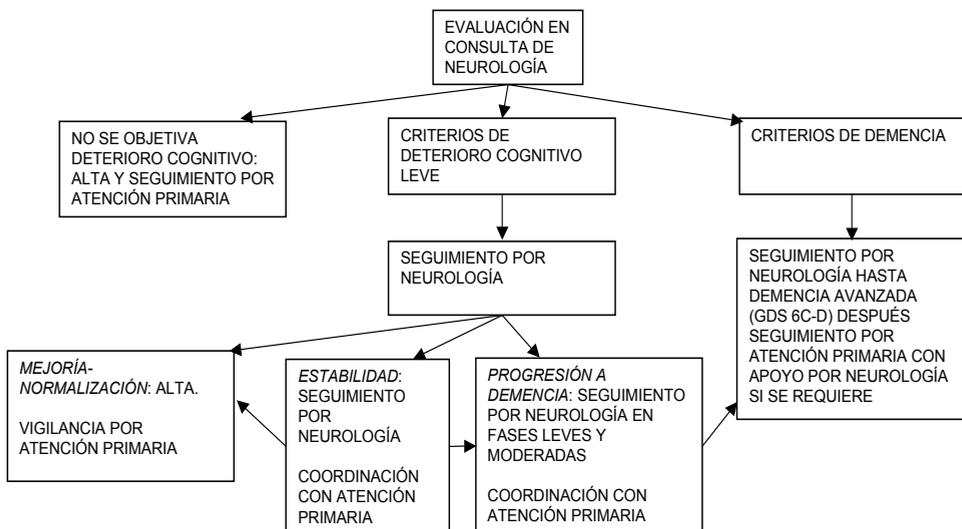


Figura 2. Protocolo actuación en deterioro cognitivo en atención primaria-especializada: seguimiento

3. Conclusión

El papel del médico de atención primaria y de otros profesionales de la salud del entorno más inmediato del individuo en la detección de casos con deterioro cognitivo es crucial en nuestro sistema sanitario.

La adecuada remisión de pacientes a otros niveles de atención más complejos y la interacción continuada entre ambos niveles, probablemente mejora las intervenciones farmacológicas y psicosociales, facilita la toma de decisiones y favorece la reducción de los costes sanitarios.

Para que esto sea posible es necesario dotar a los profesionales de tiempos adecuados para la asistencia, de las herramientas formativas necesarias y, además, establecer mecanismos de engranaje fluidos para la comunicación y la coordinación interprofesional entre los diferentes niveles asistenciales.

4. Bibliografía

1. Contador I, Fernandez-Calvo B, Ramos F et al. El cribado de la demencia en atención primaria. Revisión crítica. *Rev Neurol* 2010; 51 (11): 677-686.
2. Molinuevo JL, Peña-Casanova J. Guía oficial para la práctica clínica en demencias: conceptos, criterios y recomendaciones 2009. Prous Science SAU. Sociedad Española Neurología.
3. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Guía de Práctica Clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut de Catalunya; 2010. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AIAQS Núm. 2009/07
4. González Rodríguez VM, Arrieta Antón E, Riu Subirana S. Recomendaciones de manejo del deterioro cognitivo y la demencia en atención primaria. *SEMERGEN*. 2008;34(2) 87-90.
5. Ayuso T, Ederra MJ, Manubens JM et al. Abordaje de la demencia. Guía de actuación en la coordinación Atención Primaria- Neurología. Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea. 2007
6. Guía de atención al paciente con demencia en Atención Primaria. Junta de Castilla y León. Gerencia Regional de Salud. 2007
7. Plan de Asistencia Integral a los pacientes con enfermedad de Alzheimer y otras demencias en la Comunidad Valenciana. 2006. <http://svneurologia.org/paidem.htm>
8. Morera J, Matías-Guiu J. Gestión y asistencia en demencias. SANED, 2004



Prevención primaria en la enfermedad de Alzheimer

Begoña López Pesquera

José Miguel Santonja Llabata

Hospital Clínico Universitario de Valencia

1. Prevención primaria

1.1. ¿Qué es la prevención primaria de la enfermedad de Alzheimer?

Son todas aquellas intervenciones dirigidas a evitar la aparición de la Enfermedad de Alzheimer (EA) en personas sanas. La prevención primaria persigue una reducción de la incidencia y la prevalencia de la enfermedad, al disminuir la exposición o los efectos de los agentes causales y de los factores de riesgo y al promover los factores protectores¹.

Las medidas de prevención primaria pretenden promocionar hábitos saludables en población. Uno de los principales elementos de la prevención primaria es una correcta educación sanitaria que proporcione información sobre las distintas medidas encaminadas a mejorar además de la salud, la posibilidad de desarrollar la enfermedad de Alzheimer.

Para poder hacer prevención primaria es necesario conocer los factores de riesgo para desarrollar una enfermedad, el grado en que son modificables y tener pruebas de que la modificación de los factores de riesgo provoca una disminución en la incidencia.

La OMS publicó un documento de referencia en 2012 en el que declara la prevención del deterioro cognitivo como una prioridad de salud pública dado que en el momento de la publicación existían 36 millones de pacientes con enfermedad de Alzheimer diagnosticados en todo el mundo y se preveía que el número se doblaría en 2030 y se triplicaría en 2050².

Sin embargo hay datos que nos hacen ser más optimistas y que nos incitan a trabajar con más énfasis sobre la prevención primaria. La publicación del Framingham Heart Study en el corte de 1975-2015 mostró una reducción del 20% de la incidencia de demencia en cada década, mientras que la prevalencia de

sobrepesos y enfermedades cardiovasculares no se redujo con la misma intensidad en dicho periodo de tiempo³.

En otro estudio publicado se valoraron 7 factores de riesgo potencialmente modificables: diabetes, HTA, obesidad, tabaquismo, depresión, inactividad cognitiva o bajo nivel de educación e inactividad física. Una reducción del 10-25% de estos factores de riesgo podría prevenir potencialmente la enfermedad de Alzheimer en 1.1 a 3 millones en todo el mundo⁴.

Unos años más tarde se intentó perfeccionar la relación de estos factores con la enfermedad de Alzheimer con el concepto de riesgo atribuible en la población, llegando a la conclusión de que hasta un tercio de los casos de enfermedad de Alzheimer pueden ser atribuibles a factores de riesgo potencialmente modificable. La reducción de un 10 a 20% de estos factores de riesgo podría llegar a reducir la prevalencia de la enfermedad en 2050 de un 8-15%⁵.

1.2. ¿Qué estamos intentando prevenir?

En los últimos años, debido al avance de los conocimientos sobre la enfermedad y al cambio de los criterios diagnósticos para conseguir un diagnóstico más precoz, el concepto de la enfermedad de Alzheimer ha cambiado. Es importante diferenciar dónde comienza la enfermedad para orientar la búsqueda de cómo prevenirla.

Las preguntas que surgen al respecto son: ¿la enfermedad comienza con los cambios neuropatológicos específicos en el cerebro o con la aparición de los primeros síntomas clínicos?. ¿Es preferible centrarse en la prevención de los cambios patológicos del cerebro o en la prevención del deterioro cognitivo?. Todavía son preguntas que no se pueden responder con certeza¹.

Los síntomas clínicos son los que traducen el inicio de la disfunción de la persona en diferentes esferas. Prevenir la aparición de las alteraciones en el rendimiento laboral, social y cotidiano de los individuos es importante para los enfermos y su entorno. No siempre existe una completa correlación entre las alteraciones estructurales y sus manifestaciones clínicas ya que la aparición de síntomas depende de cada individuo y de su reserva cognitiva.

Se han estudiado múltiples factores de riesgo pero no se han demostrado asociaciones consistentes entre factores de riesgo y enfermedad de Alzheimer. Hay numerosos factores de confusión, son estudios muy heterogéneos, realizados en poblaciones muy mayores donde sin duda hay individuos sanos, sujetos con

lesiones silentes en cerebro, personas con deterioro cognitivo detectado en diferentes grados de severidad y personas con deterioro cognitivo no detectado⁴.

Los factores de riesgo más importantes relacionados con el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer son la edad, la historia familiar y la susceptibilidad genética, pero ninguno de ellos es modificable.

La mejor estrategia para la prevención debería partir de la identificación de los factores de riesgo implicados en la enfermedad de Alzheimer mediante estudios observacionales adecuadamente diseñados, seguidos de la intervención sobre dichos factores evaluada en ensayos clínicos aleatorizados.

La enfermedad de Alzheimer es una enfermedad crónica multifactorial con un largo periodo de latencia entre el inicio de la patología y los síntomas clínicos, lo que dificulta el diseño de los estudios.

Hay pocos ensayos clínicos aleatorizados realizados hasta el momento y no muestran una asociación consistente o pruebas suficientes de asociación entre factores de riesgo y el desarrollo de la enfermedad. Muchas de las conclusiones se extraen de diferentes metanálisis donde se incluyen estudios con cierta heterogeneidad que limita el valor de las conclusiones.

A pesar de las limitaciones de los estudios el *National Institute of Health State of Science* conference considera que puede haber suficiente certeza para apoyar la asociación entre diferentes factores de riesgo y la disminución o el retraso en la progresión del deterioro cognitivo a una demencia.

Por último, un meta-análisis reciente sugiere que una intervención efectiva sobre la dieta, medicación, exposición ambiental, condición psicológica, enfermedades pre-existentes y estilo de vida puede ser una opción prometedora para prevenir la enfermedad de Alzheimer aunque siguen siendo necesarios más estudios de cohorte y ensayos clínicos⁶.

2. Factores de riesgo cardiovascular

2.1. Hipertensión arterial

Hay una asociación robusta entre padecer HTA en edad media o tardía de la vida y la incidencia de cualquier demencia^{7,8,9}. Esta asociación es más débil cuando se intenta relacionar con la enfermedad de Alzheimer^{10,11} pero persiste y es importante porque se trata de un factor de riesgo modificable sobre el que debemos actuar desde edades medias de la vida.

No se dispone de datos suficientes para valorar la eficacia del tratamiento antihipertensivo y la reducción del riesgo de demencia debido a la heterogenicidad de los ensayos clínicos, el frecuente abandono de muchos pacientes por los efectos secundarios de los fármacos y al cambio de cohorte de pacientes sanos a enfermos en los que se inicia tratamiento.

Aunque los ensayos clínicos inicialmente apuntaban a una clara reducción de la incidencia de la enfermedad de Alzheimer con el tratamiento de la HTA^{12,13}. Una revisión posterior Cochrane sostiene que la disminución de las cifras de tensión arterial no se relacionan con la prevención del desarrollo de deterioro cognitivo o demencia en aquellas personas que no tienen una enfermedad cerebrovascular manifiesta asociada¹⁴.

Hasta el momento no se ha demostrado de una forma contundente la protección de los antihipertensivos sobre la enfermedad de Alzheimer, sin embargo, como no hay dudas de su efecto protector sobre la enfermedad cerebrovascular, la HTA debe ser tratada desde edades medias con la precaución de no disminuir en exceso la presión diastólica sobretodo en sujetos mayores de 75 años.

2.2. Obesidad

No se puede confirmar la asociación entre obesidad y demencia. Se ha intentado relacionar el índice de masa corporal pero se desconoce si la asociación es debida a una asociación causal o a un aspecto prodrómico de la enfermedad¹⁵.

También se ha estudiado si la obesidad central tiene repercusión sobre el posible riesgo de demencia, sin resultados claros hasta la fecha. Se necesitan más estudios con un correcto diseño para poder establecer alguna asociación entre obesidad y enfermedad de Alzheimer.

2.3. Dislipemia

De los cinco grandes estudios poblacionales que estudian la posible relación entre las cifras de colesterol total y demencia, tan sólo en uno se ha demostrado que existe una mayor incidencia de demencia en sujetos con cifras elevadas de colesterol en edades media de la vida^{11,16,17}.

Los estudios que valoran el efecto de los hipolipemiantes muestran en general un factor protector aunque con algunas diferencias. Un estudio transversal¹⁷ que compara la prevalencia de la EA en mayores de 60 años encontró una diferencia significativa de menor incidencia de EA en pacientes que recibieron lovastatina y

pravastatina y sólo débil relación con simvastatina. Otro estudio poblacional observacional¹⁸ sobre una amplia muestra de 49.480 sujetos mayores de 50 años encuentra que el riesgo de demencia fue de un 30-70% menor en sujetos tratados con estatinas comparado con los no tratados o los controles. Otro más¹⁹ demuestra una reducción de un 39% en la incidencia de enfermedad de Alzheimer en pacientes tratados con estatinas, independientemente de los factores de riesgo vascular.

Se han publicado diferentes revisiones comentando que valoran el posible efecto protector de las estatinas.^{20,21,22,23} Hasta el momento no se ha demostrado de forma consistente una protección directa de las estatinas frente a la EA, pero tanto los estudios poblacionales como el conocimiento de sus efectos sobre la fisiopatología de la enfermedad apuntan a estos fármacos como una posible terapia preventiva. Hasta que se demuestre el efecto preventivo, es recomendable su uso para el tratamiento de la hipercolesterolemia en edades medias de la vida.

2.4. Diabetes mellitus

La diabetes en edad tardía se ha asociado a un aumento del riesgo de todas las formas de demencia²⁴. Recientemente se ha demostrado que individuos con deterioro cognitivo y diabetes progresan más a demencia que aquellos individuos con deterioro cognitivo que no padecen diabetes.

Una cohorte recientemente publicada confirma la relación de la diabetes tipo 2 con la demencia en general y con la enfermedad de Alzheimer, aunque en ésta la relación es más débil al quitar los pacientes con demencia mixta²⁵.

Aunque la diabetes tipo 1 y tipo 2, comparten algunos mecanismos fisiopatogénico con la enfermedad de Alzheimer, incluso se han realizado ensayos clínicos con antidiabéticos orales en Alzheimer leve que fueron negativos, todavía no hay datos que avalen ningún tipo de intervención o de tratamiento para la diabetes de cara a prevenir la aparición de la enfermedad de Alzheimer²⁶.

3. Estilo de vida

La modificación del estilo de vida puede mejorar la función cognitiva y disminuir la incidencia de demencia.

3.1. Consumo de tabaco

Los estudios que mostraban inicialmente un efecto protector del tabaquismo en la EA²⁷, fueron contrarrestados posteriormente con nuevos estudios epidemio-

lógicos que demuestran una clara asociación entre tabaquismo, demencia vascular y EA²⁸ aunque el efecto neuroprotector de la nicotina se conoce cada vez con mayor precisión²⁹.

Los grandes estudios epidemiológicos mostraron una relación positiva entre tabaquismo y EA. El estudio de Rotterdam³⁰ muestra claramente esta relación que era más intensa en sujetos apoE (-) con un RR de 4.6. El EURODEM³¹, metanálisis de los estudios europeos confirmó el mayor riesgo que tienen los fumadores de sufrir la EA.

Los sujetos fumadores activos presentan un mayor riesgo de demencia que aquellos que nunca han fumado. Este riesgo parece que disminuye con el abandono de este hábito y termina siendo equiparable al riesgo que tienen aquellas personas que nunca han fumado³⁰. En un metanálisis reciente se encuentra evidencia grado I de la relación entre tabaquismo importante (de 55-456 paquetes/año) y la enfermedad de Alzheimer⁶.

3.2. Alcohol

Los estudios publicados muestran resultados algo dispares. El estudio Rotterdam³² muestra que los sujetos que consumían al menos 3 vasos de alcohol por día tenían menos riesgo de sufrir EA y demencia vascular que los que no consumían nada, debido a una posible reducción de factores de riesgo cardiovascular, el efecto inhibitor del etanol sobre las plaquetas, la alteración del perfil sérico de lípidos y una posible liberación de acetilcolina en el hipocampo.

Otro estudio posterior de casos y controles muestra una reducción de riesgo de demencia en sujetos que consumen de 1-6 bebidas a la semana, frente a los abstemios. Sin embargo, los sujetos que consumían más de dos bebidas al día tenían más riesgo de demencia³³.

Un metaanálisis demostró que el consumo de pequeñas cantidades de alcohol reducía la incidencia de la demencia global y de la enfermedad de Alzheimer aunque no de la demencia vascular³⁴. Por otra parte el abuso de alcohol claramente aumenta el riesgo de todos los tipos de demencia³⁵.

En edades avanzadas (mayores de 75 años) también se ha demostrado que el consumo de cantidades ligeras o moderadas disminuye la incidencia de demencia global y de la enfermedad de Alzheimer³⁶.

Sin embargo no hay ninguna razón médica para aconsejar el consumo moderado de alcohol a las personas que son abstemias con la finalidad de reducir la incidencia de demencia dados los posibles efectos nocivos sobre otros órganos como el hígado.

3.3. Actividad física

La inactividad física es un importante factor de riesgo para el deterioro cognitivo y para la enfermedad de Alzheimer⁵. Por otra parte la actividad física desde la edad media hasta la edad avanzada puede reducir el riesgo de sufrir demencia y enfermedad de Alzheimer³⁷.

Parece que individuos físicamente activos presentan una menor progresión de deterioro cognitivo. También se ha visto una mejoría en la función cognitiva a corto plazo de los sujetos sanos sedentarios que inician programas de ejercicio³⁸.

Recientemente se ha postulado que el ejercicio físico puede mejorar la memoria y la función hipocámpica. Incluso se ha planteado que puede mejorar la neuroplasticidad y reducir la patología amiloide en sujetos con enfermedad de Alzheimer preclínica³⁹.

3.4. Dieta

Durante la última década se ha prestado mucha atención a la posible relación entre dieta y función cognitiva. Hay una moderada certeza que apoya el efecto protector de la dieta mediterránea en el riesgo de desarrollar demencia⁶.

El consumo de pescado al menos una vez a la semana también ha demostrado reducir la incidencia de la enfermedad de Alzheimer⁴⁰.

Pero no hay suficientes pruebas para confirmar la relación entre micro y macronutrientes (como son las vitaminas del grupo B⁴¹, omega 3⁴², o antioxidantes⁴³), con la función cognitiva.

Algunos estudios transversales muestran resultados claros de los beneficios de una dieta saludable que no se han podido confirmar en estudios prospectivos. La modificación de la dieta tampoco ha podido demostrar su asociación en estudios clínicos aleatorizados⁴⁴.

3.5. Entrenamiento cognitivo

En una revisión de la Cochrane de más de una treintena de ensayos clínicos aleatorizados se afirma que una intervención de entrenamiento cognitivo consigue mejoría en algunas funciones cognitivas.

Sin embargo al analizar los resultados no está claro si la mejoría es atribuible específicamente a la intervención cognitiva al evaluar diferentes estrategias de intervención como entrenamiento cognitivo junto con actividad física⁴⁵.

Un metanálisis que valora la influencia de diferentes factores de riesgo modificables sobre la enfermedad de Alzheimer muestra que la actividad cognitiva reduce un 13% el riesgo de sufrir enfermedad de Alzheimer proporcionando un grado de evidencia I⁶.

4. Factores sociopsicológicos

4.1. Integración social

Algunos estudios muestran que las actividades sociales se asocian con un mejor rendimiento cognitivo y que reducen el riesgo de sufrir una disfunción cognitiva. Sin embargo la mayoría de los estudios tiene una muestra pequeña y valoran de forma combinada las actividades sociales junto con actividad física y/o estimulación cognitiva, lo que dificulta la interpretación de los resultados⁴⁵.

La participación activa en actividades de ocio ha demostrado una reducción de la incidencia global de demencia sin diferencias entre la demencia vascular y la enfermedad de Alzheimer. Este estudio prospectivo en mayores de 75 años demostró que cuantas más actividades se realizaban a la semana mayor era la reducción del riesgo de demencia⁴⁶.

El proyecto Kungsholmen valora la capacidad de tener relación social durante los tres años del estudio, con la incidencia de demencia. Los sujetos que vivían solos y no tenían familiares o amigos tenían más riesgo de demencia. Una vida social limitada aumentaba el riesgo de demencia un 60%. El aislamiento social puede acelerar la aparición del síndrome demencia cuando las alteraciones patológicas están ya presentes. Sin embargo una vida social más intensa podría proporcionar un estímulo intelectual y emocional que retrasase la aparición de deterioro cognitivo⁴⁷.

4.2. Educación

Los sujetos con más años de educación formal tienen menor riesgo de desarrollar una demencia⁴⁸. El metanálisis más reciente que analiza los diferentes grados de nivel de estudio con el riesgo de sufrir enfermedad de Alzheimer muestra que un nivel de educación bajo aumenta el riesgo de sufrir enfermedad de Alzheimer, y este riesgo es mayor en sujetos con menos de 6-8 años de estudio que con menos de 10-16 años de estudio con un grado de evidencia I, es decir,

que claramente cuantos menos años de educación más riesgo de sufrir la enfermedad de Alzheimer⁶.

4.3. Depresión

La mayoría de los estudios muestran una asociación positiva entre la depresión y la demencia. No obstante todavía está por esclarecer si la depresión es un síntoma prodrómico o un factor de riesgo independiente de demencia⁴⁹.

Un metanálisis de los estudios longitudinales muestra que la depresión aumenta el riesgo de deterioro cognitivo ligero, enfermedad de Alzheimer, demencia vascular y cualquier demencia⁵⁰.

Otro metanálisis de estudios poblacionales prospectivos encuentra también relación entre la depresión en edades tardías y la incidencia de cualquier tipo de demencia y más en concreto de demencia vascular y enfermedad de Alzheimer⁵¹.

Actualmente se desconoce el papel que juega el tratamiento de la depresión en la disfunción cognitiva.

5. Recomendaciones generales

Globamente no existen pruebas según los diferentes estudios que demuestren la eficacia de las intervenciones, por lo tanto el grado de recomendación que se puede dar no es muy fuerte. Sin embargo, aunque no se ha demostrado una asociación consistente entre los diferentes factores de riesgo, estilo de vida y la disminución de la incidencia de la enfermedad de Alzheimer, se recomienda el control de los mismos por su beneficio sobre otros aspectos de la salud y su potencial efecto sobre la prevención de demencia.

Es posible reducir la incidencia de la enfermedad de Alzheimer utilizando como medidas preventivas cambios en los hábitos de la vida diaria desde edades tempranas, por tanto se pueden recomendar las siguientes medidas que además de ser buenas para la salud general pueden reducir el riesgo de sufrir la enfermedad de Alzheimer:

- ▶ Realizar una continua y variada actividad intelectual y física desde edades tempranas hasta las más avanzadas.
- ▶ Participar con entusiasmo en actividades sociales y de ocio.

- ▶ Consumir una dieta baja en grasas saturadas, con vegetales y frutas con contenido antioxidante, sin exceso de calorías y con contenido de ácidos grasos omega-3 al menos una vez a la semana.
- ▶ Abandonar el tabaco y consumir como máximo un vaso diario de vino a partir de edades medias.
- ▶ Controlar y tratar la HTA desde edades medias, evitando la hipotensión en mayores de 75 años.
- ▶ Detectar la hipercolesterolemia y tratarla con estatinas desde edades medias.

6. Bibliografía

1. Solomon A, Mangialasche F, Richard E, Andrieu S, Bennett DA, Breteler M, Fratiglioni L, Hooshmand B, Khachaturian AS, Schneider LS, Skoog I, Kivipelto M. Advances in the prevention of Alzheimer's disease and dementia. *J Intern Med*. 2014 Mar; 275(3):229-50.
2. World Health Organization, Alzheimer's Disease International. Dementia: a public health priority [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2012 [cited 2016 Jul 31]. from:http://www.who.int/mental_health/publications/dementia_report_2012/en/
3. Satizabal CL, Beiser AS, Chouraki V, Chene G, Dufouil C, Seshadri S. Incidence of dementia over three decades in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 2016; 374:523-32.
4. Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol* 2011; 10:819-28.
5. Norton S, Matthews FE, Barnes DE, Yaffe K, Brayne C. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *Lancet Neurol* 2014; 13:788-94.
6. Xu W, Tan L, Wang HF, Jiang T, Tan MS, Tan L, Zhao QF, Li JQ, Wang J, Yu JT. Meta-analysis of modifiable risk factors for Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 Dec; 86(12):1299-306.
7. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson LA, Nilsson L et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996; 347(9009):1141-1145.
8. Freitag MH, Peila R, Masaki K, Petrovitch H, Ross GW, White LR et al. Midlife pulse pressure and incidence of dementia: the Honolulu-Asia Aging Study. *Stroke* 2006; 37(1):33-37.
9. Ronnema E, Zethelius B, Lannfelt L, Kilander L. Vascular risk factors and dementia: 40-year follow-up of a population-based cohort. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2011; 31(6): 460-466.
10. Power MC, Weuve J, Gagne JJ, McQueen MB, Viswanathan A, Blacker D. The association between blood pressure and incident Alzheimer disease: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiology* 2011; 22(5):646-659.
11. Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, et al. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. *Br Med J* 2001; 322:1451-1456.
12. Forette F, Seux M, Staessen JA. Prevention of dementia in a randomised double-blind placebo-controlled systolic

- hypertension in Europe (syst-Eur) trial. *Lancet* 1998;352:1347-1351.
13. Tzourio C, Anderson C, Chapman N, et al. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. The PROGRESS collaborative group. *Arch Intern Med* 2003;163:1069-1075.
 14. McGuinness B, Todd S, Passmore P, Bullock R. Blood pressure lowering in patients without prior cerebrovascular disease for prevention of cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD004034.
 15. Luchsinger JA, Gustafson DR. Adiposity and Alzheimer's disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009; 12(1):15-21.
 16. Solomon A, Kivipelto M, Wolozin B, Zhou J, Whitmer RA. Midlife serum cholesterol and increased risk of Alzheimer's and vascular dementia three decade later. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2009;28(1):75-80.
 17. Wolozin B, Kellman W, Russeau P, et al. Decreased prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl Coenzyme A reductase inhibitors. *Arch Neurol* 2000;57:1439-1443.
 18. Jick H, Zornberg GL, Jick SS, et al. Statins and the risk of dementia. *Lancet* 2000;356:1627-1631.
 19. Zamrini E, McGwin G, Roseman JM. Association between statin use and Alzheimer's disease. *Neuroepidemiology* 2004;23:94-98.
 20. Rockwood K, Kirkland S, Hogan DB, et al. Use of lipid-lowering agents, indication bias, and the risk of dementia in community-dwelling elderly people. *Arch Neurol* 2002;59:223-227.
 21. Kivipelto M, Laakso M, Tuomilehto J, et al. Hypertension and hipercolesterolemia as risk factors for Alzheimer's disease. Potential for pharmacological intervention. *CNS Drugs* 2002;16:435-444.
 22. Crisby M, Carlson LA, Winblad B. Statins in the prevention and treatment of Alzheimer disease. *Alz Dis Assoc Disord* 2002;16:131-136.
 23. McGuinness B, Craig D, Bullock R, Passmore P. Statins for the prevention of dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 1. Art. No.: CD003160.
 24. Ahtiluoto S, Polvikoski T, Peltonen M, Solomon A, Tuomilehto J, Winblad B et al. Diabetes, Alzheimer disease, and vascular dementia: a population-based neuropathologic study. *Neurology* 2010; 75(13):1195-1202.
 25. Cheng D, Noble J, Tang MX, Schupf N, Mayeux R, Luchsinger JA. Type 2 diabetes and late-onset Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2011;31(6):424-30.
 26. Luchsinger JA. Type 2 diabetes, related conditions, in relation and dementia: an opportunity for prevention? *J Alzheimers Dis* 2010; 20(3):723-736.
 27. Brenner DE, Kukull G, van Belle JD, et al. Relationship between cigarette smoking and Alzheimer's disease in a population based-control study. *Neurology* 1993;43:293-300.
 28. Prince M, Cullen M, Mann A. Risk factors for Alzheimer disease and dementia: a case control study based on the MRC elderly hipertensión trial. *Neurology* 1994;44:97-101.
 29. Sabbagh MN, Lucas RJ, Spark L, et al. The nicotinic acetylcholine receptor, smoking, and Alzheimer's disease. *J Alz Dis* 2002;4:317-325.
 30. Ott A, Slotter AJ, Hofman, et al. Smoking and risk of dementia and Alzheimer's disease in a population-based cohort

- study: the Rotterdam study. *Lancet* 1998;351:1840-1843.
31. Launer LJ, Anderson K, Dewey ME, et al. Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease. Results from the EURODEM pooled analyses. *Neurology* 1999;52:78-84.
 32. Ruitenberg a, van Swieten JC, Witteman JCM, et al. Alcohol consumption and risk of dementia: The Rotterdam study. *Lancet* 2002;359:281-286.
 33. Mukamal KJ, Kuller LH, Fitzpatrick AL, et al. Prospective study of alcohol consumption and risk of dementia in older adults. *JAMA*;2003;289:1405-1413.
 34. Gupta S, Warner J. Alcohol related dementia: a 21st-century silent epidemic? *Brit J Psychiatry* 2008; 193: 351-3.
 35. Peters R, Peters J, Warner J et al Alcohol, dementia and cognitive decline in the elderly: a systematic review. *Age Ageing* 2008; 37: 505-12.
 36. Weyerer S, Schaufele M, Wiese B, et al. Current alcohol consumption and its relationship to incident dementia: results from a 3-year follow-up study among primary care attenders aged 75 years and older. *Age Ageing* 2011; 40(4): 456-63.
 37. Tolppanen AM, Solomon A, Kulmala J, K areholt I, Ngandu T, Rusanen M, Laatikainen T, Soininen H, Kivipelto M. Leisure-time physical activity from mid- to late life, body mass index, and risk of dementia. *Alzheimers Dement*. 2015 Apr;11(4):434-443.
 38. Smith PJ, Blumenthal JA, Hoffman BM, et al. Aerobic exercise and neurocognitive performance: a meta-analytic review of randomized controlled trials. *Psychosomatic medicine* 2010; 72(3): 239-52.
 39. Duzel E, van Praag H, Sendtner M. Can physical exercise in old age improve memory and hippocampal function? *Brain*. 2016 Mar;139(Pt 3):662-73.
 40. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, et al. Consumption of fish and n-3 fatty acids and risk of Incident Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2003;60:940-946.
 41. Hankey GJ, Ford AH, Yi Q, et al. Effect of B vitamins and lowering homocysteine on cognitive impairment in patients with previous stroke or transient ischemic attack: a prespecified secondary analysis of a randomized, placebo-controlled trial and meta-analysis. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2013; 44(8): 2232-9.
 42. Sydenham E, Dangour AD, Lim WS. Omega 3 fatty acid for the prevention of cognitive decline and dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 6: CD005379.
 43. Mao P. Oxidative Stress and Its Clinical Applications in Dementia. *Journal of Neurodegenerative Diseases* 2013; 2013: 15.
 44. Prince M, Albanese E, Guerchet M, Prina M. Dementia and Risk reduction an analysis of protective and modifiable factors. London: Alzheimer's Disease International (ADI);2014 Oct.99p.
 45. Matthew Baumgart, Heather M. Snyder, Maria C Carrillo, Sam Fazio, Hye Kim, Harry Johns. Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: A population-based perspective. *Alzheimer's and Dementia* 2015;11: 718-726.
 46. Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. Vergheze J, Lipton RB, Katz MJ, Hall CB, Derby CA, Kuslansky G, Ambrose AF, Sliwinski M, Buschke H. *N Engl J Med*. 2003 Jun 19;348(25):2508-16.
 47. Fratiglioni L, Wang HX, Ericsson K, et al. Influence of social network on occurrence of dementia: a community-based longitudinal study. *Lancet* 2000;355:1315-1319.

48. Meng X, D'Arcy C. Education and dementia in the context of the cognitive reserve hypothesis: a systematic review with meta- analyses and qualitative analyses. *PLoS One* 2012;7:e38268.
49. Diniz BS, Butters MA, Albert SM, Dew MA, Reynolds CF 3rd. Late- life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: Systematic review and meta- analysis of community-based cohort studies. *Br J Psychiatry* 2013;202:329-35.
50. Gao Y, Huang C, Zhao K, et al. Depression as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies. *Int J Geriatr Psychiatry* 2013;28:441-9.
51. Diniz BS, Butters MA, Albert SM, et al. Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies. *Br J Psychiatry* 2013;202:329-35.

Deterioro cognitivo ligero y enfermedad de Alzheimer prodrómica

Miguel Baquero

En un último reducto del clásico nihilismo terapéutico neurológico, todos los textos actuales resaltan que no existe un tratamiento médico farmacológico establecido para el deterioro cognitivo ligero, de la Enfermedad de Alzheimer (EA) en grado prodrómico, antes de que se alcance el grado de demencia. Esto no quiere decir que no haya ningún tratamiento, en sentido amplio, incluyendo tanto terapéutica como medidas preventivas de una evolución clínica desfavorable. De las medidas recomendables para esta condición trata este texto. Trataremos por este orden unas consideraciones diagnósticas, medidas farmacológicas, estimulación cognitiva, cuidados generales y recomendaciones sobre el estilo de vida.

1. Consideraciones diagnósticas

En realidad, el primer aspecto al tratar el tratamiento del deterioro cognitivo ligero es la exigencia de un diagnóstico correcto del deterioro cognitivo ligero. Esta condición es un estado intermedio entre la normalidad y la demencia y puede ser la primera manifestación de una futura demencia¹ incluso aunque los casos reviertan esta condición a la normalidad, cosa que también puede ocurrir². Se diagnostica en aquellos casos en los que, en primer lugar, existe algún síntoma de deterioro de las capacidades cognitivas de la persona afectada, apreciado bien por la propia persona bien por algún conocido. Este déficit debe ser constatable en un examen neuropsicológico. Por tanto, se trata de personas en las que existe la impresión de pérdida de capacidad y esa pérdida de capacidad es demostrable en el examen neuropsicológico. Esto es, excluye personas en las que no se haya percibido alteración en su capacidad cognitiva y excluye personas en las que no se haya podido constatar ese deterioro. No es suficiente para el diagnóstico la mera alteración neuropsicológica si no existe un deterioro clínico percibido. Tampoco es suficiente la presencia de sintomatología sin correlato en exploración, condición ésta última que podría corresponderse con la de quejas subjetivas sobre la cognición. Y en estas personas con disfunción cognitiva sintomática adquirida demostrable se debe cumplir otro criterio: no hay alteración en la función

ordinaria de la persona con déficit cognitivo, no existe demencia³. Si la demostración de la disfunción cognitiva puede ser conflictiva, puesto que depende de herramientas neuropsicológicas con variable sensibilidad y especificidad, cuya discusión no corresponde ahora, la impresión de que hay alteración en el funcionamiento o no tiene un componente arbitrario y relacionado con el estilo de vida bastante relevante. Si existe alteración en la funcionalidad, la persona tiene una demencia, aunque sea leve. En personas con una actividad e intereses limitados o con condiciones médicas que de por sí puedan producir limitación, el hecho de que se considere que el deterioro cognitivo es relacionable o no con la limitación en la actividad existente puede tener un componente arbitrario. La práctica clásica al respecto en numerosas ocasiones ha consistido en excusar limitaciones de la vida ordinaria por cualquier razón y no etiquetar de demencia situaciones de limitación en la vida ordinaria menores, en una línea de considerar ampliamente el estado de normalidad. Es discutible que esta actitud sea la que más beneficie a las personas con deterioro cognitivo ligero, puesto que minimiza el impacto de un deterioro que no sólo ha sido sentido por el paciente y su entorno sino que además ha sido clínicamente detectable. Al respecto, se pueden considerar los casos de limitaciones motoras o sensoriales en personas con ceguera, sordera o paraplejía que pueden mostrar una actividad social no ya normal sino sobresaliente. Lo más beneficioso para cada paciente puede ser valorar como importante cualquier disfunción cognitiva, como se puede hacer con disfunciones sensoriales, motoras o de otros órganos, e intentar paliarla o remediarla. La decisión de la existencia de demencia o no tiene implicaciones legales importantes; quizá no debiera ser tan importante a la hora de investigar una causa de una disfunción cognitiva o a la hora de indicar un tratamiento. Podemos investigar la causa de los trastornos cognitivos en fase de deterioro cognitivo ligero y podemos indicar tratamientos, claro que sí, en esta fase.

2. Medidas farmacológicas

No todas las personas con deterioro cognitivo ligero tienen una situación similar. Algunas personas están más cerca clínica y neuropsicológicamente de la normalidad cognitiva, y entonces probablemente es mejor tratarlos en gran medida como personas cognitivamente normales. En el caso de la enfermedad de Alzheimer prodrómica, esta distinción tiene poca relevancia a la hora de las recomendaciones médicas. Otros están clínica y neuropsicológicamente muy cercanos a la demencia; en particular aquellos casos en los que sus características clínicas indiquen la existencia de un trastorno neurodegenerativo probablemente se beneficien del posible tratamiento del trastorno neurodegenerativo causal. Al aplicar esta visión a la enfermedad de Alzheimer nos encontramos en que hemos de ver, en un caso concreto, si estamos en una enfermedad de Alzheimer prodrómica,

condición clínica semejante al deterioro cognitivo leve debido a la enfermedad de Alzheimer de la nomenclatura NIA-AA, o estamos en una enfermedad de Alzheimer leve, en una demencia leve. En este último caso, además de temer ya la evolución a progresivos grados de demencia en los próximos años, no deberíamos tener ninguna duda de recomendar un inhibidor de la acetilcolinesterasa⁴.

En los casos con deterioro cognitivo ligero, además de la enfermedad de Alzheimer, se pueden detectar en la investigación etiológica del deterioro cognitivo ligero causas posibles de dicho deterioro. Ello incluye causas clásicas de demencia de tipo metabólico como la deficiencia de cianocobalamina o el hipotiroidismo. Evidentemente la detección de estas alteraciones implica su tratamiento correspondiente. Lo mismo ocurre ante la detección, si no se conoce antes, de alteraciones hematológicas como anemia u otras, cardiológicas como arritmias o insuficiencia cardíaca, y también de insuficiencias hepática, renal o pulmonar si son identificadas en estos pacientes con trastornos cognitivos. Causas posibles de deterioro cognitivo ligero son identificables en neuroimagen convencional, como es sobre todo la encefalopatía vascular, o por historia, como el síndrome de apnea o hipopnea del sueño o las secuelas del traumatismo craneoencefálico. La apnea del sueño puede ser detectada en algún porcentaje de personas con deterioro cognitivo ligero en los que síntomas típicos como la hipersomnia pueden no ser llamativos. En la práctica actual y sobre todo en la futura existe la posibilidad de detectar positivamente diversas causas de deterioro cognitivo y se debe establecer el tratamiento posible para todas las causas tratables y ponderarlo según el estado funcional de la persona afectada por el deterioro. En el planteamiento del tratamiento del deterioro cognitivo ligero en primer lugar se necesita un diagnóstico clínico fiable de la situación del paciente, una investigación etiológica apropiada y la certeza de que los factores que pueden influir en la cognición y en el funcionamiento de la persona con deterioro están identificados y están tratados de la mejor manera posible.

Resulta todavía clásico mencionar que no hay un tratamiento farmacológico rutinario para los pacientes con deterioro cognitivo ligero⁵⁻⁷. Por otra parte, muchos de los pacientes con deterioro cognitivo ligero son casos que resultan tener la fase prodrómica de la enfermedad de Alzheimer, y en bastantes menos ocasiones de otros tipos de entidades neurodegenerativas. En la práctica algunos pacientes con deterioro cognitivo ligero, sobre todo en fase prodrómica de enfermedad de Alzheimer, reciben inhibidores de la acetilcolinesterasa y existen evidencias indirectas de que este uso puede ser beneficioso para los pacientes. Por ejemplo, aunque los ensayos con inhibidores de la acetilcolinesterasa fallaron en retrasar el inicio de la demencia debida a la enfermedad de Alzheimer, se encontró que pueden retrasar la evolución a dicha demencia por enfermedad de

Alzheimer en casos con deterioro cognitivo ligero y depresión sin afectar estos síntomas⁸. También debe constatar que aunque esos estudios del tratamiento en deterioro cognitivo ligero no demostraron eficacia, en los estudios para demencia por enfermedad de Alzheimer todos los inhibidores de la acetilcolinesterasa mostraron más eficacia a largo plazo en pacientes que iniciaron antes la medicación y que alcanzaron dosis más altas desde el principio⁹. No son más ni menos seguros y fiables los estudios negativos para el tratamiento con inhibidores de la colinesterasa de pacientes con deterioro cognitivo ligero como lo son los que muestran que el tratamiento de los pacientes con demencia leve debida a enfermedad de Alzheimer es preferible que se inicie cuanto antes y a la mayor dosis posible puesto que ello mejora la evolución a largo plazo. Estos resultados de investigación clínica resultan inconsistentes; para aplicarlos en la práctica común sin desajustes sobre el conocimiento científico actual se debe hacer un ejercicio de ponderación del estado de deterioro cognitivo y funcional de la persona a tratar, puesto que en grado de demencia la indicación es inequívoca. Si el trastorno de memoria es grave, puede considerarse más seriamente la indicación de los inhibidores de la colinesterasa para mejorarlo. En la práctica neurológica no es rara esta opción, aunque en rigor no es una indicación científica¹⁰. Centros específicos de enfermedad de Alzheimer abiertamente proponen el tratamiento con inhibidores de la acetilcolinesterasa en los casos diagnosticados de enfermedad de Alzheimer prodrómica¹¹.

Otras posibles recomendaciones son más inconsistentes, en grado variable. Los extractos de ginkgo biloba, largamente explorados en la neurociencia, no consiguen demostrar eficacia inequívoca en ensayos clínicos¹², como también ocurre con el piracetam; los suplementos nutricionales con fosfolípidos y vitaminas están en la misma situación aunque algunos combinados particulares pueden ser favorables; los análisis suelen ser complejos puesto que los estudios y las dosis administradas no son homogéneos¹³. Estas aproximaciones al tratamiento tienen un uso más recomendable ante la ausencia de iatrogenia que por efectividad demostrada.

3. Estimulación cognitiva

En contraposición con lo que ocurre en la demencia debida a la enfermedad de Alzheimer, donde las medidas no farmacológicas no han mostrado su eficacia con un nivel de evidencia comparable metodológicamente al que han mostrado las medidas farmacológicas, en el deterioro cognitivo ligero existen mayores evidencias de que la intervención neuropsicológica cognitiva pueda tener un efecto positivo de las evidencias existentes para las medidas farmacológicas^{14,15}. Tanto es así que la práctica de identificar y controlar pacientes con deterioro cognitivo

ligero, a causa de tener un riesgo aumentado para desarrollar demencia debida a enfermedad de Alzheimer y en cierto modo también a otras condiciones que generan demencia, ha alcanzado el nivel de parámetro recomendado para la práctica por la Academia de Neurología de los Estados Unidos de América.

4. Cuidados generales

Resulta obvio, por otra parte, que corregir tanto como sea posible cualquier limitación motora o sensorial que afecte a las personas con síntomas cognitivos puede ser importante porque el impacto de estas limitaciones sensoriales (fundamentalmente auditivas y visuales) y motoras (de todo tipo) en este grupo de personas puede tener mayor impacto en cuanto a nivel de salud que en personas cognitivamente conservadas. Este tipo de alteraciones en personas con deterioro cognitivo ligero puede tener relevancia en su funcionalidad completa y afectar a su competencia en la resolución de problemas y en el desempeño de sus capacidades incluso legales y puede menoscabar gravemente la capacidad de manejo de sus propios asuntos por personas que sin estas limitaciones no cognitivas podrían tener una autonomía personal completa.

La atención general a pacientes con deterioro cognitivo ligero es muy relevante. Por definición estamos tratando personas que no están demenciadas, por lo que no necesitan de cuidadores en sus actividades ni han de ceder su capacidad de decisión en ningún aspecto de su vida; si existen deficiencias que produzcan alguna dependencia en la vida de la persona afecta debemos plantearnos que ya estamos ante una demencia, sea del tipo que sea. En este nivel cualquier atención a la salud es especialmente eficaz, como muestran estudios relativos al uso de ciertos hipotensores (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina) que muestran su beneficio en personas afectas de deterioro cognitivo de cualquier tipo¹⁶ enlenteciendo su grado de progresión en los primeros meses de su empleo.

5. Recomendaciones sobre el estilo de vida

Diversos estudios han mostrado que la dieta mediterránea, esto es, una dieta rica en verduras y grasas no saturadas, respecto a otro tipo de dieta estándar en el mundo occidental, se asocia a una disminución de desarrollar demencia en pacientes con deterioro cognitivo ligero¹⁷. No de modo tan constante, los estudios de suplementación dietética con vitaminas del grupo B, vitamina E, antioxidantes y ácidos grasos omega 3, singularmente el ácido docosahexanoico, pueden mostrar mejoras significativas en diversas medidas de función cognitiva comparado con suplementos de placebo¹⁸⁻²¹.

La actividad física, social y mental resulta ser otro pilar de recomendación de medidas terapéuticas para personas con deterioro cognitivo ligero. En lo relativo a la actividad mental y de tipo intelectual, la mayoría de la evidencia existente resultan ser recomendaciones de expertos. Se basan en que puesto que el deterioro cognitivo ligero en realidad es la fase prodrómica de la demencia, su heraldo, la práctica de actividades con exigencia intelectual como pueden ser los crucigramas y otro tipo de entretenimientos basados en la capacidad intelectual o incluso perceptiva, deben ser útiles en retrasar la evolución del deterioro cognitivo ligero a la demencia. Este tipo de recomendación experta goza de una amplia aceptación incluso en niveles no profesionales, aun en ausencia de experimentos que comprueben su eficacia de modo definitivo. El tipo de ejercicio que puede ser capaz de producir ese retraso en la evolución del caso es aquel cuya dificultad permita ser realizados por el paciente, esto sí a costa de un esfuerzo intelectual. Una dificultad no asumible por la persona resultaría ineficaz y frustrante y si el ejercicio fuera demasiado fácil para la persona ejercitada dicho ejercicio podría no tener eficacia. Además, estos ejercicios han de ser más activos o interactivos que pasivos. En último término deben ser en algún grado divertidos o al menos aceptables sin grandes reparos por el individuo al que se administran, ya que si la actividad no es atractiva para la persona que la práctica se supone que dicha práctica puede no producir el beneficio en la evolución cognitiva que se está buscando con esa actividad. En estos supuestos la recomendación usual es buscar o proporcionar otro tipo de actividades cognitivas comparables que sí puedan ser aceptables para la persona estimulada. El entrenamiento cognitivo y la rehabilitación cognitiva son estrategias con resultados científicamente prometedores en deterioro cognitivo ligero²².

La estimulación social se puede proporcionar luchando contra el aislamiento social que muchas personas en situación de deterioro cognitivo leve pueden sufrir. En estos casos, es también una recomendación generalizable el aconsejar la asistencia a centros geriátricos donde se proporcione dicho contacto, y ello no se limita a Centros de Día sino que incluye también los centros de tipo recreativo²³.

En aspectos físicos, el cuerpo de evidencia sugiere que hay beneficio cognitivo y para la salud del cerebro en la práctica de ejercicio físico y actividad física. Dicho beneficio parece evidente sobre todo para la actividad física realizada en las edades medias de la vida, en las que prevendría la propia aparición de deterioro cognitivo ligero, y ello en cualquier 'dosis' de ejercicio físico moderado. Pero no es exclusivo de dichas edades y es también eficaz en mayores de setenta años. El ejercicio físico aeróbico (el anaeróbico, por su explosividad, difícilmente resulta aplicable en personas en edades avanzadas, y en cualquier caso se ha explorado bastante menos) produce mejoras en la cognición²⁴.

Las personas mayores que mantienen actividades lúdicas, juegos sociales, lectura recreativa, usan aparatos electrónicos, tienen actividades sociales, tienen menor riesgo de sufrir deterioro cognitivo. El riesgo puede ser variable en función de la existencia de alelos de riesgo de apoproteína; en estas personas las actividades sociales y el uso de ordenador podrían ser especialmente beneficiosos.

6. Bibliografía

1. Bennett DA, Wilson RS, Schneider JA et al. Natural history of mild cognitive impairment in older persons. *Neurology* 2002; 59: 198.
2. Roberts RO, Knopman DS, Mielke MM et al. Higher risk of progression to dementia in mild cognitive impairment cases who revert to normal. *Neurology* 2014; 82:317.
3. Valls-Pedret C, Molinuevo JL, Rami L. Diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer: fase prodrómica y preclínica. *Rev Neurol* 2010; 471-480.
4. Boada Rovira M. Estrategias para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol* 2001; 1074-1084.
5. Russ TC, Morling JR. Cholinesterase inhibitors for mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; CD009132.
6. Karakaya T, Fusser F, Schröder J, Pantel J. Pharmacological treatment of Mild Cognitive Impairment as a prodromal syndrome of Alzheimer's Disease. *Current Neuropharmacology* 2013; 11:102-108.
7. Tricco AC, Soobiah C, Berliner S et al. Efficacy and safety of cognitive enhancers for patients with mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2013; 185:1393.
8. Koepsell TD, Monsell SE. Reversion from mild cognitive impairment to normal or near-normal cognition: risk factors and prognosis. *Neurology* 2012; 79: 1591.
9. Birks JS. Cholinesterase inhibitors (ChEIs), donepezil, galantamine and rivastigmine are efficacious for mild to moderate Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD005593.
10. Weinstein AM, Barton C, Ross L, Kramer JH, Yaffe K. Treatment practices of mild cognitive impairment in California Alzheimer's Disease Centers. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57: 686-690.
11. Kelley BJ. Treatment of mild cognitive impairment. *Curr Treat Options Neurol* 2015; dpo 10.1007/s1940-015-0372-3.
12. DeKosky ST, Williamson JD, Fitzpatrick AL et al. Ginkgo biloba for prevention of dementia. A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2008; 300:2253-2262.
13. Scholey AB, Camfield DA, Hughes ME et al. A randomized controlled trial investigating the neurocognitive effects of Lacprodan PL-20, a phospholipid-rich milk protein concentrate, in elderly participants with age-associated memory impairment: the Phospholipid Intervention for Cognitive Ageing Reversal (PLICAR): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2013; 14:404.

14. Kinsella GJ, Mullaly E, Rand E et al. Early intervention for mild cognitive impairment: a randomised controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80:730.
15. Ibarria M, Alegret M, Valero S et al. Beneficial effects of an integrated psychostimulation program in patients with Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis* 2016; 50:559-566.
16. Langa KM, Levine DA. The diagnosis and management of mild cognitive impairment: a clinical review. *JAMA* 2014; 312:2551-2561.
17. Lourida I, Soni M, Thompson-Coon J et al. Mediterranean diet, cognitive function and dementia: a systematic review. *Epidemiology* 2013; 24:479-489.
18. van Uffelen JG, Chinapaw MJ, van Mechelen W et al. Walking or vitamin B for cognition in older adults with mild cognitive impairment? A randomised controlled trial. *Br J Sports Med* 2008; 42:344-351.
19. Petersen RC, Thomas RG, Grundman M et al. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med* 2005; 352:2379-2388.
20. Quinn JF, Raman R, Thomas RG et al. Docosahexaenoic acid supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized trial *JAMA* 2010; 304:1903-1911.
21. Gray SL, Anderson ML, Crane PK et al. Antioxidant vitamin supplement use and risk of dementia or Alzheimer's disease in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2008 56:291-195.
22. Woods B; Aguirre E, Spector AC, Orrell M. Cognitive stimulation to improve cognitive functioning in people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; CD00562.
23. Fratiglioni L, Paillard-Borg S, Winblad B. An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. *Lancet Neurol* 2004; 3:343-353.
24. Vogel T, Brechat PH, Lepetre PM et al. Health benefits of physical activity in older patients: a review. *Int J Clin Pract* 2009; 63:303-320.

Tratamiento farmacológico y no farmacológico específico de la enfermedad de Alzheimer

I. Abellán Miralles

G. González Caballero

M. J. Sáenz Sanjuan

Unidad de Neurología de la Conducta y Demencias.

Hospital San Vicente del Raspeig.

1. Tratamiento farmacológico específico de la enfermedad de Alzheimer

A la espera de nuevas terapias seguimos disponiendo únicamente de dos tipos de fármacos específicos para el tratamiento sintomático de la enfermedad de Alzheimer: inhibidores de la acetilcolinesterasa y un antagonista del receptor glutamatérgico N-metil D-aspartato (memantina).

1.1. Inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa (IACE)

De los múltiples sistemas de neurotransmisores implicados en la patogenia y la fisiopatología de la Enfermedad de Alzheimer (EA) el mejor caracterizado es el colinérgico. Cuando se postuló la teoría colinérgica se pensó que la administración de precursores colinérgicos podría tener utilidad clínica en pacientes con EA pero los primeros intentos de tratamiento con colina y lecitina no resultaron satisfactorios. Sólo las estrategias encaminadas a evitar la degradación de la acetilcolina (ACh) han demostrado eficacia para mejorar los síntomas de los pacientes con EA¹. Los fármacos que inhiben de forma reversible la acetilcolina esterasa (AChE) cerebral restauran parcialmente el déficit de ACh que emerge tras la pérdida de neuronas colinérgicas a nivel del núcleo basal de Meynert y el área septal². La elevación de los niveles de ACh en la hendidura sináptica facilita el efecto del neurotransmisor y contribuye a mejorar la cognición.

Los inhibidores de la AChE están aprobados en España para la EA leve o moderada.

Revisaremos a continuación las principales características farmacológicas de los diferentes inhibidores de la AChE disponibles.

1.1.1. Donepezilo

El donepezilo es un representante de una segunda generación de inhibidores reversibles de la AChE. Es no competitivo y altamente selectivo, con pocos efectos sobre otras colina esterasas. Su absorción es completa y no interferida por alimentos. Tiene una vida media de aproximadamente 70 horas, lo que permite una toma única diaria. No es hepatotóxico por lo que no requiere un control periódico de la función hepática¹.

Donepezilo ha mostrado eficacia en pacientes con EA leve, moderada y grave. La dosis de inicio recomendada es de 5 mg/día durante 4 semanas y posteriormente se aumenta a 10 mg/día. La mayoría de los ensayos clínicos aleatorizados con donepezilo han tenido de 12 a 24 semanas de duración y se han realizado en pacientes con EA leve o moderada. En una revisión sistemática Cochrane se analizó el beneficio del donepezilo a las 12, 24 y 52 semanas sobre un total de 5272 participantes. Donepezilo mostró mejoría estadísticamente significativa respecto al placebo en cognición, estado clínico global y en actividades de la vida diaria (AVD)^{3,4}. La mejoría en la función cognitiva de los pacientes tratados con donepezilo se mantenía a los 2 años, aunque no se observó una reducción en la tasa de institucionalización⁵. La dosis de 10 mg/día mostró mayor beneficio que la dosis de 5 mg/día en la mayoría de los estudios⁴.

También se ha observado que la administración de donepezilo es eficaz en el control de algunas alteraciones conductuales como apatía, desinhibición, ansiedad o alucinaciones visuales¹. Sólo se ha evaluado la calidad de vida en un estudio con Donepezilo y no se observó beneficio con dosis de 5 ni 10 mg/día ni a las 12 ni a las 24 semanas⁴.

Debido a su escasa actividad colinérgica periférica es un fármaco bien tolerado. Los efectos adversos suelen aparecer con la dosis de 10 mg/día y son frecuentemente de tipo digestivo (diarrea, náuseas, anorexia y pérdida de peso)¹.

1.1.2. Rivastigmina

La rivastigmina fue el tercer inhibidor de la AChE aprobado por la FDA. Es un inhibidor pseudoirreversible y selectivo de esta enzima, con mayor selectividad por la isoforma de AChE localizada en las áreas cerebrales más afectadas por la enfermedad, como el hipocampo y la corteza cerebral. Tiene además mayor actividad frente a la butirilcolinesterasa (BChE)¹.

Tiene una rápida absorción tras su administración oral y una vida media corta (2 h), aunque su efecto inhibitorio sobre la actividad de la AChE es prolongado (una 10 h)¹.

La rivastigmina es una molécula pequeña (<400 Da) hidro y lipofílica. Ambas propiedades le confieren la capacidad de pasar rápidamente desde la piel al torrente sanguíneo y atravesar la barrera hematoencefálica lo que ha permitido el desarrollo de una formulación transdérmica que proporciona, frente a las presentaciones orales, un incremento gradual y menores fluctuaciones de la concentración del fármaco en plasma^{6,7}. El parche transdérmico permite una administración única diaria, lo que se relaciona con un mejor cumplimiento terapéutico. El perfil farmacocinético de la rivastigmina transdérmica reduce sus efectos secundarios, permitiendo a los pacientes alcanzar más fácilmente dosis elevadas y mantener más tiempo el tratamiento⁶.

La dosis recomendada es de 6-12 mg/día (oral), iniciando el tratamiento con 1,5 mg/12 h y aumentando 1,5 mg/12 h cada 4 semanas. La dosis recomendada por vía transdérmica es de 4,6-13,3 mg/día empezando con 4,6 mg durante 4 semanas y aumentando a 9,5 mg posteriormente⁴. Después de 4 semanas, si esta dosis es bien tolerada, puede aumentarse a 13,3 mg/día. Tanto la dosis de 6 mg/día vía oral como la dosis de 4,6 mg/día vía transdérmica se asocian a concentraciones plasmáticas en el rango de efectividad terapéutica⁶.

Una revisión sistemática Cochrane que incluyó 9 ensayos clínicos aleatorizados con un total de 4775 pacientes con EA leve-moderada con un seguimiento máximo de 26 semanas (excepto uno de 12 meses de duración) mostró mejoría en los pacientes tratados con rivastigmina frente a placebo en cognición, estado clínico global, actividades de la vida diaria (AVD) y alteraciones conductuales⁴. En pacientes con EA que presentan un empeoramiento cognitivo y funcional con la dosis de rivastigmina de 9,5 mg/día, el aumento a dosis de 13,3 mg/día puede mejorar las actividades de la vida diaria⁷.

La pseudoirreversibilidad de su inhibición de la AChE, y posiblemente su mayor efecto inhibitorio de la BChE, favorece que la rivastigmina, cuando se administra vía oral, presente una mayor incidencia de efectos adversos gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal)¹. Estos efectos adversos son mucho menos frecuentes en la formulación transdérmica⁶. La mayoría de pacientes tratados con parche de rivastigmina no tienen reacciones cutáneas o éstas son leves. La incidencia de reacciones cutáneas severas es baja. El riesgo de irritación cutánea puede minimizarse si se rota diariamente el lugar de aplicación del

parche, éste se retira suavemente, se mantiene la piel hidratada y se eliminan adecuadamente los restos de adhesivo con sustancias oleosas⁶.

1.1.3. Galantamina

El último inhibidor de la AChE comercializado en España ha sido la galantamina. Además de su débil efecto inhibitor sobre esta enzima es un potenciador alostérico de los receptores nicotínicos neuronales, lo que podría contribuir a mejorar la liberación sináptica de la Ach¹.

Presenta una rápida absorción oral y una elevada biodisponibilidad (88-100%). La dosis recomendada es de 16 a 24 mg/día, iniciándose el tratamiento con dosis de 8 mg/día (dosis no terapéutica). Está disponible en comprimidos (2 tomas diarias) o cápsulas de liberación prolongada (toma única diaria), con eficacia similar⁴.

Una revisión sistemática Cochrane que incluyó 10 ensayos clínicos aleatorizados con un total de 6805 pacientes evidenció un efecto favorable del tratamiento con galantamina a dosis entre 16 y 36 mg/día en pacientes con EA leve-moderada en comparación con placebo evaluados a los 3 y 6 meses. El beneficio se observó para las dosis de 16 y 24 mg/día, sin diferencia significativa entre ambas dosis, en cognición, estado clínico global, actividades de la vida diaria y alteraciones conductuales⁴.

Los efectos secundarios más frecuentes son de tipo digestivo, comunes al resto de fármacos de su grupo.

1.1.4. Estudios comparativos

Los estudios comparativos entre los diferentes inhibidores de la AChE son escasos. A pesar de las leves variaciones en el mecanismo de acción de los tres inhibidores de la AChE comercializados en España, la evidencia actual no proporciona pruebas de que existan diferencias significativas entre ellos en eficacia y perfil de seguridad. La mayoría de los ensayos clínicos aleatorizados disponibles tienen una duración de 6 meses. No se ha demostrado el efecto de estos fármacos a más largo plazo aunque algunos estudios observacionales han mostrado un beneficio a largo plazo que se mantiene después de un año de seguimiento⁴.

1.2. Antagonista no competitivo del receptor glutamatérgico NMDA

Memantina

La elevación patológica de los niveles del glutamato puede contribuir a la disfunción neuronal y a la muerte celular que causa la EA. Para contrarrestarlo se utiliza

la memantina, un antagonista de baja afinidad, no competitivo, del receptor glutamatérgico N-metil D-aspartato (NMDA) que regula la activación del glutamato y bloquea los efectos tóxicos asociados con su exceso, con el objetivo de impedir los efectos nocivos sin alterar el papel fisiológico que tiene este sistema, necesario para el aprendizaje y la memoria⁸.

En una revisión sistemática Cochrane el tratamiento con memantina a dosis de 20 mg/día durante seis meses en pacientes con EA de moderada a grave mostró una modesta eficacia, estadísticamente significativa respecto a placebo, sobre las alteraciones cognitivas, funcionales, conductuales y el estado clínico global. Un porcentaje ligeramente mayor de pacientes se mantenía libre de agitación, delirios y desinhibición. Sin embargo, los pacientes en fase leve a moderada de la enfermedad en tratamiento con memantina 20 mg/día sólo mostraban una mejoría mínima respecto al placebo sobre las manifestaciones cognitivas y estado clínico global⁴.

Por otra parte, aunque con relativa frecuencia se utiliza en fase leve fuera de indicación, un metanálisis llevado a cabo en un subgrupo de pacientes en fase leve no mostró diferencia entre el uso de memantina o placebo en cognición, AVD, conducta ni estado clínico global⁹.

En nuestro país la memantina se encuentra autorizada para el tratamiento de los síntomas en la fase moderada a grave de la EA, tanto en monoterapia como asociada a un IACHe^{4,8}.

Memantina se absorbe por completo por vía oral, sin que influya la administración de alimentos. Su vida media es de 60-80 horas, lo que permite una toma única diaria. Los efectos secundarios son infrecuentes y suelen consistir en mareo, cefalea, somnolencia y confusión. Para prevenir o minimizar su aparición se aconsejan dosis ascendentes progresivas. La dosis recomendada es de 20 mg/día, iniciando el tratamiento con 5 mg/día y aumentando 5 mg/día cada semana.

No tiene prácticamente incompatibilidades ni existen contraindicaciones absolutas para su uso pero se debe utilizar con precaución en casos de epilepsia, insuficiencia renal o retención urinaria⁴. En la insuficiencia renal moderada la dosis es de 10 mg/día. Se desaconseja en la insuficiencia renal y hepática graves^{4,8}.

1.3. Tratamiento combinado con inhibidores de la colinesterasa y memantina

Dado que los inhibidores de la colinesterasa y la memantina tienen diferentes mecanismos de acción hay fundamentos firmes para suponer que el tratamiento

combinado puede brindar beneficios adicionales frente a la monoterapia con cualquiera de los fármacos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer¹⁰.

En un ensayo clínico aleatorizado en pacientes con EA leve-moderada en tratamiento estable con alguno de los tres IChE la adición de memantina vs. placebo durante 24 semanas no mostró cambios a nivel cognitivo, en las alteraciones conductuales, en las AVD ni en el estado clínico global⁴.

En un ensayo clínico aleatorizado en pacientes con EA moderadamente grave o grave que recibían tratamiento con donepezilo a dosis de 5-10 mg/día, se añadió memantina a dosis de 20 mg/día a la mitad de los pacientes. A las 24 semanas la combinación se asoció con una mejoría significativa de la función cognitiva, con un menor deterioro de las AVD y una mejoría en estado clínico global respecto a los tratados únicamente con donepezilo. En un análisis posterior de este ensayo clínico, se observó que el tratamiento con memantina mejoró las puntuaciones en agitación e irritabilidad en la escala NPI a las 24 semanas⁴. Estudios abiertos de galantamina o rivastigmina más memantina tuvieron resultados similares¹⁰.

En otro estudio se observó que la combinación puede conseguir retrasar la institucionalización¹¹.

Una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados, la guía EFNS 2007 y el consenso de expertos recomendaron la adición de memantina a los pacientes con EA moderada- grave que reciben tratamiento con dosis estables de donepezilo, para proporcionar un mayor efecto beneficioso en síntomas cognitivos y funcionales⁴.

En el año 2013, un metanálisis de dos ensayos randomizados, doble ciego, de memantina 20 mg/ día versus placebo añadida a Donepezilo 10 mg/día a 24 semanas mostró beneficios significativos de la combinación en cognición, función y estado clínico global, tanto en pacientes con EA moderada a grave como en un subgrupo de pacientes en fase moderada, apoyando la evidencia de estudios previos. En los ensayos la combinación fue segura y bien tolerada¹².

Por último la guía EFNS-ENS/EAN 2015, tras un exhaustivo análisis de cuatro ensayos que incluía a 1549 pacientes, recomienda de forma firme utilizar la combinación de un IChE más memantina en pacientes con EA moderada a grave¹³.

1.4. Finalización del tratamiento farmacológico específico

No existe evidencia científica de cuál es la duración recomendable del tratamiento farmacológico específico en la EA⁴. Los ensayos realizados en los cuatro

fármacos disponibles son de corta duración por lo que se desconoce durante cuánto tiempo se mantiene la diferencia en eficacia respecto al placebo. Por tanto no se puede recomendar el mantenimiento del tratamiento o su suspensión más allá del período estudiado en los ensayos¹⁴.

Sí hay un estudio en el que se interrumpió el tratamiento con donepezilo durante 6 semanas y tras reiniciarlo posteriormente la cognición y función no regresaron al nivel conseguido antes de la interrupción⁴.

Dado que se ha observado que algunos pacientes muestran un mayor declive cuando se les retira el tratamiento, según la mayoría de expertos su suspensión debe ser evaluada de forma individual mientras no se disponga de evidencia^{4,141}.

Tras suspender el tratamiento se debe vigilar al paciente en los siguientes 1-3 meses y si empeora a nivel cognitivo, funcional o conductual hay que valorar la necesidad de reiniciarlo¹⁵.

1.5. Recomendaciones

- ▶ Se recomienda el tratamiento con IACE (donepezilo 5-10 mg/día, galantamina 16-24 mg/día o rivastigmina 6-12 mg /día oral/ 4,6-9,5-13,3 mg/día transdérmica) en pacientes con EA leve-moderada.
- ▶ Puede utilizarse un IACE en la EA grave, aunque la evidencia de su beneficio es menor.
- ▶ Se recomienda el tratamiento con memantina 20 mg/día en pacientes con EA moderada- grave.
- ▶ Se recomienda la adición de memantina en pacientes con EA de moderada a grave, tratados con IACE a dosis estables en terapia combinada.
- ▶ Se recomienda evaluar de forma individual la suspensión del tratamiento farmacológico específico al no existir actualmente guías de consenso de actuación.

2. Tratamiento no farmacológico específico de la EA

2.1. Souvenaid®

En la enfermedad de Alzheimer la aparición del deterioro cognitivo se relaciona con la pérdida de sinapsis. Las sinapsis están formadas fundamentalmente por membranas neuronales, cuya degeneración conlleva la pérdida sináptica. La membranas están compuestas por fosfolípidos. El más abundante es la fosfati-

dilcolina, para cuya producción se necesitan una serie de precursores nutricionales (uridina, colina y un ácido graso omega 3, el DHA) y cofactores (vitaminas del grupo B). Estos precursores actúan de forma sinérgica consiguiendo un mayor efecto cuando se combinan que si se administran por separado.

Estudios preclínicos in vitro e in vivo demostraron que la administración oral de estos precursores aumentaba el nivel de fosfolípidos, proteínas pre y postsinápticas y el número de espinas dendríticas en neuronas del hipocampo¹⁶.

Con esta base teórica se llevó a cabo un programa de ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo con una combinación nutricional de precursores y cofactores, patentada como Fortasyn Connect, para demostrar si podía promover la síntesis de nuevas sinapsis y tener efectos positivos en la enfermedad de Alzheimer.

El estudio multicéntrico “Souvenair II” en pacientes con EA en fase leve sin tratamiento farmacológico previo mostró una mejoría significativa de la memoria en los pacientes tratados con Fortasyn Connect respecto al grupo placebo al cabo de 24 semanas, apoyando los resultados de otro ensayo previo¹⁶.

Esta combinación nutricional está comercializada como Souvenaid® y aprobada, aunque no financiada, como suplemento alimenticio para el tratamiento específico de la EA en fase leve bajo supervisión médica. Se administra en formato líquido, 125 ml una vez al día. Souvenaid® es seguro y bien tolerado. Se puede administrar a pacientes celíacos. En diabéticos hay que vigilar la glucemia por contener sacarosa. Se debe evitar su administración en aquellos pacientes alérgicos al pescado, la soja u otros componentes del producto.

3. Bibliografía

1. Gandía L, Álvarez RM, Hernández-Guijo JM, González-Rubio JM, Pascual R, Rojo J et al. Anticolinesterásicos en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol* 2006; 42 (8): 471-477.
2. Bartus RT, Dean RL III, Beer B, Lippa AS. The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science* 1982; 217: 408-14.
3. Birks J, Harvey RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. N° CD001190. DOI: 10.1002/14651858.CD005593.
4. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Guía Práctica Clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad.

- Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut de Catalunya; 2010. Guías de Práctica Clínica en el SNS; AIAQS Núm. 2009/07.
5. Courtney C, Farrell D, Gray R, Hills R, Lynch L, Sellwood E, et al. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. *Lancet* 2004; 363 (9427): 2105-15.
 6. Emre M, Bernabei R, Blesa R, Bullock R, Cunha L et al. Drug Profile: Transdermal Rivastigmine Patch in the treatment of Alzheimer Disease. *CNS Neuroscience and Therapeutics* 2010; 16: 246-253.
 7. Cummings J, Froelich L, Black SE, Bakchine S, Bellelli G, et al. Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, 48-Week Study for Efficacy and Safety of Higher-Dose Rivastigmine Patch (15 vs 1cm²) in Alzheimer's Disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2012; 33:341-353.
 8. Alberca Serrano R. Tratamiento farmacológico de la enfermedad de Alzheimer. En: Alberca R, López-Pousa S. *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias*. 4a edición. Madrid. Editorial Médica Panamericana; 2010.
 9. Schneider LS, Dagerman KS, Higgins JP, McShane R. Lack of evidence for the efficacy of memantine in mild Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2011;68(8):991-8.
 10. arlow MR, Boustani M. Tratamiento farmacológico de la enfermedad de Alzheimer y del deterioro cognitivo leve. En: Weiner MF, Lipton AM. *Manual de Enfermedad de Alzheimer y otras Demencias*. Madrid. Editorial Médica Panamericana; 2009.
 11. Lachaine J, Beauchemin C, Legault M, Bineau S. Economic evaluation of the impact of memantine on time to nursing home admission in the treatment of Alzheimer disease. *Can J Psychiatry*. 2011;56(10):596-604.
 12. Atri A, Molinuevo JL, Lemming O, Wirth Y, Pulte I Wilkinson D. Memantine in patients with Alzheimer's disease receiving donepezil: new analyses of efficacy and safety for combination therapy. *Alzheimer's Research & Therapy* 2013;5:6.
 13. Schmidt R, Hofer E, Bouwman FH, Buerger K, Cordonnier C, Fladby T, Galimberti D, Georges J, Heneka MT, Hort J, Molinuevo JL, O'Brien JT, Religa D, Scheltens P, Schott JM and Sorbi S. EFNS-ENS/EAN Guideline on concomitant use of cholinesterase inhibitors and memantine in moderate to severe Alzheimer's disease. *European Journal of Neurology* 2015, 22:889-898.
 14. Hort J, O'Brien JT, Gainotti G, Popescu BO, Rektorova I, Sorbi S and Scheltens P on behalf of the EFNS Scientist Panel on Dementia. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. *European Journal of Neurology* 2010, 17:1236-1248.
 15. Gauthier S, Patterson C, Chertkow H, Gordon M, Herrmann N, Rockwood K, Rosa-Neto P, Soucy JP, on behalf of the CCCDTD4 participants. Recommendations of the 4th Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia (CCCDT4). *Canadian Geriatrics Journal* 2012, 15(4): 120-126.
 16. Scheltens P, Twisk JWR, Blesa R, Scarpini E, von Arnim CAF, Bongers A, Harrison J, Swinkels SHN, Stam CJ, de Waal H, Wurtman RJ, Wieggers RL, Vellas B and Kamphuis PJGH. Efficacy of Souvenaid in mild Alzheimer's Disease: results from a randomized, controlled trial. *J Alzheimers Dis* 2012;(31): 225-236.

Avances en entrenamiento cognitivo: neuromodulación (TDCS), *mindfulness* y realidad virtual

Raúl Espert

Departamento de Psicobiología, Universitat de València.
Unidad de Neuropsicología. Hospital Clínico Universitario (Valencia)

Sara Villalba

Facultad de Psicología, Magisterio y Ciencias de la Educación de la Universidad Católica de Valencia –San Vicente Mártir–.
Unidad de Neuropsicología. Hospital Universitario Dr. Peset (Valencia)

Javier Oltra

Servicio de Neurología. Hospital Universitario Santa María del Rosell, Cartagena (Murcia)

Marién Gadea

Departamento de Psicobiología, Universitat de València.
Unidad de Neuropsicología. Hospital Clínico Universitario (Valencia)

1. Introducción

En las últimas décadas se han propuesto muchos tratamientos farmacológicos para los trastornos cognitivo-conductuales relacionados con la Enfermedad de Alzheimer (EA). Sin embargo, los ensayos clínicos realizados sobre la eficacia de dichos tratamientos no han logrado avances importantes hasta el momento, lo que resulta en un creciente interés en el ámbito de las terapias no farmacológicas para la el deterioro cognitivo leve (DCL) y la EA (O'Neil *et al.*, 2011). La participación en actividades estimulantes mentales en la edad avanzada puede representar un factor protector contra el deterioro cognitivo, posiblemente reduciendo el riesgo de desarrollar demencia a través de la activación de la plasticidad cerebral (Gates *et al.*, 2011). El entrenamiento cognitivo basado en tareas y ejercicios por ordenador (*serious games*), junto con las nuevas aplicaciones de la realidad virtual inmersiva (RVI), la meditación *mindfulness* y la estimulación transcraneal de corriente continua (TDCS), representan una solución prometedora para involucrar a los participantes en actividades mentales estructuradas y novedosas y así

mejorar las funciones cognitivas, especialmente si incorporan un aspecto lúdico que sea motivante (Robert *et al.*, 2014). Lo que se busca con estas nuevas técnicas coadyuvantes del entrenamiento cognitivo es que sean útiles para la prevención primaria (es decir, para reducir la incidencia de la enfermedad en personas cognitivamente sanas), la prevención secundaria (retardar la progresión de la enfermedad pre-clínica a la fase clínica) y la terciaria (reducir la discapacidad debido a los síntomas cognitivos en pacientes diagnosticados).

2. Neuromodulación mediante tDCS: Estimulación cerebral no invasiva

2.1. Introducción: efectos y seguridad del tDCS

Las técnicas no invasivas de estimulación cerebral seguras y de bajo coste, han abierto en los últimos años un gran potencial terapéutico para mejorar la rehabilitación cognitiva de pacientes afectados por ictus (afasia y heminegligencia unilateral), trastornos neuropsiquiátricos (depresión y ansiedad) o neurodegenerativos (enfermedad de Parkinson y EA), basándose en la capacidad de pequeñas corrientes eléctricas o flujos magnéticos para afectar o modular el tejido cerebral, los nervios craneales y periféricos o las raíces espinales (Rossini *et al.*, 2015). La tDCS es una técnica no invasiva y funciona mediante la inducción de una corriente continua de baja intensidad en el área cortical de interés (Stagg y Nitsche, 2011). Los pequeños electrodos están colocados en el cuero cabelludo por encima de la zona del cerebro a donde se va a dirigir la tDCS. Esta estimulación facilita la excitabilidad cortical y, por lo tanto, la neuroplasticidad (Stagg y Nitsche, 2011). Una reciente revisión de Elder y Taylor (2014), demuestra la novedad de este campo de estudio. En el ámbito de las demencias, se llevaron a cabo 13 estudios de pacientes con EA, uno con pacientes con demencia por cuerpo de Lewy, y cuatro en pacientes con deterioro cognitivo leve (DCL). No se encontraron estudios de neuromodulación en pacientes con demencia frontotemporal o demencia vascular. Un total de 16 de los 18 estudios mostraron mejoras en al menos una medida cognitiva o neuropsiquiátrica. Se observaron mejoras cognitivas o clínicas en 12 de los 14 estudios realizados en pacientes con enfermedad de Parkinson. Mientras que los estudios iniciales se centraron en la modulación de la excitabilidad cortical, la técnica progresó rápidamente hacia los estudios sobre funciones motoras y cognitivas en humanos sanos y en pacientes con enfermedades neurológicas (Freitas, Mondragón-Llorca y Pascual-Leone, 2011; Flöel, 2014). Con la tDCS se utilizan pequeños electrodos no metálicos (de goma o de esponja) de superficie (un ánodo y un cátodo) empapados en una solución salina que introducen una corriente de baja amplitud (entre 0,5 y 2 mA) directamente sobre el cráneo. El electrodo que hace la función de cátodo (tDCS catódica) suprime la actividad cortical, mientras que el del ánodo la estimula.

Aunque los mecanismos finales no están claros, parece que estas pequeñas corrientes inducen cambios en el potencial de reposo de las membranas celulares de las neuronas, con una despolarización en el electrodo del ánodo (polo positivo) y una hiperpolarización en el del cátodo (polo negativo). Algunos estudios afirman que los mecanismos fisiológicos de neuroplasticidad de esta técnica de neuromodulación ocurren a través de cambios en los receptores NMDA del glutamato, muy implicados en los fenómenos de potenciación a largo plazo que subyacen a los procesos de aprendizaje y memoria (Nitsche *et al.*, 2003; Fernandes-Medeiros *et al.*, 2012). Por otro lado, el mecanismo de la tDCS en la EA puede estar relacionado con el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), una neurotrofina necesaria para la supervivencia y el crecimiento sináptico de las neuronas. La disminución de los niveles de BDNF está relacionada con la proteína amiloide oligomérica, uno de los principales factores en la cascada tóxica de la EA que correlacionan con la neurodegeneración. La disminución de los niveles de BDNF también causa defectos en la potenciación y la memoria a largo plazo, que se correlacionan con el deterioro cognitivo. La técnica del tDCS induce cambios en el umbral de membrana en reposo neuronal y contribuye a los cambios de plasticidad a través del gen BDNF (Yuan, Tabarak, Yu y Lei, 2015).

Una revisión muy reciente recoge las evidencias de los efectos positivos del tDCS sobre la neurorrehabilitación en varias patologías desde al año 2000 (Cappon, Jahanshahi y Bisiacchi, 2016), enfatizando la necesidad de armonizar protocolos técnicos (tamaño y posición de los electrodos, intensidad de la corriente eléctrica, duración del protocolo y elección de buenas medidas cognitivas para demostrar sus resultados). Otro aspecto importante que recalca este trabajo de revisión es el momento óptimo para administrar los pulsos eléctricos: antes, durante o después de la rehabilitación cognitiva. Nosotros nos vamos a centrar en este capítulo en los efectos cognitivos del tDCS sobre el envejecimiento, el deterioro cognitivo leve de tipo amnésico (DCLa) y la enfermedad de Alzheimer.

En un porcentaje bastante alto de pacientes con diagnóstico de EA las estrategias de tratamiento farmacológico tienen un efecto muy limitado y con notables efectos secundarios. Por este motivo recientemente se han puesto en marcha en el último lustro varias investigaciones de neuromodulación a través de tDCS. Los mecanismos neurobiológicos implicados en la EA comprometen a la actividad neuronal, el flujo sanguíneo cerebral (por alteraciones en la microvasculización), la alteración sináptica a partir de la acumulación amiloidea, la degeneración de sistemas de neurotransmisión aminérgicos y los cambios en la conectividad cerebral, entre otros. La tDCS es capaz de alterar la actividad neuronal y vascular, actuando sobre las sinapsis, modificando la neurotransmisión, afectar a la actividad cerebral oscilatoria y a los patrones de conectividad cerebral

(Hansen, 2012). Hay evidencia de que la tDCS de bajo amperaje aplicada sobre el cráneo en su zona frontal durante más de 20 minutos no altera la función cortical local y global (Iyer *et al.*, 2005). La intensidad de corriente eléctrica de 1 mA no produce efectos significativos sobre la función cortical, mientras que con 2 mA liberados en el polo del ánodo se incrementa la fluencia verbal. En una revisión sistemática acerca de la seguridad de la tDCS, destacan como efectos secundarios más frecuentes las sensaciones de picazón, hormigueo, dolor de cabeza local, sensación de ardor y malestar, en comparación con el electrodo placebo (Brunoni *et al.*, 2011). En algunas ocasiones aparece irritación de la piel o sensación de quemazón debido a productos electroquímicos generados por la tDCS que entran en contacto con el cuero cabelludo. Los estudios de espectroscopía por resonancia magnética (ERM) en personas sanas no ha detectado cambios en el acetil-aspartato, mostrando que esta técnica no tiene efectos neurotóxicos (Rango *et al.*, 2008).

2.2. TDCS en envejecimiento normal

Las técnicas de estimulación cerebral no invasiva tales como la estimulación magnética transcraneal (EMT) y la tDCS, se han utilizado para dos propósitos en el campo de la memoria humana: (1) probar la relación causal entre la actividad en las regiones corticales específicas y la función mnésica y (2), para poner a prueba la hipótesis general de que estas técnicas podrían modular la memoria, un tema de especial relevancia para la investigación y la neurorrehabilitación (Sandrini y Cohen, 2013, 2014). Debido a la menor cantidad de estudios existentes y a la novedad del tema nos centraremos en los efectos neuropsicológicos del tDCS. En las personas sanas de edad avanzada, varios estudios han demostrado el potencial terapéutico de la tDCS para mejorar los procesos de aprendizaje y memoria (v.g. recordar la ubicación de los objetos cotidianos cuando los perdemos). En este sentido, Flöel *et al.* (2012) diseñaron un estudio aleatorizado cruzado, controlado con placebo usando tDCS anódico (1 mA, 20 minutos) en la corteza temporoparietal derecha de 20 personas sanas de edad avanzada. El experimento reveló una mejor recuperación de objetos (previo aprendizaje espacial reforzado con tDCS) una semana después en comparación con el tDCS placebo.

La memoria episódica (recuerdo de experiencias personales que contienen información sobre lo que ha sucedido, y también acerca dónde y cuándo ocurrieron estos acontecimientos) muestra un deterioro relacionado con la edad, un proceso que se suele acelerar en condiciones patológicas tales como DCL amnésico y la EA. (Vertergren y Nilsson, 2010). Estudios previos han demostrado que la corteza prefrontal lateral izquierda (CPFLi) y el lóbulo temporal medial (hipocampo) contribuyen a la codificación de recuerdos episódicos a lo largo de la vida. Algu-

nos ejemplos son las aportaciones de Manenti *et al.*, que en 2013 publicaron que el tDCS anódico en la CPFLi durante la fase de recuperación de la información (5 minutos después de la sesión de codificación) mostró una mejora en una tarea de reconocimiento de palabras en comparación con el control (electrodo placebo con tratamiento simulado). Por otro lado, Sandrini *et al.* (2014) aplicaron tDCS 24 horas después de la fase de aprendizaje, demostrando que la estimulación anódica en esta zona podía fortalecer las memorias existentes. Este mismo grupo de investigación ha publicado recientemente un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, para probar la hipótesis de que la aplicación del tDCS sobre la CPFLi durante la fase de aprendizaje mejoraría la recuperación de recuerdos episódicos verbales en las personas de edad avanzada. Los adultos mayores aprendieron una lista de palabras mientras recibían tDCS real o placebo. El test de memoria se probó 48 horas y 1 mes más tarde. Los resultados mostraron que la técnica de tDCS en esta zona cerebral fortaleció los recuerdos episódicos durante 48 horas en 28 ancianos sanos (edad media 69 años) en comparación con la estimulación placebo. Estos resultados abren la posibilidad de diseñar protocolos de neurorrehabilitación específicos dirigidos a las condiciones que afectan la memoria episódica, tales como el DCL amnésico (Sandrini *et al.*, 2016).

2.3. TDCS en deterioro cognitivo leve

La memoria humana es la capacidad del cerebro para almacenar, mantener y recuperar información y es una función cognitiva que suele disminuir con el envejecimiento fisiológico, pero con especial relevancia en el deterioro cognitivo leve de tipo amnésico (DCLa) y la EA debido a la reducción de las redes corticales (Sperling *et al.*, 2011). Los tratamientos para estas dos últimas condiciones neurológicas se reducen, principalmente, a fármacos anticolinesterásicos y antigitamatérgicos de dudosa eficacia. El resto de las terapias no farmacológicas incluyen el entrenamiento cognitivo (Jean *et al.*, 2006), la actividad física (Kramer y Erickson, 2007), los productos nutraceúticos (Janssen *et al.*, 2010) y las técnicas de estimulación cerebral no invasiva como la tDCS y la TMS (Floel y Cohen, 2010), que han ganado cada vez más atención a lo largo los últimos años por su capacidad para alterar la plasticidad y conectividad cerebral.

El DCL es a menudo considerado como un estado intermedio entre la cognición normal y la demencia, con un bajo porcentaje clínico de retorno hacia la normalidad cognitiva (16%) transcurrido un año (Koepsell y Monsell, 2012). La primera y única evidencia de la eficacia del tDCS en pacientes con DCLa proviene de Meinzer *et al.* (2015). Este grupo de investigación diseñó un estudio doble ciego, controlado con placebo en el que se aplicó tDCS (1mA, 20 minutos de duración)

sobre la corteza frontal inferior izquierda de 7 pacientes con diagnóstico de DCLa y 11 con DCL multidominio (en comparación con 18 controles sanos). Al mismo tiempo, fueron sometidos a un estudio de resonancia magnética funcional (RMf) para comprobar la topografía de la activación cerebral durante la actividad cognitiva. Durante la estimulación tDCS simulada, los pacientes con DCLa presentaron un menor número de recuperaciones léxico-semánticas en una tarea de memoria. Esta mala ejecución se asoció con la hiperactividad medida por RMf en regiones prefrontales bilaterales. Dicho de otro modo, el tDCS mejoró significativamente el rendimiento mnésico en comparación con los controles, dando lugar a una "normalización" del patrón de conectividad de la red cerebral durante el estado de reposo en dichas regiones.

2.4. TDCS en enfermedad de Alzheimer

Los estudios de neuroimagen han sugerido que la enfermedad de Alzheimer está asociada, patológica y estructuralmente, con cambios en el cerebro, sobre todo en la corteza temporal (Blennow, de Leon y Zetterberg, 2006). Algunas investigaciones han demostrado que la estimulación de la corteza temporal mediante tDCS puede mejorar la memoria en personas sanas de edad avanzada (Ross *et al.*, 2011) y potenciar la memoria de reconocimiento en pacientes con enfermedad de Alzheimer. En uno de los experimentos pioneros, Ferrucci *et al.* (2008) seleccionaron a 10 pacientes con diagnóstico de EA (media de 75,2 años; media de MMSE: 22,7) para un protocolo de memoria de reconocimiento y atención visual con tDCS. A los pacientes se les colocó un electrodo (ánodo, cátodo o electrodo placebo) sobre áreas temporo-parietales bilaterales 30 minutos antes y después de la estimulación cognitiva. Los participantes realizaron un test de reconocimiento de palabras y de atención visual, hallando que el electrodo anódico del tDCS incrementó el número de aciertos, mientras que el catódico lo disminuía. La atención visual no se modificó en ningún sentido. En ese mismo año otro equipo italiano valoró la eficacia de la tDCS sobre la memoria de reconocimiento, la memoria de trabajo y la atención en 10 pacientes con EA (MMSE entre 12 y 25). Los pacientes participaron en 3 sesiones separadas para recibir el electrodo anódico sobre la corteza temporal izquierda, sobre la corteza prefrontal dorsolateral izquierda o un electrodo placebo. El cátodo se colocó sobre el área supraorbitaria derecha. Las tareas cognitivas (tarea de codificación de memoria, reconocimiento de memoria, test de Stroop o dígitos) empezaron 10 minutos tras el inicio de la estimulación eléctrica y duraron hasta el final de la estimulación. Se encontró que los electrodos de ánodo sobre corteza temporal y prefrontal mejoraron significativamente las tareas de reconocimiento de memoria en comparación con el electrodo placebo (Boggio *et al.*, 2008; Boggio *et al.*, 2011). En estos dos últimos estudios los efectos del tratamiento fueron muy moderados y poco duraderos

en el tiempo. Un año después, el mismo equipo italiano investigó el impacto de tDCS sobre la memoria de reconocimiento, la memoria de trabajo y la atención selectiva en un grupo de 10 pacientes con diagnóstico de EA (Boggio *et al.*, 2009). Estos participantes fueron tratados con tres sesiones de tDCS (polo del ánodo colocado en cortex prefrontal dorsolateral y zona temporal izquierda, 2mA, 30 minutos por sesión) o un tratamiento placebo con tDCS simulado. Los resultados indicaron una clara mejoría en la memoria de reconocimiento, sin afectar al resto de variables cognitivas. Boggio *et al.* (2012) estimularon el lóbulo temporal izquierdo en pacientes con EA usando tDCS durante 30 minutos diarios en un plan de tratamiento de 5 días consecutivos. Esta estimulación incrementó las puntuaciones de memoria de reconocimiento visual un 8,9%, y la mejora persistió durante 1 mes después de la última sesión de simulación.

Un reciente estudio de Bystad *et al.* (2016), aplicando tDCS (2 mA) sobre el lóbulo temporal en pacientes con criterios clínicos NINCDS-ADRDA de EA en estadio moderado, no encontró mejoras significativas en memoria verbal ni en otras variables cognitivas en comparación con el grupo de control. En concreto, participaron 25 pacientes, 12 de los cuales recibieron tDCS y los otros 13 placebo (controles) en 6 sesiones de 30 minutos durante 10 días. Las variables dependientes fueron el CVLT (test verbal de California, equivalente al TAVEC en España), el MMSE de Folstein, el Test del dibujo del reloj (TDR) y el *Trail Making Test* (TMT) en su forma A. Se detectó una tendencia en la mejoría de la memoria, pero sin alcanzar la significación estadística. La mayoría de los resultados de los estudios realizados hasta la actualidad son positivos y prometedores. Sin embargo, dado el poco tiempo transcurrido y la relativa novedad de la técnica, aún no hay pruebas suficientes que apoyen el tDCS como una intervención clínica eficaz para la EA. Para evaluar su eficacia, se necesitan ensayos aleatorizados controlados con placebo de tDCS aplicados sobre la corteza temporal en pacientes con EA. Los ensayos deben incluir las más amplias medidas de resultado (variables dependientes cognitivas, emocionales, neuropsiquiátricas y de actividades de la vida diaria), para explorar el efecto de tDCS sobre la función mnésica. Hay variables tales como el grosor del cráneo de los participantes y el estadio de la enfermedad, que parecen modular los resultados (Brunoni *et al.*, 2012). En este último caso, parece que los pacientes con mayor deterioro en MMSE obtendrían menos beneficios de esta técnica de neuromodulación que los probandos con DCL o EA leve (Freitas *et al.* 2011; Nardone *et al.*, 2012), dada la menor neuroplasticidad y mecanismos de potenciación a largo plazo en el hipocampo. Una reciente revisión sistemática, evidencia la existencia de una mejoría limitada en las funciones cognitivas o medidas de comportamiento asociados con el entrenamiento cognitivo en las personas con demencia (Bahar-Fuchs, Clare y Woods, 2013). Sin embargo, otros estudios recientes han sugerido la posibilidad de transferir

beneficios cognitivos con paradigmas en los que se potencia la memoria de trabajo (Zinke *et al.*, 2012). En este sentido, un estudio reciente investigó los efectos del entrenamiento de la memoria de trabajo (MT) más tDCS en un grupo de pacientes con trastorno neurocognitivo debido a EA (criterios DSM-5). Se trata de una intervención de 4 semanas doble ciego con ensayo controlado aleatorio (ECA) de tDCS (3 sesiones de 20 minutos por semana en corteza temporal izquierda) en pacientes adultos de 60 a 90 años, que fueron asignados al azar bien a una intervención de 4 semanas de entrenamiento en de memoria de trabajo+tDCS, a un grupo de tDCS control, a entrenamiento cognitivo clásico, o a un grupo tDCS simulado. Todos los datos fueron procesados sobre las variables dependientes de la escala ADAS (*Alzheimer's Disease Assessment Scale*) y sobre una tarea de memoria de trabajo *n-back*. Los resultados demostraron una mejora en la MT en el grupo experimental MT+tDCS en comparación con el resto de los grupos (Cheng *et al.*, 2015). La **figura 1** resume los principales estudios de tDCS en la EA haciendo referencia a la colocación y dimensión de los electrodos en el cráneo (ánodo y cátodo) según el sistema de referencia EEG de Jaspers. En otro reciente estudio, Cotelli *et al.* (2014) asignaron aleatoriamente a 36 pacientes con EA a tres grupos diferentes: 1) tDCS (2 mA) más entrenamiento de memoria computerizado a nivel individual (n=12), 2) tDCS placebo con entrenamiento de memoria computerizado individualmente (n=12) y 3) tDCS más entrenamiento motor (n=12). Los entrenamientos de memoria se focalizaron sobre una tarea de memoria con asociación nombre-cara (25 minutos al día durante 5 semanas), y en todos los casos el electrodo positivo (ánodo) se colocó en la corteza prefrontal dorsolateral izquierda. Los resultados mostraron mejoras significativas tras dos semanas de entrenamiento en el grupo tDCS más entrenamiento cognitivo, en comparación con el placebo y con una duración de entre 3 y 6 meses. En suma, estos primeros resultados son alentadores, pero no queda claro si el tDCS mejora el aprendizaje o la recuperación de la información en este tipo de pacientes. Para aclarar estas dudas hay que mejorar los diseños experimentales cognitivos, e incluir técnicas de neuroimagen funcional que permitan delimitar sus efectos sobre la calidad de vida y la posible mejora en las actividades de la vida diaria (Nitsche *et al.*, 2008). Una revisión crítica reciente (Yuan, Tabarak, Yu y Lei, 2015) pone el foco en la gran variabilidad interindividual de los pacientes con EA en varios factores. La primera variable a tener en cuenta es el nivel educativo, dado que los pacientes con estudios superiores parecen beneficiarse más de la terapia de neuromodulación con tDCS. La segunda es la morfología cortical individual también, dado que afecta a la distribución de corriente, influyendo en la eficacia de la estimulación. De hecho, estos autores sugieren realizar una resonancia magnética estructural a cada participante, para distinguir la variabilidad interindividual en los grosores de sustancia gris y sustancia blanca.

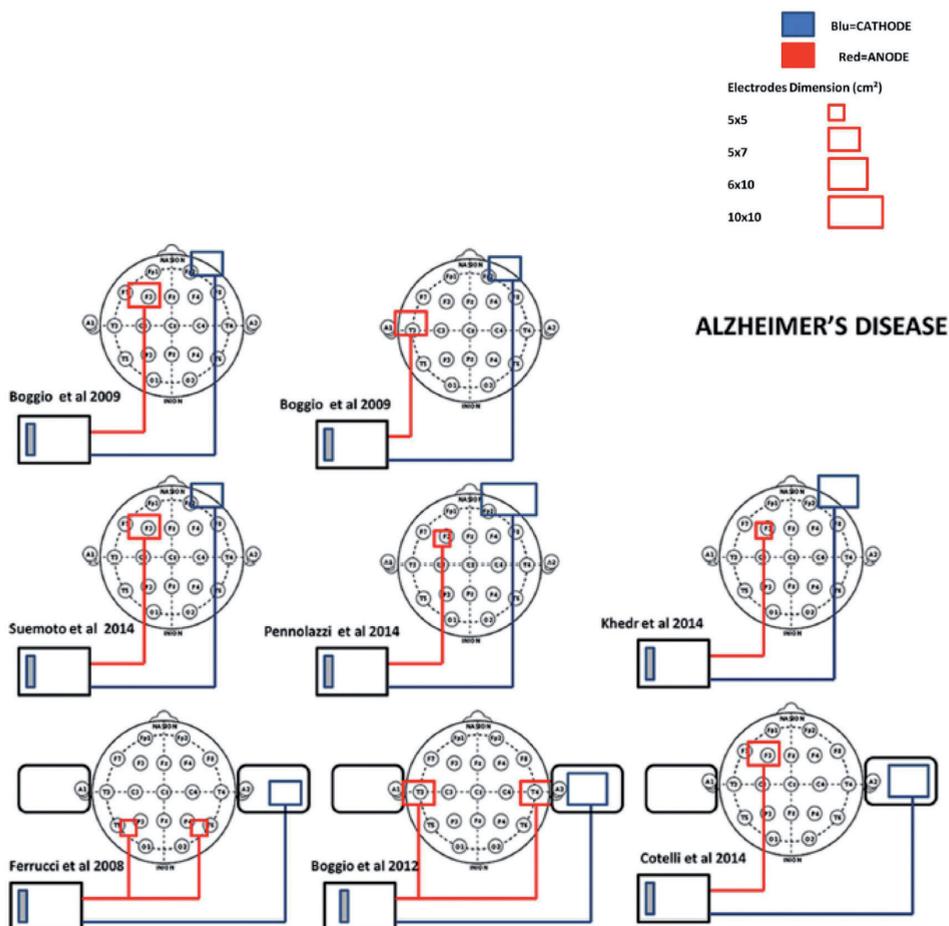


Figura 1. Zonas topográficas para la colocación de electrodos tDCS en estudios con EA. Tomado de Cappon, Jahanshahi y Bisiacchi (2016)

3. Mindfulness para la enfermedad de Alzheimer y el DCL

3.1. Eficacia del entrenamiento basado en Mindfulness

Anteriormente hemos comentado las limitaciones de los tratamientos farmacológicos, a los que hay que sumar las dudas acerca de si la Estimulación Cognitiva (EC) mejora más que el placebo (en realidad cualquier tipo de estimulación en la que el paciente se sienta escuchado y atendido), además de los problemas metodológicos de los sesgos de las muestras, el tamaño del efecto y la

poca comparabilidad entre programas de EC y variables dependientes cognitivas (Oltra-Cucarella, Pérez-Elvira, Espert y McCormick, 2016). Por otro lado, el entrenamiento cognitivo basado en programas de ordenador, videos o paquetes de software específicamente diseñados para el uso *online*, tampoco ha mostrado ser más eficaz que el EC tradicional para personas sanas mayores de 55 años (Kueider, Parisi, Gross y Rebok, 2012). A partir de esas dudas han surgido las incursiones clínicas de la neuromodulación (tDCS y EMT) y, más recientemente, el entrenamiento basado en *mindfulness* (EBM), una nueva opción para el mantenimiento de las capacidades cognitivas y funcionales, que además previene la aparición de comorbilidad psicopatológica en la EA (Quintana *et al.*, 2014; 2015). Kabat-Zinn (2013) define la atención plena (*mindfulness*) como “prestar atención de una manera consciente, en el momento presente y sin juzgar”. Este tipo de práctica ha demostrado producir efectos positivos sobre la salud física y mental, especialmente en factores preclínicos de la EA tales como la reducción del estrés (Chiesa y Serretti, 2009; Shaurya-Prakash, Hussain y Schirda, 2015) y de la depresión (Teasdale, *et al.*, 2000), la activación inmunológica (Davidson *et al.*, 2003; Black y Slavich, 2016), la hipertensión arterial (Hughes *et al.*, 2013), la ansiedad (Strauss, Cavanagh, Oliver y Pettman, 2014), la inflamación neurogénica (Rosenkranz *et al.*, 2013) o la reducción del acortamiento de los telómeros asociados al envejecimiento (Epel *et al.*, 2009), un buen marcador del estrés cognitivo y del envejecimiento. Por otro lado, varias investigaciones previas han demostrado que la práctica del *mindfulness* produce cambios cerebrales, tales como el incremento del espesor cortical (Hölzel *et al.*, 2011), reducción de la actividad proinflamatoria asociada a la soledad (Creswell *et al.*, 2012), incrementos en la sustancia blanca y de la conectividad cerebral en tálamo, ínsula, amígdala, hipocampo y giro cingulado anterior (Laneri *et al.*, 2016), variaciones en la red cerebral por defecto (Shaurya-Prakash *et al.*, 2013), activación funcional de zonas anatómicas que regulan la atención (Moore, Gruber, Derosé y Malinowski, 2012), o en zonas importantes para la regulación de las emociones (Fox *et al.*, 2014), funciones o áreas muy implicadas en la EA, lo cual sugiere un potencial beneficio para el DCL o la EA (Larouche, Hudon y Goulet, 2014).

3.2. *Mindfulness* en deterioro cognitivo leve

En los últimos años, el programa de atención *mindfulness* basado en la reducción del estrés (MBSR) se ha aplicado en personas con diagnóstico de DCL, obteniendo datos prometedores (Wells *et al.*, 2013 a,b). Otras prácticas como el yoga Kirtan, las visualizaciones de imágenes, o el recitado de mantras también han mostrado utilidad para mejorar la cognición en personas mayores con DCL o EA (Newberg *et al.*, 2010). Recientemente, Smart *et al.* (2016) han publicado un experimento con metodología de simple ciego y controlado con placebo en

14 personas mayores (65-80 años) con deterioro cognitivo subjetivo (DCS) y 22 controles sin DCS, que fueron aleatoriamente asignados a un programa de entrenamiento *mindfulness* y a otro de psicoeducación. El DCS es una condición con una fenomenología y etiología compleja y diversa que incluye alteraciones del estado de ánimo y de la personalidad, problemas de salud, así como biomarcadores preclínicos de EA tales como la deposición amiloide y la pérdida de volumen de la sustancia gris. Cuatro semanas antes y 2 después de la intervención obtuvieron imágenes de resonancia magnética (RM) estructural, potenciales evocados (P300) y autoinformes psicológicos. Los resultados mostraron en pacientes con DCS (comparados con los controles), una disminución en el tiempo de reacción (test *Go no Go*) para todos los participantes del grupo de entrenamiento *mindfulness*, con un aumento selectivo de la amplitud de la onda P300, además de un incremento del volumen cerebral medido a través de RM (un marcador indirecto de la neuroplasticidad). Por último, todos los participantes con DCS incluidos en este grupo de entrenamiento informaron de una disminución de quejas cognitivas y aumento de la eficacia de la memoria después de la intervención. En este mismo sentido, Paller *et al.* (2015) encontraron efectos positivos en el autoinforme del estado de ánimo y bienestar, así como una mejora neuropsicológica en atención dividida tras la aplicación de un programa de entrenamiento basado en la *mindfulness* en pacientes con DCL.

3.3. *Mindfulness* en la enfermedad de Alzheimer

El riesgo de desarrollar la EA a partir de su fase prodrómica (DCL) es más alta cuando factores adversos tales como estrés, la depresión y el síndrome metabólico están presentes. Dichos factores aumentan la probabilidad de daño en el hipocampo, así como del disparo de los mecanismos que desencadenan la neurodegeneración. Las intervenciones multidisciplinares basadas en *mindfulness* podrían retrasar, o en algunos casos prevenir, la transición desde DCL a EA, a través del control de variables biológicas como los niveles de glucocorticoides e insulina, marcadores de inflamación y oxidación celular, hiperintensidades de sustancia blanca en RM o los niveles de serotonina (Larouche, Hudon y Goulet, 2014). Dichas intervenciones contemplativas provienen de la terapia cognitiva, a partir del programa de reducción del estrés basado en *mindfulness* de Jon Kabat-Zinn en la Universidad de Massachusetts. La metodología de estos programas es muy simple, y se basa en una focalización atencional interna (v.g. respiración, latido cardíaco o una sensación corporal) o externa (un sonido o la sensación de un objeto bajo la planta de los pies) centrada en el momento presente y carente de juicio basada en la aceptación y la paciencia. Típicamente, se enseña mediante un programa de 8 semanas aplicado a grupos pequeños (no superior a 8 personas) y los instrumentos comercializados incluyen una gran variedad de ejercicios de

meditación formales, tales como la exploración del cuerpo, el yoga, control de la respiración, Tai-Chi, meditación sentado o caminando (Nash y Newberg, 2013).

En el año 2014, Quintana-Hernández *et al.*, evaluaron los efectos de un programa de intervención neuropsicológica basado en *mindfulness* en la evolución clínica de la EA mediante un ensayo clínico aleatorizado doble ciego de dos años de duración. En el estudio participaron 127 personas mayores con enfermedad de Alzheimer probable según criterios de la NINCDS-ADRDA. Se agruparon los enfermos en tres grupos experimentales (estimulación cognitiva, relajación muscular progresiva y *mindfulness*) y un grupo control. Todos los enfermos estaban en tratamiento con donepezilo. Se evaluaron las capacidades cognitivas con el CAMCOG y MMSE, el área funcional con el RDRS-2 y el área psicopatológica con el NPI (Inventario Neuropsiquiátrico de Cummings). Se desarrollaron tres sesiones a la semana durante 2 años, con medidas semestrales de seguimiento. Las mediciones de la función cognitiva global, la funcionalidad y los trastornos de conducta asociados a la demencia indicaron que los enfermos del grupo experimental basado en *mindfulness* se habían mantenido estables durante los dos años, mientras que los controles y el resto de los grupos experimentales mostraron un leve pero significativo empeoramiento de sus capacidades mentales. Los autores concluyen que el programa de intervención neuropsicológica basado en *mindfulness* se asocia con la estabilidad cognitiva y funcional, y mejoras significativas en la situación psicopatológica de los pacientes con EA en fase leve y moderada. Estos resultados apoyan la idea de que la intervención basada en *mindfulness* puede producir un beneficio clínicamente relevante en el tratamiento de la demencia.

El mismo grupo de investigación de salud y *mindfulness* de la Universidad de La Laguna (Canarias), ha publicado muy recientemente un estudio longitudinal, aleatorizado y controlado con placebo, en el que se demuestra la efectividad de este tipo de meditación (atención plena) más donepezilo para mantener las capacidades cognitivas de 120 enfermos de Alzheimer dos años después. El experimento constó de 3 grupos experimentales [*mindfulness*, terapia de estimulación cognitiva (EC) y grupo de relajación muscular progresiva (RMP)] y un grupo de control solo tratado con el fármaco anticolinesterásico donepezilo. Cada grupo realizó 288 sesiones de noventa minutos semanales durante un total de 96 semanas (un total de 432 horas de tratamiento en cada grupo). Las variables dependientes cognitivas fueron el CAMCOG (examen cognitivo de Cambridge) y mini-mental de Folstein (MMSE). En el grupo de EC se emplearon técnicas basadas en imágenes visuales, aprendizaje sin error, recuperación espaciada, técnicas de codificación y recuperación de información, ayudas externas y un programa de psicoeducación. El grupo de RMP siguió un programa estándar de relajación, cuyo objetivo fue la reducción de la tensión muscular de 16 grupos musculares.

El grupo de entrenamiento en *mindfulness* se inspiró en el programa MBSR, contando con la técnica de yoga Kirtan Kriya, ejercicios de yoga en una silla y estimulación multisensorial basada en la teoría de la integración sensorial. Una sesión típica de este grupo de meditación basada en atención plena tenía una sesión de orientación temporal y espacial, en la que los pacientes tomaban conciencia del lugar en el que estaban sentados y reconocían a cada uno de los miembros del grupo (especialmente aquellos a su derecha e izquierda). Después practicaban el “*yoga en la silla*” con la participación de los brazos, piernas, torso, cuello y la cabeza. Posteriormente, se realizaron ejercicios de atención centrados en la respiración (sensaciones de la inspiración y espiración) y exploración mental de las diferentes partes del cuerpo (sensaciones de frío-calor, hormigueo, etc). A ello le seguía el Kirtan Kriya, una antigua forma de yoga, que implica el uso de las manos mediante la oposición del pulgar con el resto de los dedos mientras se canta el siguiente mantra: AEA, TAA, NAA, MAA. Finalmente, y durante 10 minutos, se les hacía practicar la atención plena (*mindfulness*) guiada basada en los cinco sentidos (v.g., oler incienso, visualizar la imagen de una montaña, escuchar sonidos distintivos, tocar una superficie lisa, o comer una uva pasa), seguido de un programa psicoeducativo que incluía información cognitiva, funcional y psicopatológica sobre la EA. Los resultados de este estudio longitudinal español mostraron que el grupo de *mindfulness* obtuvo puntuaciones mayores en variables cognitivas estadísticamente significativas en comparación con los grupos control y de relajación muscular ($p < 0,05$), mientras que el *mindfulness* y la terapia de estimulación cognitiva eran equivalentes ($p \geq 0,05$). El grupo de estimulación cognitiva evolucionó mejor que el control ($p < 0,05$), pero no mejor que el grupo de relajación muscular ($p \geq 0,05$). El tamaño del efecto dos años después era mayor para el grupo de *mindfulness* ($p \geq 0,80$), moderado para el grupo de relajación muscular ($p \geq 0,50$), y bajo en el grupo de estimulación cognitiva ($p \geq 0,20$). Este macroestudio concluye que la práctica del *mindfulness* mantiene la función cognitiva durante un período de dos años, sugiriendo que se puede utilizar como un tratamiento no farmacológico para retrasar el deterioro cognitivo en la EA (Quintana-Hernández *et al.*, 2016).

3.4. Realidad virtual inmersiva en DCL y EA

Recientemente, el entrenamiento cognitivo basado en realidad virtual inmersiva (RVI) ha atraído la atención de los clínicos e investigadores en el campo de la DCL y demencia, y ha surgido como una herramienta prometedora en muchos ámbitos de la terapia y la rehabilitación (Rizzo y Kim, 2005). En este ámbito se han desarrollado aplicaciones exitosas para el tratamiento de fobias, estrés, ansiedad, así como para la rehabilitación de los accidentes cerebrovasculares, estimulación cognitiva y reducción del dolor (García-Betances, Waldmeyer, Fico y Cabrera-Umpiérrez,

2015). La RVI tiene varias ventajas en comparación con las clásicas tareas con lápiz y papel en el diseño de entrenamientos cognitivos efectivos. En primer lugar, la RVI tiene una validez ecológica mejorada, es decir, un mayor grado de similitud entre el entorno de formación y el mundo real, lo que representa un valor añadido para la predicción de una mejora en el funcionamiento de las actividades de la vida diaria. En segundo lugar, la posibilidad de proporcionar retroalimentación sobre el desempeño inmediato. Por último, la realidad virtual ofrece la posibilidad de personalizar el medio ambiente y las actividades, para hacerlos más atractivos. Las personas con demencia responden mejor a estímulos y actividades que responden a sus intereses y a su historia personal (Cohen-Mansfield *et al.*, 2010, 2011).

Los sistemas de RVI consisten en pantallas 3D que prácticamente colocan al paciente dentro de un ambiente virtual. Se trata de una novedosa rama de las tecnologías de información y comunicación (TICs) que se ha sugerido recientemente para su uso en el campo de la neuropsicología. Esta tecnología se basa en varios componentes perceptivos de la psicofísica (entre los que destacan los estímulos visuales, táctiles, y las sensaciones cinestésicas), que permite simular escenarios inmersivos e interactivos de la vida real para producir una sensación de “*estar allí*” (García-Betances *et al.*, 2014). El potencial de la realidad virtual y aumentada está actualmente siendo investigado por varios grupos de investigación y laboratorios, centrándose en los procesos cognitivos tales como la atención, las funciones ejecutivas, la memoria, la rehabilitación de funciones motoras y orientación espacial.

Sólo unos pocos estudios hasta ahora han utilizado la RVI en pacientes con deterioro cognitivo leve y AD. La mayoría de estos programas de realidad virtual están diseñados para la evaluación, y solo unos pocos para el entrenamiento cognitivo (García-Betances, Waldmeyer, Fico y Cabrera-Umpiérrez, 2015). Optale *et al.* (2010) diseñaron un ensayo clínico aleatorizado de estimulación de la memoria mediante RVI, basada en la presentación de estímulos auditivos y musicoterapia en participantes sanos de edad avanzada. Los resultados mostraron una mejoría significativa en las pruebas de memoria y en varios otros aspectos de la cognición en los participantes que recibieron la intervención en RVI, en comparación con aquellos que recibieron una intervención de musicoterapia clásica.

En el contexto del proyecto europeo FP7 VERVE (vence el miedo a través del mundo digital, <http://verveconsortium.eu/>), recientemente se ha desarrollado una aplicación de realidad virtual de inmersión completa para terapia de reminiscencia, sobre la base de la presentación de imágenes que permite a los participantes navegar en entornos conocidos de su ciudad. Este tipo de tecnología ha resultado muy motivadora y útil para los pacientes y ha permitido mejorar la reminiscencia en un ambiente de laboratorio (Chaurasia *et al.*, 2013; Benoit *et al.*,

2015). Manera *et al.* (2016) han desarrollado un entorno virtual basado en imágenes para entrenar la atención selectiva y sostenida, a través de las clásicas tareas de cancelación empleadas en procesos de neurorrehabilitación de personas con lesiones cerebrales. En esta tarea, los sujetos con DCL y demencia (apáticos y no apáticos) tuvieron que seleccionar objetivos entre distractores similares, en comparación con las tareas atencionales clásicas de lápiz y papel del grupo de control. En concreto, tuvieron que encontrar personajes virtuales con camisetas especiales inmersos en una multitud de personajes similares, colocados en una ubicación conocida de Niza (Francia), la ciudad donde se realizó el estudio. Los resultados de este estudio de viabilidad demostraron que los participantes con DCL (n: 13) y EA (n: 12) estuvieron muy satisfechos e interesados en la tarea (prefiriéndola a la de lápiz y papel), sintiéndose seguros, cómodos y con bajos niveles de ansiedad y fatiga. Curiosamente, el grupo de pacientes apáticos mostraron una mayor preferencia para la condición de RVI que el del grupo no apático. Estos hallazgos sugieren que el entrenamiento cognitivo basado en RVI puede ser considerado como una interesante herramienta para mejorar la adherencia a la estimulación cognitiva en personas de edad avanzada con discapacidad cognitiva. Sin embargo, otros estudios de viabilidad realizados con este tipo de sistemas con pacientes similares no proporcionan evidencia de mejoras cognitivas significativas, apuntando problemas de aceptación con el simulador (Flynn *et al.*, 2003).

Un metaanálisis reciente realizado por Coyle, Traynor y Solowij (2015) evaluó la eficacia de del EC computerizado (10 estudios), del EC basado en realidad virtual (3 estudios) y de la intervención multimodal (3 publicaciones) en personas con DCL y EA. Los resultados obtenidos hablan en favor de que la RVI produjo una mejoría en los dominios cognitivos de la atención, función ejecutiva y la memoria (visual y verbal) de forma más consistente.

4. Conclusiones

Las nuevas tecnologías aplicadas al entrenamiento cognitivo en pacientes con DCL y EA resultan muy prometedoras, pero aún requieren de muchos más estudios rigurosos. Son un complemento novedoso, motivador y tecnológico que se aleja de las terapias de entrenamiento tradicionales basadas en el lápiz y papel, talleres grupales, reminiscencia o psicoeducación. En este sentido, la tDCS, el *mindfulness* y la realidad virtual y aumentada han emergido con paso fuerte en el panorama de la investigación en neuropsicología y representan la cresta de la ola actualmente. Las tres técnicas actúan sobre el cerebro incrementando los procesos de plasticidad cerebral, sin embargo, la prudencia debe ser la máxima antes de recomendar una determinada técnica de intervención cognitiva.

La experiencia señala que para que una determinada tecnología sea recomendada, deben transcurrir al menos dos lustros de estudios experimentales rigurosamente diseñados, aleatorizados, controlados con placebo y la publicación de varias revisiones y metaanálisis. En este sentido, la técnica del tDCS es la que más publicaciones con evidencia positiva acumula, con cerca del 78% de los estudios a favor de su eficacia en distintas patologías, buena tolerancia y escasos efectos secundarios. A pesar de que el *mindfulness* es una técnica milenaria basada en la filosofía budista, se ha adaptado como técnica de potenciación atencional en occidente desde hace más de 10 años. La mayor parte de los estudios indican que la atención plena es una práctica eficaz y barata que puede extrapolarse al ambiente doméstico y que produce claros efectos psicobiológicos. Por lo que respecta a la RVI, se necesitan protocolos clínicos longitudinales rigurosos, aleatorizados y adecuadamente diseñados para llegar a conclusiones sólidas sobre la eficacia del uso de estos sistemas de realidad virtual en el entrenamiento cognitivo de pacientes con DCL y demencia. También se debe avanzar en el desarrollo de gafas adaptables, más cómodas, ligeras y con entornos virtuales interactivos especialmente adaptados para estos pacientes, para llegar a conclusiones en la investigación de este nuevo campo de la neuropsicología.

Estas tres técnicas resultan actualmente prometedoras como coadyuvantes en cualquier investigación de estimulación, entrenamiento o rehabilitación cognitiva. Solo la experiencia, la innovación y la acumulación de evidencia científica en forma de publicaciones de impacto bien diseñadas experimentalmente y con muestras más elevadas nos dirán si se trata de novedades espúreas o si se ganan un sitio entre las herramientas de entrenamiento cognitivo.

5. Referencias bibliográficas

1. Bahar-Fuchs A., Clare, L., Woods, B. (2013). Cognitive training and cognitive rehabilitation for mild to moderate Alzheimer's disease and vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 6:CD003260.
2. Benoit, M., Guerchouche, R., Petit, P.D., Chapoulie, E., Manera, V., Chaurasia, G., Drettakis, G., Robert, P.H. (2015). Is it possible to use highly realistic virtual reality in the elderly? A feasibility study with image-based rendering. *Neuropsych. Dis. Treat.*, 11: 557-563.
3. Black, D.S., Slavich, G.M. (2016). Mindfulness meditation and the immune system: a systematic review of randomized controlled trials. *Ann NY Acad Sci*, 30: 1-12.
4. Blennow, K., de Leon, M.J., Zetterberg, H. (2006). Alzheimer's disease. *Lancet*, 368:387-403.
5. Boggio, P.S., Khoury, L.P., Martins, D.C.S., Martins, O.E.M., de Macedo, E.C., Fregni, F. (2008). Temporal cortex direct current stimulation enhances performance on a Visual recognition memory task in

- Alzheimer disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 80:444-7.
6. Boggio, P.S., Khoury, L.P., Martins, D.C., Martins, O.E., de Macedo, E.C., Fregni, F. (2009). Temporal cortex direct current stimulation enhances performance on a visual recognition memory task in Alzheimer disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 80: 444-447.
 7. Boggio, P.S., Valasek, C.A., Campanhã, C., Giglio, A.C., Baptista, N.I., Lapenta, O.M., Fregni, F. (2011). Non-invasive brain stimulation to assess and modulate neuroplasticity in Alzheimer's disease. *Neuropsychol Rehabil*, 21 (5):703-16. doi: 10.1080/09602011.2011.617943.
 8. Boggio, P.S., Ferrucci, R., Mameli, F., Martins, D., Martins, O., Vergari, M. (2012) Prolonged visual memory enhancement after direct current stimulation in Alzheimer's disease. *Brain Stimul*, 5:223-30.
 9. Brunoni, A.R., Amadera, J., Berbel, B., Volz, M.S., Rizzerio, B.G., Fregni, F. (2011). A systematic Review on reporting and assessment of adverse effects associated with Transcranial direct current stimulation. *Int J Neuropsychopharmacol*, 14, 1133-1145.
 10. Brunoni, A.R., Nitsche, M.A., Bolognini, N., Bikson, M., Wagner, T., Merabet, L., et al. (2012). Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): challenges and future directions. *Brain Stimul*, 5: 175-95.
 11. Bystad, M., Grønli, O, Rasmussen, I.D., Gundersen, N., Nordvang, L., Iversen, H.W., Aslaksen, P.M. (2016). Transcranial direct current stimulation as a memory enhancer in patients with Alzheimer's disease: a randomized, placebo-controlled trial. *Alzheimer's Research & Therapy*, 8:13. DOI 10.1186/s13195-016-0180-3.
 12. Cappon, D., Jahanshahi, M., Bisiacchi, P. (2016). Value and Efficacy of Transcranial Direct Current Stimulation in the Cognitive Rehabilitation: A Critical Review Since 2000. *Frontiers in Neuroscience*, doi: 10.3389/fnins.2016.00157.
 13. Cohen-Mansfield, J., Thein, K., Dakheel-Ali, M., Marx M.S. (2010). The underlying meaning of stimuli: Impact on engagement of persons with dementia. *Psychiatr Res*, 177: 216-222. doi: 10.1016/j.psychres. 2009.02.010
 14. Cohen-Mansfield, J., Marx, M.S., Thein, K., Dakheel-Ali, M. (2011). The impact of stimuli on affect in persons with dementia. *J Clin Psychiatry*, 72: 480-486. doi: 10.4088/JCP.09m05694oli PMID: 21527124
 15. Coyle, H., Traynor, V., Solowij, N. (2015). Computerized and virtual reality cognitive training for individuals at high risk of cognitive decline: systematic review of the literature. *Am J Geriatr Psychiatry*, 23(4):335-59. doi: 10.1016/j.jagp.2014.04.009.
 16. Creswell, J.D., Irwin, M.R., Burklund, L.J., Lieberman, M.D., Arevalo, J.M.G., Ma, J., Crabb Breen, E., Cole, S.W. (2012). Mindfulness-Based Stress Reduction Training Reduce Loneliness and Pro-Inflammatory Gene Expression in Older Adults: A Small Randomized Controlled Trial. *Brain Behav Immun*, 26(7): 1095-1101. doi:10.1016/j.bbi.2012.07.006.
 17. Cheng, C.P.W., Chan, S.S.M., Mak, A.D.P., Chan, W.C., Cheng, S.T., Shi, L., Wang, D., Chiu-Wa, L. (2015). Would transcranial direct current stimulation (tDCS) enhance the effects of working memory training in older adults with mild neurocognitive disorder due to Alzheimer's disease: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 16: 479.
 18. Chiesa, A., Serretti, A. (2009). Mindfulness-Based Stress Reduction for Stress Management in Healthy People: A Review and Meta-Analysis. *J Altern Complement Med*, 15 (5): 593-600.

19. Cotelli, M., Manenti, R., Brambilla, M., Petesi, M., Rosini, S., Ferrari, C., Zanetti, O., Miniussi, C. (2014). Anodal tDCS during face-name associations memory training in Alzheimer's patients. *Frontiers Aging Neurosci*, 6 (38). doi: 10.3389/fnagi.2014.00038.
20. Davidson, R.J., Kabat-Zinn, J., Schumacher, J., Rosenkranz, M., Muller, D., Santorelli, S.F., Urbanowski, F., Harrington, A., Bonus, K., Sheridan, J.F. (2003) Alterations in brain and immune function produced by mindfulness meditation. *Psychosom Med*, 65: 564-570.
21. Elder, G.J., Taylor, J.P. (2014). Transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation: treatments for cognitive and neuropsychiatric symptoms in the neurodegenerative dementias? *Alzheimer's Res Ther*, 6: 74.
22. Epel, E., Daubenmier, J., Moskowitz, J.T., Folkman, S., Blackburn, E. (2009). Can meditation slow rate of cellular aging? Cognitive stress, mindfulness, and telomeres. *Ann NY Acad Sci*, 1172: 34-53. doi:10.1111/j.1749-6632.2009.04414.x.
23. Ferrucci R, Mameli F, Guidi I, Mrakic-Spota S, Vergari M, Marceglia S, et al. (2008). Transcranial direct current stimulation improves recognition memory in Alzheimer disease. *Neurology*, 71:493-8.
24. Fernandes-Medeiros, L., Custodio de Souza, I.C., Pinto-Vidor, L., De Souza, A., Deitos, A., Sarah-Volz, M., Fregni, F., Caumo, W., Torres, I.L.S. (2012). Neurobiological effects of transcranial direct current stimulation. A review. *Front Psychiatry*, 3 (110). Doi: 10.3389/fpsyt.2012.00110.
25. Flynn, D., van Schaik, P., Blackman, T., Fencott, C., Hobbs, B., Calderon, C. (2003). Developing a virtual reality-based methodology for people with dementia: a feasibility study. *Cyberpsychol Behav*, 6(6): 591-611.
26. Flöel, A., Cohen, L.G. (2010). Recovery of function in humans: cortical stimulation and pharmacological treatments after stroke. *Neurobiol Dis*, 37: 243-251.
27. Flöel, A., Suttorp, W., Kohl, O., Kurten, J., Lohmann, H., Breitenstein, C., Knecht, S. (2012). Non-invasive brain stimulation improves object-location learning in the elderly. *Neurobiol Aging* 33, 1682-1689.
28. Flöel, A. (2014). TDCS-enhanced motor and cognitive function in neurological diseases. *NeuroImage*, 85: 934-947.
29. Fox, K.C., Nijeboer, S., Dixon, M.L., Floman, J.L., Ellamil, M., Rumak, S.P., Sedlmeier, P., Christoff, K. (2014). Is meditation associated with altered brain structure? A systematic review and meta-analysis of morphometric neuroimaging in meditation practitioners. *Neurosci Biobehav Rev*, 43, 48-73.
30. Freitas, C., Mondragón-Llorca, H., Pascual-Leone, A. (2011). Noninvasive brain stimulation in Alzheimer's disease: systematic review and perspectives for the future. *Exp Gerontol*, 46: 611-27.
31. García-Betances, R.I., Jiménez-Mixco, V., Arredondo, M.T. Cabrera-Umpiérrez, M.F. (2014). Using Virtual Reality for Cognitive Training of the Elderly. *Am J of Alzheimer's Dis Other Dem*, 1-6. DOI: 10.1177/1533317514545866 aja.sagepub.com.
32. García-Betances, R.I., Waldmeyer M.T., Fico, G., Cabrera-Umpiérrez, M.F. (2015). A succinct overview of virtual reality technology use in Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci*, 7: 80. doi: 10.3389/fnagi201500080 PMID: 26029101.
33. Gates, N.J., Sachdev, P.S., Fiatarone Singh, M.A., Valenzuela M. (2011). Cognitive and memory training in adults at risk of dementia: A systematic review *BMC Geriatrics*, 2: 11-55.
34. Hansen, N. (2012). Action mechanisms of transcranial direct current stimulation

- in Alzheimer's disease and memory loss. *Frontiers in Psychiat*, doi: 10.3389/fpsyt.2012.00048.
35. Hölzel, B.K., Carmody, J., Vangel, M., Congleton, C., Yerramsetti, S.M., Gard, T., Lazar, S.W. (2011) Mindfulness practice leads to increases in regional brain gray matter density. *Psychiat Res*, 191: 36-43.
 36. Hughes, J.W., Fresco, D.M., Myerscough, R., van Dulmen, M., Carlson, L.E., Josephson, R. (2013). Randomized controlled trial of mindfulness-based stress reduction for prehypertension. *Psychosom Med*, 75: 721-728.
 37. Iyer, M.B., Mattu, U., Grafman, J., Lomarev, M., Sato, S., Wassermann, E.M. (2005). Safety and cognitive effect of frontal DC brain polarization in healthy individuals. *Neurology*, 64, 872-875.
 38. Janssen, I.M., Sturtz, S., Skipka, G., Zentner, A., Velasco Garrido, M., Busse, R. (2010). Ginkgo biloba in Alzheimer's disease: a systematic review. *Wien Med Wochenschr*, 160: 539-546.
 39. Jean, L., Bergeron, M.E., Thivierge, S., Simard, M., 2006. Cognitive intervention programs for individuals with mild cognitive impairment: systematic review of the literature. *Am J Geriatr Psychiat*, 18: 281-296.
 40. Koepsell, M.P., Monsell, S.E. (2012). Reversion from mild cognitive impairment to normal or near-normal cognition. Risk factors and prognosis. *Neurology*, 79: 1591-1598.
 41. Kueider, A.M., Parisi, J.M., Gross, A.L., Rebok, G.W. (2012). Computerized Cognitive Training with Older Adults: A Systematic Review. *Plos One*, 7 (7): e40588.
 42. Laneri, D., Schuster, V., Dietsche, B., Jansen, A., Ott, U., Sommer, J. (2016). Effects of Long-Term Mindfulness Meditation on Brain's White Matter Microstructure and its Aging. *Frontiers Aging Neurosci*, doi: 10.3389/fnagi.2015.00254.
 43. Larouche, E., Hudon, C., Goulet, S. (2014). Potential benefits of mindfulness-based interventions in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: An interdisciplinary perspective. *Behav Brain Res*, 276: 199-212.
 44. Oltra-Cucarella, J., Pérez-Elvira, R., Espert, R., Sohn McCormick, A. (2016). Are cognitive interventions effective in Alzheimer's disease? A controlled meta-analysis of the effects of bias. *Neuropsychology*, 30 (5): 631-652.
 45. Quintana Hernández D.J., Miró-Barrachina, M.T., Ibañez-Fernández, I., Santana del Pino, A., García-Rodríguez J., Hernández, J.R. (2014). Effects of a neuropsychology program based on mindfulness on Alzheimer's disease: Randomized double-blind clinical study. *Rev Esp Geriatr Gerontol*, 49: 165-172.
 46. Quintana Hernández D.J., Miró-Barrachina, M.T., Ibañez-Fernández, I., Santana Del Pino, A., Rojas Hernández J., Rodríguez García, J., Quintana-Montesdeoca M.P. (2015). Mindfulness-based stimulation in advanced Alzheimer's disease: A comparative, non-inferiority, clinical pilot study. *Rev Esp Geriatr Gerontol*, 50: 168-173.
 47. Quintana-Hernández, D.J., Miró-Barrachina, M.T., Ibañez-Fernández, I.J., Santana-del Pino, A., Quintana-Montesdeoca, M.P., Rodríguez-de Verad, B., Morales-Casanova, D., Pérez-Vieitez, M.C., Rodríguez-García, J., Bravo-Caraduje, N. (2016). Mindfulness in the Maintenance of Cognitive Capacities in Alzheimer's Disease: A Randomized Clinical Trial. *Alzheimer's Dis*, 50, 217-232.
 48. Kramer, A.F., Erickson, K.I. (2007). Capitalizing on cortical plasticity: influence of physical activity on cognition and brain function. *Trends Cogn Sci*, 11: 342-348.

49. Meinzer, M., Lindenber, R., Phan, M.T., Ulm, L., Volk, C., Flöel, A. (2015). Transcranial direct current stimulation in mild cognitive impairment: Behavioral effects and neural mechanisms. *Alzheimer's & Dementia*, 11: 1032-1040.
50. Manera, V., Chapoulie, E., Bourgeois, J., Guerchouche, R., Renaud, D., Ondrej, J., Drettakis, Robert, P. (2016). A Feasibility Study with Image-Based Rendered Virtual Reality in Patients with Mild Cognitive Impairment and Dementia. *Plos One*, DOI:10.1371/journal.pone.0151487.
51. Manenti, R., Brambilla, M., Petesi, M., Ferrari, C., Cotelli, M. (2013). Enhancing verbal episodic memory in older and young subjects after non-invasive brain stimulation. *Front Aging Neurosci*, 5, 49.
52. Moore, A., Gruber, T., Derose, J., Malinowski, P. (2012). Regular, brief mindfulness meditation practice improves electrophysiological markers of attentional control. *Front Hum Neurosci*, 10: 6-18.
53. Nardone, R., Bergmann, J., Christova, M., Caleri, F., Tezzon, F., Ladurner, G., et al. (2012). Effect of transcranial brain stimulation for the treatment of Alzheimer disease: a review. *Int J Alzheimers Dis*, 687909.
54. Nash, J.D., Newberg, A. (2013). Toward a unifying taxonomy and definition for meditation. *Front Psychol*, 4: 806-813.
55. Newberg, A.B., Wintering, N., Khalsa, D.S., Roggenkamp, H., Waldman, M.R. (2010). Meditation effects on cognitive function and cerebral blood flow in subjects with memory loss: A preliminary study. *J Alzheimers Dis*, 20: 517-526.
56. Nitsche, M.A., Fricke, K., Schlitterlau, U., Liebetanz, D., Lang, N., Henning, S., Tergau, F., Paulus, W. (2003). Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct stimulation in humans. *J Physiol*, 553 (1): 293-301.
57. Nitsche, M.A., Cohen, L.G., Wassermann, E.M., Priori, A., Lang, N., Antal, A., Paulus, W., Hummel, F., Boggio, P.S., Fregni, F., Pascual-Leone, A. (2008). Transcranial direct current stimulation: State of the art. *Brain Stimul*, 1: 206-23.
58. O'Neil, M.E., Freeman, M., Christensen, V., Telerant, R., Addleman, A., Kansagara, D. (2011). A systematic evidence review of non-pharmacological interventions for behavioral symptoms of dementia. Washington, DC: Department of Veterans Affairs.
59. Optale, G., Urgesi, C., Busato, V., Marin, S., Piron, L., Priftis, K. (2010). Controlling memory impairment in elderly adults using virtual reality memory training: a randomized controlled pilot study. *Neurorehabil. Neural Repair*, 24: 348-357. doi: 10.1177/1545968309353328
60. Paller, K.A., Creery, J.D., Florczak, S.M., Weintraub, S., Mesulam, M.M., Reber, P.J., Kiragu, J., Rooks, J., Safron, A., Morhardt, D., O'Hara, M., Gigler, K.L., Molony, J.M., Maslar, M. (2015). Benefits of mindfulness training for patients with progressive cognitive decline and their caregivers. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, 30: 257-267.
61. Rango, M., Cogiamanian, F., Marceglia, S., Barberis, B., Arighi, A., Biondetti, P., Priori, A. (2008). Myoinositol content in the human brain is modified by transcranial direct current stimulation in a matter of minutes: a 1H-MRS study. *Magn Reson Med*, 60, 782-789.
62. Rizzo, A.A., Kim G.J. (2005). A SWOT analysis of the field of VR rehabilitation and therapy. *Presence Teleoper. Virtual Environ*, 14: 119-146. doi: 10.1162/1054746053967094.
63. Robert, P.H., König, A., Amieva, H., Andrieu, S., Bremond, F., Bullock, R. (2014) Recommendations for the use of serious games in people with Alzheimer's disease, related disorders and frailty. *Front. Aging Neurosci*, 6: 54 doi: 10.3389/fnagi.201400054

64. Rosenkranz, M.A., Davidson, R.J., Maccoun, D.G., Sheridan, J.F., Kalin, N.H., Lutz, A. (2013). A comparison of mindfulness based stress reduction and an active control in modulation of neurogenic inflammation. *Brain Behav Immun*, 27: 174-184.
65. Ross, L.A., McCoy, D., Coslett, H.B., Olson, I.R., Wolk, D.A (2011). Improved proper name recall in aging after electrical stimulation of the anterior temporal lobes. *Front Aging Neurosci*, 3:16.
66. Rossini, P.M., Burke, D., Chen, R., Cohen, L.G., Daskalakis, Z., Dilorio, R., et al. (2015). Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clin Neurophysiol*, 126, 1071-1107.
67. Sandrini, M., Cohen, L.G. (2013). Noninvasive brain stimulation in neurorehabilitation. *Handb Clin Neurol*, 116, 499-524.
68. Sandrini, M., Cohen, L.G. (2014). Effects of brain stimulation on declarative and procedural memories. In: Cohen-Kadosh, R. (Ed.), *The Stimulated Brain*. Elsevier, Amsterdam, pp. 237-256.
69. Sandrini, M., Manenti, R., Brambilla, M., Cobelli, C., Cohen, L.G. (2016). Older adults get episodic memory boosting from noninvasive stimulation of prefrontal cortex during learning. *Neurobiol Aging* 39, 210-216.
70. Shaurya-Prakash, R., De-Leon, A.A., Klatt, M., Malarkey, W., Patterson, B. (2013). Mindfulness disposition and default mode network connectivity in older adults. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 8: 112-117.
71. Shaurya-Prakash, R., Hussain, M.A., Schirda, B. (2015). The Role of Emotion Regulation and Cognitive Control in the Association Between Mindfulness Disposition and Stress. *Psychology and Aging*, 30 (1): 160-171.
72. Smart, C.M., Segalowitz, S.J., Mulligana, B.P., Koudysa, J., Gawryluka, J.R. (2016). Mindfulness Training for Older Adults with Subjective Cognitive Decline: Results from a Pilot Randomized Controlled Trial. *J Alzheimer's Dis*, 52: 757-774.
73. Sperling, R.A., Aisen, P.S., Beckett, L.A., Bennett, D.A., Craft, S., Fagan, A.M., Iwatsubo, T., Jack Jr., C.R., Kaye, J., Montine, T.J., Park, D.C., Reiman, E.M., Rowe, C.C., Siemers, E., Stern, Y., Yaffe, K., Carrillo, M.C., Thies, B., Morrison-Bogorad, M., Wagster, M.V., Phelps, C.H. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging—Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.*, 7: 280-292.
74. Strauss, C., Cavanagh, K., Oliver, A., Pettman, D. (2014). Mindfulness-based interventions for people diagnosed with a current episode of an anxiety or depressive disorder: A meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS One*, 9: 96-110.
75. Stagg, C.J., Nitsche, M.A. (2011). Physiological basis of transcranial direct current stimulation. *Neuroscientist*, 17:37-53.
76. Teasdale, J.D., Segal, Z.V., Williams, J.M., Ridgeway, V.A., Soulsby, J.M., Lau, M.A. (2000) Prevention of relapse/recurrence in major depression by mindfulness-based cognitive therapy. *J Consult Clin Psychol*, 68: 615-623.
77. Vestergren, P., Nilsson, L.G., (2010). Perceived causes of everyday memory problems in a population-based sample aged 39-99. *Appl Cogn Psychol*, 25:641-646.

78. Yuan, H., Tabarak, S., Yu, J., Lei, X. (2015). Transcranial direct current stimulation in patients with Alzheimer's disease: challenges and responses. *ADMET & DMPK* 3(3) (2015) 235-241; doi: 10.5599/admet.3.3.199.
79. Wells, R.E., Yeh, G.Y., Kerr, C.E., Wolkin, J., Davis, R.B., Tan, Y., Spaeth, R., Wall, R.B., Walsh, J., Kaptchuk, T.J., Press, D., Phillips, R.S., Kong, J. (2013a). Meditation's impact on default mode network and hippocampus in mild cognitive impairment: A pilot study. *Neurosci Lett*, 556: 15-19.
80. Wells, R.E., Kerr, C.E., Wolkin, J., Dossett, M., Davis, R.B., Walsh, J., Wall, R.B., Kong, J., Kaptchuk, T., Press, D., Phillips, R.S., Yeh, G. (2013b). Meditation for adults with mild cognitive impairment: A pilot randomized trial. *J Am Geriatr Soc*, 61: 642-645.
81. Zinke, K., Zeintl, M., Eschen, A., Herzog, C., Kliegel, M. (2012). Potentials and limits of plasticity induced by working memory training in old-old age. *Gerontology*, 58:79-87.

Manejo de los síntomas psicológicos y conductuales de las demencias

Jorge Martínez Salvador

Joaquín Escudero Torrella

Gladis Esteve Blasco

Carmen Pascual Calatayud

Rocío Roselló Miranda

Servicio de Psiquiatría. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia

Unidad de Demencias. Servicio de Neurología.

Consortio Hospital General Universitario. Valencia

1. Introducción

Los pacientes con demencia presentan síntomas o signos derivados de la disfunción progresiva de las funciones cognitivas que son incluidos dentro de los criterios diagnósticos del propio síndrome y de cada una de las entidades específicas que con más frecuencia la provocan. Pero junto a ellos, también aparecen otras manifestaciones que han venido siendo denominadas de variadas formas (no cognitivas, neuropsiquiátricas, etc..), aunque finalmente parece que para describirlas se ha consolidado el término de –Síntomas Psicológicos y Conductuales de la Demencia– (SPCD)¹. Con éste nos referimos a los síntomas de alteración de la percepción, del contenido del pensamiento, del estado de ánimo o a las especiales conductas que a menudo se presentan en estos pacientes.

Constituyen un grupo heterogéneo de síntomas, signos y síndromes que han sido agrupados de forma diversa por los distintos autores. La *International Psychogeriatrics Association* (IPA) los divide desde la perspectiva clínica en conductuales (directamente observables) o psicológicos (reconocidos tras las entrevistas al paciente o familiar). Entre los primeros se incluirían el vagabundeo, agitación, agresión, inquietud, conducta de oposición, conductas sexuales inapropiadas y reacciones catastróficas. Dentro de los psicológicos estarían la psicosis, alucinaciones, delirios, falsos reconocimientos, depresión, ansiedad y apatía².

Estos SPCD son muy frecuentes, de forma que la práctica totalidad de los pacientes presentará alguno o algunos de los mismos a lo largo de su evolución, desde las

fases de Deterioro Cognitivo Leve (DCL) hasta la demencia, dependiendo sobre todo de la entidad concreta responsables del síndrome³. En el DCL la prevalencia es elevada (35-70%), siendo la depresión, ansiedad, irritabilidad y apatía los más frecuentes. Conforme avanza la demencia se acentúan los trastornos de la actividad, las alucinaciones, la agitación⁴ y los trastornos del sueño⁵. Por el contrario, mejoran los delirios, las alteraciones afectivas, la ansiedad y las fobias. Como podemos comprender estas manifestaciones acaban siendo más prevalentes en los estadios intermedios de la enfermedad. Pueden aparecer tanto en los pacientes más jóvenes como en los más ancianos^{6,7}, sin claras diferencias entre sexos.

Aunque pueden aparecer de forma aislada, los SPCD suelen tender a agruparse, distribuyéndose según algunos autores en tres grandes síndromes: 1) psicótico que incluiría la agitación, irritabilidad, alucinaciones y delirios; 2) anímico que incluiría la ansiedad y depresión y 3) frontal que incluiría la desinhibición y la euforia. Otros hablan de un grupo psicótico, uno afectivo y uno no neuro-psiquiátrico⁸. La apatía suele ser independiente, apareciendo en cualquier fase de la demencia, y la agitación también se asocia con muchas de estas manifestaciones. En general, no se ha encontrado una correlación clara entre el declinar cognitivo y los SPCD, salvo quizás con la apatía, la irritabilidad y la agitación⁹.

La importancia de estos SPCD viene dada no solo por su valor clínico, sino porque supone un elemento de gran estrés para el entorno del paciente, mucho mayor que los síntomas cognitivos, y en ocasiones acaba siendo el detonante para su institucionalización (primera causa de ingreso en centros geriátricos)¹⁰. A esto se suma que su aparición suele condicionar la prescripción de fármacos psicótrópos que aunque puedan ser beneficiosos, en ocasiones provocan efectos secundarios no deseados que conllevan riesgos potenciales para el paciente, pudiendo ambas cosas (los SPCD y los fármacos) incrementar el riesgo de mortalidad¹¹.

Los cambios que se producen en el cerebro de los pacientes con demencia, incluidas las alteraciones neurodegenerativas, de neurotransmisores y las evidentes modificaciones de las diversas redes neuronales son responsables no solo de los síntomas cognitivos sino también de los SPCD, aunque estos últimos suelen relacionarse más con disfunciones de los lóbulos frontales y/o temporales. La afectación predominante del hemisferio izquierdo suele provocar más conciencia de enfermedad, depresión y ansiedad, mientras que la de derecho incluye una menor conciencia de los síntomas por parte del paciente¹².

Hay que tener en cuenta, que tanto la alteración cognitiva, como la aparición de dependencia, la personalidad premórbida (y otros factores del paciente), las condiciones del entorno y la actitud de los cuidadores serán elementos fundamen-

tales en la aparición de estos SPCD, produciéndose una interacción compleja de estos diversos factores (biológicos, psicológicos, psicosociales y ambientales). Esto puede condicionar una enorme vulnerabilidad del paciente ante diversos estímulos estresantes que se podrían acabar manifestando clínicamente como SPCD. Algunos autores postulan que estos síntomas se deberían a la aparición de necesidades psicológicas no satisfechas (como aquellas que se asocian a sed, hambre, sensación de abandono, miedo, etc.). Por último, se han implicado a factores ambientales (como el ruido, la estimulación excesiva, luz inadecuada, ambientes confusos, demandas excesivas, conductas alteradas de los acompañantes, falta de rutina diaria, etc..) como detonantes de la aparición de los SPCD⁸.

No existe un único tratamiento estándar que funcione en todos los pacientes y en todas las situaciones con SPCD. El primer paso suele ser determinar la causa que provoca dicha síntoma o conducta (¿por qué está pasando?) e intentar si es posible corregirla o modificarla, mediante actuaciones puntuales o la aplicación de tratamientos no farmacológicos, antes de dar el paso a la prescripción de fármacos. En la selección del producto más adecuado hay que hacer un detallado balance riesgo/beneficio, tener en cuenta la edad y comorbilidad del paciente, empezar y subir lentamente la medicación, informar al paciente y/o cuidador de forma precisa y siempre reevaluar periódicamente la necesidad del tratamiento. El objetivo fundamental no es eliminar el síntoma, sino intentar entenderlo y resolver las necesidades no cubiertas responsables del mismo¹³.

En la práctica clínico podemos usar ciertas herramientas para la medición de estos SPCD, siendo el Neuropsychiatric Inventory (NPI) la más utilizada². El presente capítulo pretende ofrecer una visión práctica del abordaje y tratamiento de los mismos, a pesar de las limitaciones terapéuticas actuales, la falta de evidencias y de claras indicaciones en las guías de práctica clínica, que acaba generando en ocasiones una cierta contradicción entre lo que se recomienda y lo que finalmente se hace en la práctica clínica diaria.

2. Síntomas psicológicos y conductuales de las demencias

Dentro de estos SPCD se incluyen los siguientes^{2,14}:

2.1. Trastornos de conducta

2.1.1. Agitación y Agresividad

Se puede definir la agitación como una actividad verbal o motora que no surge de unas necesidades concretas, que es inapropiada y que puede ser el síntoma

de otros trastornos psiquiátricos coincidentes con la demencia (como la depresión, un trastorno psicótico o un delirium). También existe la posibilidad de que enfermedades médicas concomitantes sean las responsables de estas conductas (dolor, estreñimiento, infecciones urinarias, descompensaciones cardíaco-respiratorias, etc.)¹⁵.

La agitación suele relacionarse con la agresividad, hiperactividad e irritabilidad, y en ocasiones es difícil definir con claridad a cuál de estas conductas nos referimos. Algunos autores subdividen la agitación en física (agresiva o no agresiva) y verbal (agresiva o no agresiva)¹⁶. La IPA sugiere que el comportamiento agresivo sería un subtipo de agitación, asociándolo a la actividad motora excesiva, e incluyéndolos todos ellos dentro de un síndrome de hiperactividad¹⁷. La agresividad puede aparecer asociada a las otras alteraciones de conducta y demás SPCD. La prevalencia de estas conductas (agitación/agresividad) en la demencia puede ir desde el 30% en las fases leves hasta el 47% en las severas. Muchas veces se suelen resolver espontáneamente en el curso de 4-6 semanas, aunque en ocasiones la agitación puede ser más persistente. Parece que se encuentra una correlación positiva entre el grado de deterioro cognitivo y la aparición de la agitación.

Los hallazgos neurobiológicos más consistentes relacionan estas conductas con alteraciones de los lóbulos frontales, y en menor medida de la ínsula, las regiones temporales y el cíngulado. Se ha encontrado una hipoperfusión de la corteza temporal anterior izquierda, dorsolateral frontal bilateral y parietal derecha¹⁸, una mayor cantidad de ovillos neurofibrilares en la corteza fronto-orbital, una correlación con la proteína tau en LCR, y una disminución de actividad de la colinacetil transferasa en el córtex temporal y frontal. Todo ello podría sostener que estas manifestaciones quizás se relacionen con un mayor grado de neurodegeneración¹⁹.

Como en otros SPCD el tratamiento inicial de elección es el análisis detallado de las potenciales causas y su posible modificación, seguido de un tratamiento no farmacológico si disponemos de él, para en último lugar intentar un abordaje farmacológico.

A nivel práctico en casos de agitación leve puntual utilizaremos lorazepam o lormetazepam (1-2 mgr). En el caso de que precisemos un tratamiento de mantenimiento iniciaremos con trazodona (100-300 mgr/día) o un ISRS. Si es más severa precisaremos un neuroléptico atípico (de elección la quetiapina, 75-150 mgr/día). Si es necesario tratamiento parenteral utilizaremos ziprasidona, aripiprazol o haloperidol. Otras alternativas pasan por los antiepilépticos u otros fármacos puntuales.

2.1.2. Trastornos de la actividad

Vagabundeo:

Consiste en la deambulación de manera continua en el lugar donde se encuentran, saliendo de su casa o de donde se encuentra el cuidador. Con frecuencia se acentúa por la noche y se asocia con mayor número de accidentes. El vagabundeo en la demencia vascular se relaciona con una disminución del metabolismo en el cerebelo, además de otras áreas cerebrales.

Actividad sin objetivo:

Consiste en la realización de actividades sin finalidad. Realizan multitud de movimientos repetidos que no llevan a ningún objetivo, como abrir y cerrar un cajón, empaquetar y desempaquetar ropa o preguntar repetidamente las mismas cosas una y otra vez, a pesar de haber obtenido respuesta.

Actividades y conductas ritualistas:

Consisten en la repetición de actividades complejas como caminar siempre por el mismo sitio, ritualización en el aseo y vestido, almacenar y acumular objetos, comida y dinero en lugares inapropiados. Estas conductas son más características de la demencia fronto-temporal (DFT).

A nivel práctico, en estas conductas recomendaremos las mismas indicaciones que para la agitación. Es también útil mantener una cierta actividad física (paseo, etc..) y patrones mantenidos de actividades rutinarias.

2.1.3. Alteración del ritmo circadiano

El ritmo sueño-vigilia irregular es frecuente en pacientes con afectación cerebral difusa, debido a la degeneración de las neuronas del marcapasos circadiano y el núcleo supraquiasmático hipotalámico. Este ritmo irregular consiste en la distribución caótica de los periodos de sueño y vigilia durante el día y la noche, siendo la cantidad total del sueño normal pero no su distribución a lo largo de las 24 horas del día, produciéndose una sensación de hipersomnía diurna e insomnio nocturno²⁰. El síndrome del atardecer (o de la guardería) es la aparición o empeoramiento de ciertos SPCD al atardecer o anochecer, generalmente agitación o alteraciones del sueño, que podría relacionarse con alteraciones de los ritmos circadianos.

El insomnio es un síntoma muy frecuente (25-67%) en todos los tipos de demencia, siendo preciso en primer lugar descartar como responsable a otras causas

de comorbilidad (dolor, etc.), o toma de fármacos (antiparkinsonianos, antidepresivos, etc.). Las benzodiazepinas son las más utilizadas para su tratamiento, aunque no existen claras evidencias de su eficacia en la demencia¹⁵. Son preferibles las de acción corta, o los hipnóticos no benzodiazepinas (zolpidem), con la precaución de vigilar las reacciones paradójicas que a veces aparecen en estos últimos. En el caso de los trastornos del sueño REM (Demencia Asociada a Enfermedad de Parkinson y Demencia por Cuerpos de Lewy) se utilizará el clonazepam a dosis bajas.

En general la trazodona será el fármaco de primera elección, sobre todo en la EA donde dispone de evidencia, a dosis normalmente entre 50-100 mg, aunque en ocasiones tendrá que incrementarse hasta los 200 mg. Otras alternativas son la mirtazapina (15-30 mg), el clormetiazol (1-2 por la noche), la pregabalina (150 mg por la noche), la melatonina o la quetiapina (iniciar con 25 mgr).

2.1.4. Trastorno de la conducta alimentaria

La hiperfagia y el aumento de peso junto con hábitos estereotipados en cuanto a preferencias alimentarias, negativismo a ingerir alimentos y conductas de hiperoralidad incluyendo la ingesta de objetos no comestibles, alcohol y tabaco son frecuentes en las demencias, principalmente en la DFT.

Algunos pacientes presentan una resistencia o falta de colaboración en las tareas más básicas, no solo en la alimentación, sino también en la higiene, etc. que puede llegar a dificultar mucho su atención y afectan notablemente al cuidador².

A nivel práctico el aumento de apetito lo trataremos con fluoxetina (10-40 mg) por su efecto anoréxico. Por el contrario, la falta de apetito la trataremos con mirtazapina u otros ISRS con efecto orexígeno, o bien acetato de megestrol, aspartato-arginina o ciproheptadina. La resistencia al cuidado, sobre todo en la higiene podemos resolverla con pautas puntuales de benzodiazepinas de acción corta.

2.1.5. Trastorno de tipo sexual

Los trastornos de esta esfera pueden reflejarse como conductas sexuales inapropiadas (físicas o verbales) que de forma persistente condicionan una desinhibición o hipersexualidad hacia los demás o hacia sí mismo²¹, o por el contrario de forma más habitual se pueden expresar por una falta de deseo sexual. Son más frecuentes en hombres que en mujeres y en fases avanzadas de la demencia. Hay que vigilar su posible relación con la toma de algunos fármacos (agonistas

dopaminérgicos, benzodiazepinas, ISRS) y/o de alcohol. Los comportamientos desinhibidos se relacionan más con la DFT, aunque también aparecen en la EA.

Se dispone de poca información sobre los fármacos más efectivos para el control de estas alteraciones, no existiendo indicaciones específicas para los mismos. Se pueden utilizar los antidepresivos (ISRS), los neurolépticos o los compuestos hormonales (medroxiprogesterona parenteral o acetato de ciproterona oral a dosis de 50-100 mg al día). Otros fármacos utilizados son la gabapentina a dosis de 900 mg, la carbamazepina, betabloqueantes, cimetidina o leuprolida²².

2.2. Síntomas psicóticos: Ideación delirante y alteraciones senso perceptivas

La presencia de síntomas psicóticos en la demencia es frecuente en todos los estadios de la misma, siendo en ocasiones difícil reconocerlos porque se pueden confundir con los propios síntomas cognitivos, con un delirio o con otros síntomas neuropsiquiátricos. En la Enfermedad de Alzheimer (EA) la prevalencia media es de un 25% (20-50%), siendo baja en la fase inicial, e incrementándose en la moderada para volver a disminuir en la severa, aunque en esta última puede que el paciente ya no verbalice el problema. En la actualidad es el segundo trastorno psicótico en la población después de la esquizofrenia, y pronto será el primero.

La psicosis se suele asociar a una mayor disfunción frontal²³. Se ha objetivado una fuerte asociación con anomalías en la perfusión en zonas frontales sobre todo y menos en temporales²⁴, más concretamente en el gyrus cingulado, corteza prefrontal dorsal y medial, polo frontal inferior e incluso en áreas subcorticales²⁵. Mediante Resonancia Magnética se ha encontrado una reducción de la sustancia gris del córtex frontal y una mayor afectación de regiones neocorticales frontales (dorsolateral y prefrontal)²⁶. En los hallazgos anatómo-patológicos también se registra una mayor alteración del sistema límbico²⁷, una mayor densidad de placas seniles y de haces neurofibrilares en el prosubiculum y córtex frontal, respectivamente²⁸. A nivel neuroquímico se ha objetivado un aumento de receptores muscarínicos (M2 pre-sinápticos) y D3 en el núcleo accumbens, y una ración incrementada de Acetilcolina-esterasa / 5HT2 en pacientes con EA²⁹.

Este síntoma se suele asociar sobre todo con la agresividad y la agitación, condicionando todo ello una mayor alteración funcional, un mayor estrés familiar, un mayor índice de institucionalización y un incremento de la mortalidad. Se ha encontrado en estudios transversales una correlación de la psicosis con una mayor alteración cognitiva y una mayor velocidad del declinar cognitivo, incluso en fases de la demencia anteriores a la psicosis. Esto induce hacia la hipótesis de que la EA con psicosis supondría un fenotipo de enfermedad más agresivo³⁰, y su

peor evolución no sería debida exclusivamente a la toma de fármacos (neurolépticos sobre todo) como se pensaba previamente.

2.2.1. Ideación delirante

La prevalencia de sintomatología delirante en pacientes con demencia oscila entre el 20 al 70% según las series, aunque la media está alrededor del 25%. Son más frecuentes en la Demencia por Cuerpos de Lewy (DCLw) y Demencia asociada a la Enfermedad de Parkinson (DAP), seguido de la EA, mientras que en la DFT son infrecuentes (10%). Los delirios pueden aparecer tempranamente (sobre todo en DCLw), pero habitualmente ocurren en estadios más avanzados (sobre todo en la EA). Para la producción de delirios se requiere cierta reserva encefálica, por lo que serán muy poco frecuentes en estadios muy avanzados de la enfermedad. El delirio suele ser simple, poco estructurado y no es especialmente extraño o extravagante³¹.

Los trastornos delirantes más frecuentes son los de sospecha o certeza de robo. Otros también frecuentes hacen referencia a que hay extraños en la casa, que el lugar donde viven no es su casa. En el delirio de abandono el enfermo se da cuenta de que representa una carga para su entorno familiar y cree que su familia está tramando algo para librarse de él. También puede aparecer el síndrome de Capgras, en el que el enfermo afirma que algunos miembros de su familia no son realmente ellos, sino otras personas que los suplantan. Estos trastornos delirantes se han interpretado bien como problemas de falsos reconocimientos (errores perceptivos) o como una respuesta adaptativa que resulta del progresivo deterioro cognitivo y de la menor capacidad para interpretar de forma adecuada la realidad.

2.2.2. Alteraciones senso perceptivas

Alucinaciones visuales:

Son las más frecuentes (alrededor del 20%), se relacionan con alteraciones visuales, presencia de agnosia visual, y atrofia del lóbulo occipital. También pueden estar causadas por enfermedad física concomitante o por el consumo de medicación o tóxicos. Son más frecuentes en la DCLw y DAP (cerca del 80%), donde con frecuencia pueden ser la primera manifestación de la misma, o en ocasiones ser secundarios a efectos de la medicación dopaminérgica. Hay que tener especial cuidado en no confundirlos con los episodios alucinatorios visuales del síndrome de Charles-Bonnet, que aparece en ancianos con pérdida visual (pero sin deterioro cognitivo)².

Alucinaciones auditivas:

Los pacientes refieren que oyen las voces de familiares fallecidos, otras personas, etc. y que hacen comentarios sobre él, o les hablan.

Dentro de los diversos SPCD la agitación (agresiva o no agresiva) y la psicosis son los más difíciles de manejar. Las alucinaciones se pueden resolver de forma espontánea, pero la agitación y los delirios son más persistentes. Como hemos visto en síntomas precedentes el tratamiento farmacológico de este cuadro se iniciará cuando sea moderado o severo, y no se resuelva con las medidas previas. Los fármacos de elección serán los neurolépticos, preferentemente la quetiapina⁸.

2.3. Trastornos afectivos

2.3.1. Depresión

Diversos estudios longitudinales han demostrado que la depresión es un factor de riesgo para la aparición posterior de una demencia, y con cierta frecuencia el síndrome depresivo puede ser la primera manifestación de una EA que evoluciona posteriormente hacia la fase de demencia³². Esto condiciona que sea difícil el diagnóstico diferencial entre depresión con síntomas de demencia y demencia con síntomas depresivos³³. Hay que tener en cuenta que hasta un 42% de la puntuación global de las escalas de depresión se puede explicar por el deterioro cognitivo. Los datos más importantes que debemos valorar para su diferenciación serán los antecedentes depresivos previos, la instauración relativamente breve de los síntomas, la presencia de ánimo deprimido, desesperanza, anhedonia, la preocupación por los déficits neuropsicológicos, y la buena respuesta al tratamiento (**Tabla 1**). Aunque finalmente el uso juicioso de los biomarcadores y la evolución temporal nos pueden ayudar a resolver este frecuente dilema entre depresión y/o demencia.

Algunos síntomas depresivos como el insomnio, la anorexia, el llanto y la tristeza, se observan en pacientes con demencia, independientemente del grado de deterioro cognitivo. Sin embargo, la desesperanza, el sentimiento de culpa y la ansiedad aparecen con menos frecuencia en demencias graves.

Se ha objetivado mediante Tomografía de Emisión de Positrones (TEP) la presencia de un hipometabolismo frontal en pacientes con depresión y demencia. También se ha encontrado un mayor número de placas y haces neurofibrilares en los pacientes con EA que tenían una historia previa de depresión¹².

Tabla 1.

Diagnóstico Diferencial entre Depresión y Demencia

Depresión	Demencia
Cualquier edad	Excepcional antes de los 45
Inicio en un periodo concreto en semanas	Inicio impreciso, lento, en meses, años
Progresión rápida	Progresión lenta
La familia es consciente del trastorno y su gravedad	La familia lo desconoce durante mucho tiempo
Frecuentes antecedentes psiquiátricos	Menor frecuencia de antecedentes psiquiátricos
Suelen recibir atención médica poco después de la aparición del cuadro	Hay un periodo largo de tiempo hasta que recibe tratamiento médico
Quejas de tristeza	Alteración afectiva fluctuante
Frecuentes y detalladas quejas de pérdidas cognitivas	Quejas escasas y vagas
Enfatiza sus incapacidades y exagera sus fracasos	El paciente oculta sus incapacidades, muestra satisfacción por lo que hace aunque sea sencillo y trivial
Realiza escasos esfuerzos, dando respuestas del tipo "no se"	Se esfuerza, aunque da respuestas aproximadamente y erróneas
Comunica un sentimiento de sufrimiento	Parece no estar afectado ni preocupado
Pérdida rápida de habilidades sociales	Mantenimiento relativo de habilidades sociales.
La conducta a veces es incongruente con la escasa gravedad del deterioro cognitivo	La conducta es congruente con el grado de deterioro cognitivo
Infrecuente agravamiento nocturno	Frecuente agravamiento nocturno
Afectación similar de la memoria remota y la memoria reciente	Mayor afectación de la memoria reciente
Atención y concentración bien conservadas	Pérdida de la atención y la concentración
Despertar precoz	Inversión del ritmo vigilia-sueño
EEG normal	EEG lentificado con posibles ritmos delta y theta.
PET fdg: hipoperfusión frontal o normal	PET fdg; hipoperfusión parietal
RM cerebral: no atrofia temporal	RM cerebral: atrofia temporal
Amiloide negativo (LCR, PET)	Amiloide positivo (LCR o PET)

Existen evidencias de calidad moderada de que el tratamiento psicológico podría mejorar la depresión y en menor medida la ansiedad de pacientes con demencia. A nivel farmacológico son de elección los antidepresivos, comenzando por los ISRS⁹. La terapia electro-convulsiva puede considerarse como una opción en pacientes con depresión severa refractaria a otros tratamientos, en los que se objetive riesgo vital y siempre que el balance riesgo-beneficio sea favorable⁸.

2.3.2. Manía

Producida por fenómenos desinhibitorios a nivel fronto-subcortical, pueden aparecer cuadros maniformes en aproximadamente un 5-15% de los casos de demencia. El diagnóstico diferencial se plantea fundamentalmente con la DFT. En ocasiones, si la manía se presenta como un cuadro de agitación, desorientación, trastorno de la memoria, fuga de ideas y lenguaje incoherente puede confundirnos con un delirium, aunque en este último el nivel de conciencia estará alterado². El tratamiento consistirá en neurolépticos atípicos, litio o antiepilépticos (carbamazepina, valproato, lamotrigina o levetiracetam)⁸.

2.4. Trastorno de ansiedad

Es frecuente que se presenten trastornos de ansiedad generalizada que se suelen manifestar en forma de irritabilidad, inquietud motora, intranquilidad y distintas preocupaciones por el futuro, su salud, su situación económica, etc. En muchas ocasiones estos síntomas aparecen en la fase de DCL previa a la demencia. En ocasiones pueden aparecer reacciones catastróficas como expresión de fenómenos de ansiedad o frustración en estos pacientes. Suelen ser autolimitadas, y se pueden manifestar como agresión verbal o física².

El tratamiento se iniciará por terapias no farmacológicas. En cuanto a los fármacos se incluirán los ISRS o la trazodona, seguido de las benzodiazepinas de acción corta, los antiepilépticos, el propranolol o la quetiapina.

2.5. Alteraciones de la personalidad

Tienden a aparecer tempranamente en el curso de la enfermedad y afectan a casi la totalidad de los pacientes. Las alteraciones más frecuentes por orden son la agitación (60%), irritabilidad (43%), disforia (28%), conductas motoras aberrantes (38%), desinhibición (36%), exageración o rigidificación de rasgos previos de personalidad, déficit de control emocional, abandono de hobbies y pérdida de interés por los sentimientos de los demás³⁴. Estas alteraciones son más frecuentes

en la DFT, pudiendo aparecer de forma muy precoz a diferencia de la EA. El tratamiento de las mismas será sintomático.

2.6. Apatía

La apatía se define como un síndrome conductual consistente en una reducción cuantitativa de los movimientos voluntarios autogenerados o de los que responden a algún propósito³⁵. Se produce una hipoactividad global tanto en actividades básicas (comer, caminar, asearse, etc.), como en las dirigidas (iniciar o mantener alguna actividad, etc.). Es el SPCD más frecuente de la EA, con una prevalencia que oscila entre el 36 al 72%, y que también aparece en fases tempranas de DCL. No obstante, sólo en un 13% se observa sin estar asociado a una depresión mayor o a un trastorno distímico. En el caso de la DFT es uno de los criterios diagnósticos de las formas conductuales, siendo unos los síntomas más frecuentes al inicio y durante la evolución de la misma. Se asocia a mayor incapacidad en la realización de las actividades de la vida diaria, a un mayor deterioro cognitivo, a una edad más avanzada, y a una peor conciencia tanto de los déficits cognitivos como de la propia apatía³⁶.

Aunque se desconoce la alteración subyacente que explique este síntoma, sí que suele estar relacionada con la severidad de la alteración cognitiva (aumenta su prevalencia conforme avanza la demencia), y con las alteraciones ejecutivas. Se ha propuesto que la apatía resultaría de la incapacidad del individuo para unir valor motivacional a estímulos internos o externos.

Los correlatos anatómicos encontrados en la EA incluyen una mayor carga lesional en el cíngulo anterior y posterior de forma bilateral, en el córtex orbito-frontal y temporal inferior. También se ha relacionado con la presencia de haces neurofibrilares en cíngulo anterior, y de betamiloide en zonas frontales (estudios de TEP). Se ha encontrado en fases iniciales un déficit colinérgico derivado de la atrofia del núcleo basal de Meynert, mientras que en fases más avanzadas aparece una reducción más amplia de la función colinérgica asociada a la extensión lesional al córtex prefrontal y circuitos fronto-subcorticales³⁶.

Para el tratamiento de la apatía se han utilizado terapias no farmacológicas (mediante un incremento de los beneficios del ambiente o de mejora de la comunicación). Los inhibidores de la acetil-colin-esterasa (IACHs) parecen ser efectivos (en algunos ensayos) en la reducción de la apatía en la EA, Demencia Mixta y DCLw. Se han obtenido algunos resultados positivos también con el metilfenidato y el ginko biloba. Otros fármacos utilizados son los ISRS, bupropión, antiparkinso-

nianos (pramipexole, amantadina, y selegilina) y otros agentes monoaminérgicos (dextroanfetamina y modafinilo)³⁷.

3. Tratamiento no farmacológico y ambiental de los síntomas psicológicos y conductuales de las demencias

3.1. Terapias no farmacológicas en las alteraciones conductuales en la Demencia

La terapia no farmacológica en sus diversas formas se ha ido consolidando como una alternativa terapéutica en los trastornos neurocognitivos, encuadrándose en el modelo biopsicosocial de cuidados. Se recomiendan como terapia de primera línea en el abordaje de los SPCD de los pacientes con demencia, por su potencial eficacia y seguridad, antes que la farmacológica³⁸ (**Tabla 2**).

Las terapias pueden estar orientadas al enfermo, al cuidador y al cuidador profesional. Las intervenciones no farmacológicas para el tratamiento de los síntomas psicológicos en la demencia se pueden dividir en dos grandes grupos:

► Técnicas de modificación de conducta:

1. Orientada a resolución de problemas concretos teniendo en cuenta que la actuación sobre los hechos consecuentes o los desencadenantes de la conducta-problema puede ayudar a modificarla.

Implicar a todas las personas involucradas en el cuidado del paciente. Realizar registros que permitan evaluar los cambios obtenidos (establecer objetivos concretos y factibles).

► Abordajes estructurados:

1. Estimulación cognitiva grupal: donde se realizarían actividades verbales (orientación, recuerdo, etc.) intentando promover funcionamiento cognitivo y social.
2. Estimulación cognitiva grupal enriquecida: similar a la terapia anterior pero añadiendo otras técnicas como la reminiscencia, relajación, apoyo.
3. Proporcionar el ambiente adecuado (educación y entrenamiento del cuidador):
 - a. Presencia de una persona responsable que puede tomar decisiones y que vele por sus necesidades y tratamiento.

- b. Adaptación del ambiente con un entorno de seguridad (protección de escalones, enchufes, estancias bien iluminadas, salvaguardar utensilios cortantes...).
 - c. Establecimiento de hábitos regulares (alimentación saludable + horarios regulares).
 - d. Utilizar vestidos con velcro o broches en lugar de botones.
 - e. Crear un ambiente familiar usando muebles propios, cuadros, fotos. Señalar el nombre de la habitación con letreros y emplear calendarios para facilitar la orientación del enfermo.
 - f. Proporcionar referencias de la realidad con el uso de carteles, dibujos, mensajes.
 - g. Utilizar un lenguaje sencillo y directo, dirigiéndose con respeto e identificándose al paciente.
4. Validación afectiva: trata de restaurar la autoestima, minimizar el aislamiento, promover la comunicación y reducir el estrés y la ansiedad.
 5. Psicomotricidad (Terapia psicomotora): utilizar el cuerpo y el movimiento para alcanzar o modificar vivencias afectivas.
 6. Terapia de reminiscencia: aprovechar la mejor conservación de la memoria remota en el paciente, para recordar hechos del pasado y estimular el contacto social. Puede incluir musicoterapia.

Estas terapias pueden ser dirigidas hacia el manejo de síntomas específicos, o bien más globales hacia aspectos cognitivo-emocional-conductual de forma simultánea. Se ha observado en una revisión de todos los ensayos clínicos aleatorizados publicados, que la estimulación cognitiva grupal, las intervenciones conductuales y el entrenamiento del cuidador profesional mejoraban los problemas de conducta, mientras que la estimulación cognitiva grupal enriquecida además mejoraba la afectividad.

Tabla 2.

Manejo general de las alteraciones conductuales en la demencia

Síntomas psicológicos y conductuales	Manejo general
Ansiedad	Evitar situaciones estresantes, evitar cambios, reducción de estímulos, informar de las situaciones.
Apatía	Fomentar actividades grupales para aumentar la interacción social. Estímulos placenteros como música o mascotas. Realizar búsqueda de actividades de ocio para el paciente.
Depresión	Identificar posibles factores precipitantes y tratar de minimizarlos. Por ejemplo: fomentar interacción social, actividades lúdicas, espacios con buena iluminación y abiertos.
Alteración del pensamiento y alteraciones sensorio-perceptivas	Evitar desencadenantes e intentar crear un adecuado entorno familiar. Orientar o distraer al paciente con otros objetos de interés.
Irritabilidad	Ayudar a aceptar las limitaciones personales. Búsqueda de actividades adecuadas a su situación.
Agresividad	Aproximarse al paciente siempre de frente. Favorecer la autonomía. Explicar y reforzar las tareas diarias. Dirigirse hacia el paciente de forma respetuosa.
Desinhibición	No juzgar la actuación ni reforzar. Valorar si existe alguna causa que haya motivado esta conducta (altas temperaturas que desencadenen desvestirse).
Hiperactividad motora	Espacios seguros. Calzado adecuado y cómodo. Caminar a su lado o con apoyo. No intentar detener al paciente.
Disminución de apetito	Adecuar la dieta según los gustos anteriores del paciente. Resaltar los sabores y presentación adecuada de los alimentos.
Aumento de apetito	Evitar la exposición de alimentos entre horas. Estructuración de horarios de las comidas.
Alteración del sueño	Siesta reducida. Dieta equilibrada. Evitar estímulos a la hora de dormir. Iluminación adecuada.

A nivel práctico tenemos que reconocer que en la mayoría de nuestros entornos asistenciales públicos no disponemos de este recurso específico de algunos tipos de terapia no farmacológica, siendo prestada en los centros de día de los ayuntamientos, en las asociaciones de pacientes o a nivel privado.

4. Tratamiento farmacológico en SPCD

4.1. Benzodiacepinas

Suponen la opción terapéutica más simple en el tratamiento farmacológico de la ansiedad y el insomnio, aunque solo dispone de evidencias limitadas en agitación aguda e insomnio. Su uso prolongado se asocia con problemas cognitivos, psicomotores, respiratorios y depresivos, así como con el desarrollo de dependencia al fármaco. Por ello se recomienda utilizar las de vida media corta, mantener el tratamiento un máximo de 4-6 semanas y retirarlo de manera gradual. En enfermedades neurodegenerativas, como la demencia, no es infrecuente la aparición de un efecto paradójico, con incremento de ansiedad. Pueden presentar efecto techo (no se aumenta el efecto ansiolítico a pesar del incremento de dosis) y en ocasiones pueden ser ineficaces. La frecuencia de prescripción de estos fármacos en la EA se encuentra entre un 8,5-25%, que podría ser incluso mayor en residencias³⁹.

A nivel práctico se utiliza sobre todo el lorazepam (a dosis de 1-3 al día), que puede también ser útil de forma puntual ante situaciones concretas (incremento de la ansiedad, falta de colaboración en la higiene, agitación, insomnio, etc.). Asimismo puede ser una alternativa como medicación de rescate en la agitación y agresividad, sino se obtiene una respuesta adecuada con otros fármacos.

4.2. Antidepresivos

El uso de antidepresivos en la demencia es de utilidad en el tratamiento de la depresión, la ansiedad, el insomnio, la agitación y en ciertas situaciones clínicas como la actividad sexual inapropiada o impulsividad. Sin embargo, parece que este grupo de fármacos podría estar infrautilizado en estos pacientes. La duración del tratamiento de la depresión puede ser por un periodo más breve en comparación con aquellos pacientes sin demencia. No presentan interacciones significativas con los IACHs o memantina, y su uso combinado se puede realizar con amplio margen de seguridad.

No existen ensayos clínicos específicos que nos indiquen que antidepresivo es el más eficaz en la demencia, aunque serían de primera elección tanto los ISRS, (en este caso serán de primera elección citalopram y sertralina por tener menor riesgo de interacciones) como los duales^{8,9}. Aunque la impresión inicial es que son eficaces en el tratamiento de la depresión en la demencia, un reciente meta-análisis⁴⁰ y un estudio Cochrane (2009)⁴¹ parecen no confirmarlo del todo, siendo menores los porcentajes de respuesta y remisión que en la población general con depresión.

Es preciso tener un cuidado especial por la avanzada edad de algunos pacientes, y las potenciales interacciones de estos productos (como por ejemplo la fluoxetina y paroxetina con antiarritmicos, paroxetina con los digitálicos, etc..). También hay que valorar la posibilidad de que se pueda producir o agravar la sintomatología extrapiramidal. Es aconsejable evitar moléculas con actividad anticolinérgica, como los antidepresivos tricíclicos.

Estos fármacos están indicados en la DFT para los síntomas asociados a defectos de transmisión de serotonina (desinhibición, compulsividad o bulimia). Algunos tetracíclicos como la trazodona pueden ser de gran utilidad en ansiedad, inquietud psicomotora y agitación, o trastornos del sueño debido a su efecto sedante⁴²⁻⁴⁵. Existe cierta evidencia de la eficacia del citalopram y la sertralina en la agitación, aunque el primero se utilizó en el ensayo a dosis de 30 mgr (más elevadas de lo recomendado en estas edades) sin concluir si la dosis de 20 mg era eficaz⁴³. También la bupiriona y la mirtazapina podrían ser de utilidad.

A nivel práctico, el fármaco más utilizado es la trazodona (50-300 mg / día), por sus amplias indicaciones (tanto en la ansiedad, irritabilidad como en el insomnio y quizás en la agitación), su buena tolerancia a largo plazo en la población anciana y la posibilidad de combinarse de forma segura con antipsicóticos y fármacos específicos de la demencia. Por el contrario, no suele ser utilizado para la depresión, aunque puede combinarse con otros antidepresivos para el insomnio asociado. Son también recomendables el citalopram, escitalopram, paroxetina (teniendo en cuenta las potenciales interacciones) para la ansiedad y la venlafaxina para la depresión. En casos de insomnio y depresión puede también utilizarse la mirtazapina. En general en los cuadros en los que predomina la inhibición y la apatía serán de elección los antidepresivos duales (venlafaxina, y duloxetina).

4.3. Antipsicóticos

Los neurolépticos son la base del tratamiento de los síntomas psicóticos, la agitación y la agresividad severa, así como de la ansiedad grave cuando han fallado las medidas conductuales⁴⁶. Cuando estén indicados deben ser usados con precaución y por períodos de tiempo limitado, ante la posible remisión de la clínica. Se debe iniciar un escalado lento (start low, go low), y reevaluarlos al menos cada 3 meses, para evitar su uso continuado en pacientes que quizás no los precisen. Hay que estar atentos a los posibles efectos secundarios o a la aparición de hipersensibilidad a los mismos, sobre todo en la DCLw y DAP².

Este grupo farmacológico ha generado en los últimos años grandes controversias por la aparición de datos provenientes de diversos estudios sobre el posible

incremento de mortalidad, de riesgos cardio-vasculares y cerebro-vasculares asociado a su uso. Esto ha supuesto la publicación de diversas alertas farmacológicas (black box warning en el 2005 en USA) y han condicionado un uso especial (visado farmacológico) en nuestro entorno. Asimismo, se ha comunicado un incremento notable de la prescripción de los mismos en los últimos años (sobre todo en pacientes en instituciones, del 30-50%)⁴⁷⁻⁵⁰.

Pero también es cierto que se ha limitado el uso de ciertos neurolépticos (atípicos) y no tanto de otros (típicos) con un riesgo posiblemente mayor, generando una cierta confusión entre las evidencias y las opciones en la práctica clínica diaria. Lo que es incontestable es que este grupo de fármacos sigue siendo imprescindible para su uso ante ciertos SPCD severos (psicosis, agresividad, agitación) en lo que no disponemos de otra arma terapéutica, y que pueden tener riesgos potenciales para el paciente y su entorno mayores posiblemente que el uso de los fármacos¹³.

La mayoría de los neurolépticos atípicos no están autorizados (salvo la risperidona) para su uso en demencias, aunque en algunos países son incluidos como fuera de indicación (off-label). Por el contrario los típicos si esta autorizados (en ficha técnica). Existe una cierta confusión entre las diversas recomendaciones, guías y consensos sobre el uso de estos fármacos en las demencias⁵¹⁻⁵⁸.

En uno de los meta-análisis más recientes⁴⁷ se concluye que existen evidencias positivas de alta calidad para la eficacia del tratamiento de los SPCD (agitación, agresividad y psicosis) con diversos neurolépticos atípicos (risperidona, olanzapina y aripiprazol). La quetiapina también es eficaz, aunque con un efecto menor. Por el contrario, al analizar la seguridad de los mismos, se evidencia que la quetiapina es el que dispone de un espectro más seguro frente a los demás atípicos (menor riesgo de mortalidad, ausencia de riesgo cardio-vascular o cerebro-vascular y extrapiramidal), y por supuesto frente a los típicos⁵⁹.

A nivel práctico en opinión de los autores el neuroléptico de elección en este momento en la población de pacientes con demencia es la quetiapina, pues es el que dispone del mejor balance riesgo/beneficio. No presenta incremento del riesgo de mortalidad, no tiene efectos cerebro-vasculares y sobre todo es el que menor riesgo de efectos extrapiramidales posee. No hay ninguna duda que es el de primera elección en pacientes con DCLw o DAP por la sensibilidad de estos pacientes a los neurolépticos (excepto quetiapina y clozapina). En el caso de la EA y DFT (sin parkinsonismo), creemos que asimismo esta al menos al mismo nivel que la risperidona, pero con un balance de seguridad mayor (**Tabla 3**)⁵¹. Deberán ser

monitorizados en su evolución para vigilar la aparición de efectos secundarios, y evitar un uso continuado inadecuado.

Las dificultades aparecen porque este fármaco (al igual que otros) no dispone de la indicación en ficha técnica, siendo la risperidona el único que la posee (además de los típicos), pero ello no debería ser una justificación para evitar su uso. Se utilizarán dosis bajas de quetiapina, iniciándose con 12,5 mgr cada 5-7 días (pudiéndose incrementar más rápido si es necesario, cada 4 días), hasta en general dosis de 75 mg, que suelen ser eficaces. Dicha dosis se puede incrementar hasta 150-200 mg, y será excepcional llegar a dosis de 300-400 mg al día.

Hay que vigilar de cerca los efectos hipotensores del fármaco en la población anciana. Para el insomnio puede ser útil dosis de 25-50 mg por la noche. Este fármaco presenta buena tolerancia y se puede combinar con otros como la trazodona,

Tabla 3.

Recomendaciones del uso de Neurolépticos en la Demencia⁵¹

Enfermedad de Alzheimer

Uso de 1ª línea de **quetiapina**, **risperidona** u **olanzapina**, sin una predilección de uno sobre otro, que se realizará por el clínico de forma individualizada según las características del paciente (balance riesgo-beneficio). En el caso de intolerancia se planteará como 2ª línea el **aripiprazol**. Si no responde a los anteriores se podrá plantear el uso de otros AP atípicos o de AP típicos (haloperidol) como tercera línea.

Demencia por Cuerpos de Lewy, Demencia asociada a la Enfermedad de Parkinson u otros síndromes parkinsonianos, y las Demencias Mixtas con componente de Lewy

Uso en 1ª línea de la **quetiapina**. Si existe intolerancia o falta de eficacia se valorará la **clozapina**.

Demencia Vascular y Demencia Mixta (Alzheimer con componente vascular)

Uso en 1ª línea de la **Quetiapina**. Si existe intolerancia a la misma se valorará el **Aripiprazol**. Como 3ª línea se planteará la Olanzapina. Como última opción se podrá plantear otros AP atípicos (si es risperidona a dosis bajas), o los típicos

Demencia Fronto-temporal

Uso de 1ª línea de **quetiapina**, **risperidona** u **olanzapina**, sin una predilección de uno sobre otro, que se realizará por el clínico de forma individualizada según las características del paciente (balance riesgo-beneficio). En el caso de intolerancia se planteará en 2ª línea el **aripiprazol**. Si no responde a los anteriores se podrán plantear otros atípicos o los típicos (haloperidol) como tercera línea. Si presenta un síndrome parkinsoniano acompañante se aplicará la recomendación específica de la demencia asociada a Parkinson

vigilando siempre la potenciación del efecto sedante de ambos. Creemos que no deben ser utilizados los neurolepticos típicos de primera intención, y se reservarán como última opción o en situaciones puntuales.

En la actualidad solo disponemos de formas parenterales para la ziprasidona (20 mg), el aripiprazol (10 mg) y por supuesto los típicos (haloperidol, clopromazina, etc.). No se dispone de mucha experiencia con los atípicos, aunque existen evidencias de su eficacia en situaciones agudas. En la actualidad suele ser habitual el uso sobre todo de haloperidol parenteral (tanto en el entorno hospitalario como ambulatorio), aunque se está extendiendo el uso de la ziprasidona y aripiprazol para situaciones urgentes que lo puedan requerir.

4.4. Antiepilépticos

Se han comunicado mejorías en agitación, agresividad y ansiedad con algunos fármacos antiepilépticos (ácido valproico, gabapentina, pregabalina, lamotrigina), aunque de todos ellos solo la carbamazepina presenta datos de ensayos clínicos positivos, pero con la limitación que supone sus potenciales efectos secundarios (sedación, hiponatremia, y posible empeoramiento de las alucinaciones)^{60,61}. Hay descripciones aisladas de la posible utilidad de nuevos antiepilépticos como el topiramato⁶² en la agitación (25-150 mg), o el levetiracetam en pacientes con síntomas de manía (desinhibición, labilidad, irritabilidad y agitación)⁶³.

A nivel práctico utilizamos la pregabalina para el tratamiento de la ansiedad que no ha mejorado con otros fármacos previos, o que han sido mal tolerados. Ésta tiene en general buena tolerancia en la población anciana a las dosis de 75-150 mgr al día. También puede ser de utilidad en el tratamiento del insomnio que no mejora con otros fármacos, a la misma dosis pero en toma nocturna. En el caso de pacientes con impulsividad, como ocurre en las DFT puede ser útil el valproato sódico a dosis de 500-1000 mg al día, aunque hay que tener presente que en algunos pacientes puede empeorar el deterioro cognitivo, y no es aconsejable en la EA.

4.5. Inhibidores de la acetil-colin-esterasa y memantina

Estos fármacos son considerados sintomáticos en el tratamiento de la alteración cognitiva de la EA, la DCLw y la DAP. Pero también se han encontrado evidencias en los estudios realizados de su eficacia en el tratamiento de los SPCD de las citadas enfermedades. Parece que ambos pueden mejorar los síntomas preexistentes y quizás podrían prevenir la aparición de nuevos SPCD en la evolución de la enfermedad en pacientes en tratamiento. Aunque hay una heterogenicidad en

la respuesta, parece existir una tendencia a que los IACHs serían más efectivos en el tratamiento de la depresión, la apatía, la irritabilidad y la conducta motora aberrante. Por el contrario, la memantina sería más útil en la agitación, la irritabilidad y los delirios. Quizás la combinación de ambos podría cubrir un espectro mayor de SPCD, aunque desconocemos si existe un efecto sinérgico. Es posible que el inicio del tratamiento precoz con IACHs (al diagnóstico de EA) puede reducir la aparición de estos SPCD durante la enfermedad, teniendo un cierto efecto preventivo^{8,64}.

Aunque el inicio de estos fármacos no estará condicionado específicamente por la aparición de estos SPCD, sino por el diagnóstico propio (síntomas cognitivos) y el estadio de la enfermedad, si debemos recalcar que ambos grupos (IACHs y memantina) son un tratamiento de primera elección en aquellos pacientes con SPCD, tanto en el tratamiento a largo plazo, como en la asociación a corto plazo con otros fármacos. Ello es debido a su eficacia, su excelente perfil de seguridad (beneficio cognitivo y conductual) y la posibilidad de combinar sin interacciones con otros fármacos psicótropos².

No se establecen grandes diferencias entre los diversos IACHs (donepezilo, rivastigmina y galantamina), más allá de la forma de administración y de que es posible con la rivastigmina en parche llegar a dosis más elevadas (13,3 mgr) por su mejor tolerancia.

4.6. Otros fármacos

El clometiazol y la melatonina pueden ser útiles para el insomnio. El metilfenidato, el modafinilo, algunos fármacos antiparkinsonianos (pramipexole, selegilina y amantadina) y el ginko biloba para la apatía⁶⁵. El propranolol para la agitación. Existen algunos estudios sobre el efecto de los cannabinoides en la agitación/agresión en la EA con resultados prometedores, aunque todavía no existen datos relevantes⁶⁶.

Asimismo, existe un reciente ensayo clínico con dextrometorfano/quinidina en la agitación/agresión en la EA que ha obtenido resultados positivos. Esta combinación activa receptores glutamato y serotonina, y las caídas fueron el efecto secundario más frecuente. Este fármaco no está comercializado en España, al menos la combinación, aunque si están los dos productos por separado. No obstante, debemos tener en cuenta que la quinidina presenta problemas de interacción con algunos fármacos (como los ISRS) que llevan muchos de estos pacientes y que podría condicionar la aparición de un síndrome serotoninérgico⁶⁷.

5. SPCD y demencias específicas

La mayoría de la información de evidencias (ensayos clínicos) de SPCD en la demencia se limita a la EA o demencia mixta, siendo en general estudios con una duración breve (3 meses), y en muchos se produce un efecto muy positivo del grupo placebo, lo que dificulta la demostración de eficacia de los fármacos activos. Esto supone que no dispongamos de mucha información (más allá de la experiencia clínica práctica) sobre la selección y mantenimiento a largo plazo de fármacos en el tratamiento de estas manifestaciones⁶⁵.

En el caso de la DFT existen muy pocos estudios que aporten evidencias, por lo que la selección del fármaco se hace muchas veces de forma comparativa a su eficacia en la EA. Se recomiendan los ISRS, y la trazodona⁶⁵. En el caso de la DCLw y DAP suele ser eficaz el tratamiento con IACHs para las alucinaciones y delirios, reservándose solo la quetiapina como neuroléptico útil por la especial sensibilidad de estos pacientes a los mismos⁶⁸.

6. SPCD y asistencia sanitaria

Los SPCD condicionan en ocasiones situaciones difíciles que precisan un contacto rápido, cuando no urgente, con los profesionales sanitarios. Esto puede ser complicado en nuestro entorno, donde solo a través de la atención urgente por parte de medicina de familia u hospitalaria se pueden resolver en ocasiones algunos de estos problemas. Es sobre todo en el caso de la agitación/agresividad y cuadros psicóticos severos cuando puede ser muy difícil su control en el domicilio del paciente, siendo preciso su atención en urgencias del hospital (por neurología y/o psiquiatría) y a veces solo se puede controlar mediante ingreso hospitalario. En casos menos graves es necesario facilitar un acceso rápido al neurólogo o psiquiatra para su atención. Creemos que es indispensable que exista una estrecha coordinación entre ambas especialidades con medicina de familia para la atención a estas alteraciones de los pacientes con demencia, porque si no se acaban produciendo atenciones puntuales transversales que no consiguen solucionar o mejorar el problema al paciente y su familia, y conllevan un uso en ocasiones inadecuado de los fármacos disponibles.

7. Conclusiones

Los SPCD son una manifestación muy frecuente que van a padecer la mayoría de los pacientes con demencia a lo largo de su evolución. Condiciona una alteración notable de la calidad de vida del mismo y de su entorno, y en ocasiones acaban siendo responsables de su institucionalización. El abordaje más natural de este

problema será estudiar en detalle el síntoma o signo guía y las potenciales causas que lo generan (comorbilidades incluidas) para intentar si es posible eliminarlas. En un segundo nivel utilizaremos los abordajes no farmacológicos si disponemos de acceso a los mismos. Si lo anterior falla es cuando pasaremos al nivel farmacológico, con la dificultad añadida de que no se dispone de muchas evidencias de la eficacia de los medicamentos en estos SPCD y de que pocos tienen aprobación específica en sus fichas técnicas. A ello le sumaremos que la mayoría de la información está dirigida a la EA y no al resto de demencias, en las que aplicaremos el conocimiento derivado de la misma y la experiencia clínica práctica.

Como primer paso si el paciente no está en tratamiento específico con IACHs o Memantina, será el momento de iniciarlos (si cumplen los criterios). Como segundo paso en síntomas moderados comenzaremos con el uso de antidepresivos (a excepción de la psicosis), generalmente la trazodona y/o otros ISRS, y como alternativas los antiepilépticos o las benzodiazepinas. Si por último los síntomas son severos o aparecen síntomas psicóticos utilizaremos los neurolépticos, preferentemente la quetiapina. En este abordaje deberemos siempre analizar el riesgo/beneficio del tratamiento de forma individualizada, según las comorbilidades del paciente; comenzar y subir lentamente las dosis y revisar periódicamente la necesidad y seguridad de los mismos.

En el presente capítulo hemos intentando presentar un abordaje práctico de este frecuente problema clínico, que sea de utilidad a cualquier profesional que asista a este especial grupo de pacientes. Creemos imprescindible que exista una colaboración estrecha entre los diversos niveles y estructuras asistenciales para ofrecer una ayuda rápida, fluida y eficaz a los pacientes y sus familias, que consigan aminorar o resolver este dificultoso y frecuente problema clínico que impacta de forma intensa sobre la calidad de vida de los pacientes y su entorno.

8. Bibliografía

1. Finkel S et al. Behavioral and psychological signs and symptoms of dementia: a consensus statement on current knowledge and implications for research and treatment. *International Psychogeriatrics*, 1996; 8 (Suppl 3): 497–500.
2. The International Psychogeriatric Association (IPA). The IPA complete guides to behavioral and psychological symptoms of Dementia. In: Draper B, Brodaty H, Finkel S, editors. Northfield: The International Psychogeriatrics Association, IPA; 2015.
3. Zhao QF et al. The prevalence of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer disease. Systemic review and metanalysis. *J Affect Disord* 2016; 190: 264-71.
4. Menon AS et al. Relationship between aggressive behaviours and depression among nursing home residents with dementia. *Int J Geriatr Psychiatr* 2001; 16:139-46.

5. Eisdorfer C et al. An empirical evaluation of the Global Deterioration Scale for staging Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1992; 149:190-4.
6. Hargrave R et al. Depressive syndromes and functional disability in dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2000; 13:72-7.
7. 5. Donaldson C et al. Determinants of carer stress in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatr* 1998; 13:248-56.
8. Gauthier S et al. Management of behavioral problems in Alzheimer's disease. *International Psychogeriatrics* 2010; 22: 346-372.
9. Rabins PV et al. Practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias. *Am J Psychiatry* 2007; 164 (supl 12): 5-56.
10. Rovner BW et al. Depression and Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 350-2.
11. Kales HC et al. Assessment and management of behavioral and psychological symptoms of dementia. *BMJ* 2015; 350: h369.
12. Rosen HJ et al. Neuroanatomical correlates of behavioral disorders in dementia. *Brain* 2005; 128: 2612-25.
13. Ballard C et al. Management of agitation and aggression associated with Alzheimer's disease: controversies and possible solutions. *Current Opinion in Psychiatry* 2009; 22: 532-540.
14. Finkel SE. Behavioral and psychological signs and symptoms of dementia: Implications for research and treatment. *International Psychogeriatrics* 1996; 8 (supl 3).
15. Optimising treatment and care for people with behavioural and psychological symptoms of dementia. A best practice guide for health and social care professionals. Alzheimer's society. www.1000livespus.wales.nhs.uk
16. Finkel S et al. Reliability and validity of the Cohen-Mansfield agitation inventory in institutionalized elderly. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1992;7:487-90.
17. Cummings J et al. Agitation in cognitive disorders: international psychogeriatric association provisional consensus clinical and research definition. *Int Psychogeriatr* 2015; 27: 7-17.
18. Hirano N et al. Left frontotemporal hypoperfusion is associated with aggression in patients with dementia. *Arch Neurol* 2000; 57: 861-6.
19. Tekin S et al. Orbitofrontal and anterior cingulate cortex neurofibrillary tangle burden is associated with agitation in Alzheimer disease. *Ann Neurol* 2001; 49: 355-61.
20. Swaab DF et al. The suprachiasmatic nucleus of the human brain in relation to sex, age, and senile dementia. *Brain Res* 1985; 342:37-44.
21. Herrmann N et al. Pharmacologic management of neuropsychiatric symptoms of Alzheimer disease. *Canadian Journal of Psychiatry* 2007; 52: 630.
22. Torrisi M et al. Inappropriate behaviors and hypersexuality in individuals with dementia: an overview of a neglected issue. *Geriatr Gerontol Int* 2016 Aug 4 doi: 10.1111/ggi.12854.
23. Flynn FG et al. Delusions in dementia syndromes: investigation of behavioural and neuropsychological correlates. *J Neuropsychiatr Clin Neurosc* 1991; 3: 364-70.
24. Cummings JL et al. Neuropsychiatric aspects of Alzheimer's disease: the cholinergic hypothesis revisited. *Neurology* 1996; 47: 876-83.
25. Sultzer DL. Neuroimaging and the origin of psychiatric symptoms in dementia. *Int Psychogeriatr* 1996; 8: 239-43.

26. Mega MS et al. Cerebral correlates of psychotic symptoms in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2000; 69: 167-71.
27. Rao V, Lyketsos CG. Delusions in Alzheimer's disease: a review. *J Neuropsychiatr Clin Neurosc* 1998; 10: 373-82.
28. Zubenko GS et al. Neuropathologic and neurochemical correlatos of psychosis in primary dementia. *Arch Neurol*, 1991; 48: 619-24.
29. Press D et al. Management of neuropsychiatric symptoms in demencia. *UpToDate*, Febr 11, 2015.
30. Emanuel JE. Trajectory of cognitive decline as a predictor of psychosis in early AD in the cardiovascular health study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2011, 19: 160-8.
31. Paulsen JS et al. Incidence of and risk factors for hallucinations and delusions in patients with probable AD. *Neurology* 2000; 54: 1965-71.
32. Cummings JL. Dementia and depression, an evolving enigma. *J Neuropsychiatr* 1989; 1: 236-42.
33. Andersen G et al. Risk factors for post-stroke depression. *Acta Psychiatr Scand* 1995; 92: 193-8.
34. Rubin EH et al. Behavioral changes in patients with mild senile dementia of the Alzheimer's type. *Psychiatr Res* 1987; 21: 55-62.
35. Starkstein SE et al. Syndromic validity of apathy in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 872-7.
36. Levy R, Dubois B. Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits. *Cereb Cortex*. 2006; 16: 916-28.
37. Stanton B et al. Apathy: a practical guide for neurologist. *Pract Neurol* 2016; 16: 42-7
38. Staedler AV et al. Nonpharmacological therapy for the management of neuropsychiatric symptoms of Alzheimer disease: linking evidence to practice. *Worldviews Evid Nased Nurs* 2015; 12: 108-15.
39. Angora-Cañero R y cols. Guía de selección de psicofármacos en el anciano con patología médica concomitante. Ed. Viguera. *Psicogeriatría* 2012; 4: 1-19.
40. Nelson JC, Devanand DP. A systematic review and meta-analysis of placebo-controlled antidepressant studies in people with depression and dementia. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59: 577-85.
41. Bains J et al. Antidepressants for treating depression in dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002; 4, CD003944. doi: 10.1002/14651858 .
42. Wilkins JM et al. Update on SSRI treatment for Neuropsychiatric symptoms of dementia. *Curr Psychiatry rep* 2016; 18: 1-14.
43. Porsteinsson AP, et al. Effect of citalopram on agitation in Alzheimer disease. The CitAD Radomized Clincial Trial. *JAMA* 2014; 311: 682-691.
44. Olazarán-Rodríguez J y cols. Síntomas psicológicos y conductuales de la demencia: prevención, diagnóstico y tratamiento. *Rev Neurol* 2012; 55: 598-608.
45. Ayuso T y cols. Abordaje de la demencia. Guía de actuación en la coordinación Atención Primaria-Neurología. Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea. 2007.
46. Manuel Sánchez y cols. Guía esencial de Psicogeriatría. Ed. Panamericana. 2011.
47. Off-Label Use of Atypical Antipsychotics: An Update. Comparative Effectiveness Review N° 43. Agency for Healthcare Research and Quality, 2011 www.effectivehealthcare.ahrq.gov

48. Schneider LS et al. Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; 14: 191-210.
49. Mazzucco S et al. Antipsychotic drugs and cerebrovascular events in elderly patients with dementia: a systematic review. *Mini Rev Med Chem* 2008; 8: 776-83.
50. Huybrechts KF et al. Differential risk of death in older residents in nursing homes prescribed specific antipsychotic drugs: population based cohort study. *BMJ* 2012; 344: e977.
51. Escudero J, Piles P. Recomendaciones del uso de los antipsicóticos en el tratamiento de los síntomas psicológicos y conductuales de los pacientes con demencia en el departamento Valencia-Hospital General. 21-03-2015.
52. Guía Oficial para la práctica clínica en demencias: conceptos, criterios y recomendaciones 2009. JL Molinuevo, J Peña-Casanova. Grupo de estudio de la neurología de la conducta y demencias. Sociedad Española de Neurología. Guías Oficiales de la Sociedad Española de Neurología N° 8. Ed. Thompson-Reuters 2009. www.sen.es
53. Guía de práctica clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Guías de práctica clínica en el SNS. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad 2011 www.mssi.gob.es
54. Protocolo de actuación en síntomas psicológicos y conductuales asociados a la demencia. E Aguilar y cols. Departamento de Salud de Sagunto. 2012.
55. Hort J et al. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's Disease. *European Journal of Neurology* 2010, 17: 1236-1248.
56. NICE clinical guideline 42. Quick Reference Guide. Dementia. March 2011 www.nice.org.uk/guidance/cg42
57. Resumen de la Evidencia. REMFI n° 9. Quetiapina. Síntomas psicológicos y conductuales en pacientes con demencia. Conselleria de sanidad. Generalitat Valenciana. 2015 www.san.gva.es/documents/152919/2130102/REMFI+Quetiapina+SPCD.pdf
58. Resumen de la Evidencia. REMFI n° 8. Risperidona. Síntomas psicológicos y conductuales en pacientes con demencia Conselleria de sanidad. Generalitat Valenciana. 2015 www.san.gva.es/documents/152919/2130102/REMFI+Risperidona+SPCD.pdf
59. Cheung C et al. Quetiapine for the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia (BPSD): a meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *N Z Med J* 2011; 1336: 39-50.
60. Tariot PN et al. Efficacy and tolerability of carbamazepine for agitation and aggression in dementia. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 54-61.
61. Olin JT et al. A pilot randomized trial of carbamazepine for behavioral symptoms in treatment-resistant outpatients with Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2001; 9: 400-5.
62. Fhager B et al. Treatment of aggressive behavior in dementia with the anticonvulsant topiramate: a retrospective pilot study. *International Psychogeriatrics*. 2003; 15: 307-309.
63. Kyomen H et al. Levetiracetam for manic behavior in hospitalized geriatric patients with dementia of the Alzheimer's type. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2007; 27: 408-410.
64. Dallas P et al. Pharmacological treatments for neuropsychiatric symptoms of dementia in long-term care: a systematic review. *International Psychogeriatrics* 2013, 25:2, 185-203.

65. Harrison F et al. Apathy in dementia: systematic review of recent evidence on pharmacological treatments. *Curr Psychiatry rep* 2016; 18: 105-118.
66. Liu CS et al. Cannabinoids for the treatment of agitation and aggression in Alzheimer disease. *CNS drugs* 2015; 29: 615-23.
67. Cummings JL et al. Effect of Dextromethorphan-Quinidine on agitation in patients with Alzheimer disease-dementia. A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015; 314: 1242-1254.
68. O'Brien JT, Burns A. Clinical practice with anti-dementia drugs: a revised (second) consensus statement from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2011; 25: 997-1019.

9. Anexos

I. Benzodiacepinas

Nombre	Dosis inicial y rango (mg/día)	Vida $\frac{1}{2}$ (h)	Nº Tomas día	Efectos adversos (E.A Sist. Nervioso central)	E.A en Sist. Cardiovascular
Loracepam	0,5 0,5-2 mg	9-20	1-3	Sedación problemas mnésicos y dificultades cognitivas. Incoordinación motora y ataxia. Confusión.	Sin efecto relevante.
Lormetacepam ^{23,24}	0,5 0,5-2	9-15	1-3	Sedación problemas mnésicos y dificultades cognitivas. Incoordinación motora y ataxia. Confusión.	Sin efecto relevante.
Clonacepam ²³	0,25 0,5-2	-	1 en noche	Somnolencia, lentitud en los reflejos, hipotonía muscular, mareo, ataxia ³² .	Se han descrito casos de insuficiencia cardiaca incluyendo parada cardiaca.
Alprazolam ²³	0,25 0,5-2	9.20	1-2	Sedación problemas mnésicos y dificultades cognitivas. Incoordinación motora y ataxia. Confusión.	Sin efectos relevantes.
Diacepam	2-2,5 5	100	1-2 veces al día	Sedación problemas mnésicos y dificultades cognitivas. Incoordinación motora y ataxia. Confusión.	Sin efectos relevantes.

Insuficiencia renal y hepática	Otros comentarios
Renal: iniciar con dosis bajas e incrementar con precaución.	Tomar por periodos de 2-3 semanas (riesgo de adicción). Posibilidad de reacción paradójica en enf. Neurodegenerativa. Apneas.
Hepática: una de las bzd más seguras. Usar con precaución en estadio Child C.	Sd. abstinencia.
Renal: iniciar con dosis bajas e incrementar con precaución.	Tomar por periodos de 2-3 semanas (riesgo de adicción). Posibilidad de reacción paradójica en enf. Neurodegenerativa. Apneas.
Hepático: metabolismo totalmente hepático. Evitar en Child C (riesgo de encefalopatía hepática)	Sd. abstinencia.
Renal: de acuerdo con los estudios farmacocinéticos no se precisa ningún ajuste posológico en estos pacientes.	Indicado en trastorno de conducta del sueño REM.
Hepática: no existen estudios en pacientes con insuficiencia hepática.	
Renal: iniciar con dosis bajas e incrementar con precaución.	Mejora el temblor (peligro de adicción). Posibilidad de reacción paradójica en enf. Neurodegenerativa. Apneas. Sd. abstinencia. Importante efecto rebote: reducción de dosis muy lenta.
Hepático: metabolismo totalmente hepático. Disminución del metabolismo y aumento de semivida. Reducir la dosis 50-60%. Evitar en estadio Child C (riesgo de encefalopatía hepática).	
En enfermedad hepática y renal prestar especial atención e individualizar las dosis.	Sólo en dosis únicas no continuadas.
En pacientes con enfermedad hepática o renal se observará una especial atención al individualizar la dosis.	

II. Antidepresivos

Nombre	Dosis inicial y rango (mg/día)	Nº de tomas al día	Efectos adversos en SNC	E.A en Sist. Cardiovascular
Sertralina	25 50-100	1 en desayuno	Efecto ansiolítico. No sedativo. Efectos extrapiramidales leves.	Muy buena seguridad cardíaca.
Citalopram ^{23,25}	10 10-20	1 en desayuno	Posible efecto sedativo. Efectos extrapiramidales leves (temblor, rigidez).	Potencial aumento del intervalo QT. Atención en arritmias.
Escitalopram	5 5-10	1 en desayuno	Posible efecto sedativo. Efectos extrapiramidales leves (temblor, rigidez).	Potencial aumento del intervalo QT.
Fluoxetina	10 20-30	1 por la mañana	No sedativo. Posible efecto estimulante. Posibles efectos extrapiramidales significativos (el más parkinsonizante).	Buena seguridad cardíaca.
Paroxetina	10 20-30	1 por la mañana	Efecto ansiolítico, sedativo y anticolinérgicos leves. Posibles efectos extrapiramidales significativos.	Posible hipotensión ortostática. Buena seguridad cardíaca.
Trazodona	50 50-300 ¹	1-3, comenzar por la noche ²³	Alto efecto sedativo, ansiolítico e hipnótico. Efectos anticolinérgicos.	Moderada hipotensión ortostática. Contraindicado en IAM reciente. Escasos pero posibles efectos arritmogénicos.

Insuficiencia renal y hepática**Otros comentarios**

Renal: No precisa ajuste.

Hepática: Se recomienda iniciar el tratamiento con la dosis mínima y vigilar tolerancia. Reducir dosis a la mitad.

Útil en depresión asociada a enfermedad cerebrovascular²³. El menos anorexígeno y parkinsonizante de los ISRS. Posible hiponatremia pero riesgo más bajo. Caídas. Atención a interacciones con síndrome serotoninérgico.

Renal: En IRC leve o moderada no precisa ajustes. Puede existir reducción del aclaramiento del fármaco en IRC grave.

Hepático: Iniciar con dosis mínimas. Vigilar tolerancia. Evitar dosis superiores a 30 mg/día.

Pocas interacciones. Útil en depresión asociada a enf. cerebrovascular. Riesgo más alto de hiponatremia. Riesgo de hemorragia digestiva. Caídas. Posible sd. serotoninérgico en interacción.

Renal : En IRC leve/moderada no precisa ajustes. Posible reducción del aclaramiento en IRC grave.

Hepático: En estadios Child A-B se recomienda dosis de 5 mg/día las 2 primeras semanas. Máximo: 10 mg/día. Precaución en Child C.

Similar al citalopram . Riesgo más alto de hiponatremia. Caídas. Riesgo de hemorragia digestiva. Atención a interacciones con síndrome serotoninérgico.

Renal: En IRC leve o moderada no precisa ajustes. En IRC grave se aconseja disminuir dosis o aumentar intervalo

Hepático: Incremento de la vida media de la fluoxetina y su metabolito (norfluoxetina). Se recomienda iniciar el tratamiento con la dosis mínima y vigilar tolerancia. Reducir dosis a la mitad. Evitar en Child C.

No es de primera línea.

Efecto anorexígeno y pérdida de peso. Riesgo más alto de hiponatremia. Riesgo de hemorragia digestiva. Caídas. Atención a interacciones con síndrome serotoninérgico.

Renal: En IRC leve no precisa ajustes de dosis, reducir en IRC moderada. Aumento de la vida media en IRC grave. Iniciar tratamiento con dosis mínimas y vigilar.

Hepática: Aumento de la semivida de eliminación. Se recomienda iniciar con la dosis mínima y vigilar. Evitar en Child C.

Ligero efecto anticolinérgico.

Posible ganancia de peso. Síndrome de discontinuación. Posible hiponatremia pero riesgo más bajo. Riesgo de hemorragia digestiva. Caídas. Atención a interacciones Sd. serotoninérgico.

Renal. Puede producirse acumulación del fármaco. En IRC leve no requiere ajuste de dosis. Precaución en IRC moderada o grave.

Hepático: Ampliamente metabolizada en el hígado. Puede precisar reducción de dosis.

Útil en ansiedad e insomnio aun sin depresión.

Nombre	Dosis inicial y rango (mg/día)	Nº de tomas al día	Efectos adversos en SNC	E.A en Sist. Cardiovascular
Reboxetina ²⁴	4 6-8	En desayuno.	Perfil estimulante. No dar por la noche. Más seguro en epilepsia.	Sin efectos cardiovasculares relevantes. Posible hipotensión.
Venlafaxina ²³	37.5-75 75-150	1 por la mañana	Posible efecto sedativo.	Potencial aumento de TA diastólica dosis/ dependiente de forma idiosincrásica. Escasos pero posibles efectos arritmogénicos (QT largo, taquicardia).
Duloxetina	30 60-90 ²³	1-2	Bajo efecto sedativo.	Potencial aumento de la TA diastólica menos frecuente que venlafaxina. Precaución en cardiopatías.
Mirtazapina	15 15-30	1 por la noche	Efecto sedativo, ansiolítico e hipnótico importante. Más seguro en epilepsia.	Moderado efecto hipotensor. Edemas. Sin otros efectos cardiovasculares relevantes.
Bupropion ^{23,24}	150 150-300	1 por la mañana.	No sedativo. Posible inquietud e insomnio al inicio. Contraindicado en crisis epilépticas o pacientes en riesgo de ello.	Sin efectos cardiovasculares relevantes. Bajo efecto hipotensor.
Agomelatina	25 25-50 (siempre de noche)	1 por la noche	No produce sedación.	Sin efectos cardiovasculares relevantes. Sin efecto hipotensor.

Insuficiencia renal y hepática	Otros comentarios
Renal: Se recomienda precaución en IRC moderada y grave. Disminuir la dosis.	Efecto deshinibidor ²⁶ .
Hepática: Metabolización hepática. Puede precisar reducción de dosis.	
Renal: Riesgo de acumulación. Si IRC leve o moderada reducir dosis un 25%. Si IRC grave reducir dosis un 50%. En hemodiálisis se debe administrar la dosis después de las sesiones.	Sin efecto anticolinérgico, eficacia y seguridad bien establecida en depresión geriátrica.
Hepática: Riesgo de disminución del aclaramiento y aumento de la semivida de eliminación y de su metabolito activo O-desmetilvenlafaxina. En estadios Child A-B debe reducirse la dosis total diaria al 50%. En estadio Child C reducir dosis > 50% y vigilar.	
Renal: No es necesario un ajuste en IRC leve a moderada. Si IRC grave o en situaciones de diálisis no es recomendable su uso.	Sin efecto anticolinérgico, perfil favorable sobre la cognición .
Hepático: Ampliamente metabolizada con riesgo de disminución del aclaramiento y eliminación. No debe utilizarse en pacientes con cualquier grado de IHC.	
Renal: a eliminación del fármaco se reduce al 30% en pacientes con IRC moderada y al 50% en pacientes que reciben diálisis.	Útil en insomnio y ansiedad; aumenta el apetito y el peso
Hepático: Ampliamente metabolizada con riesgo de disminución del aclaramiento y de la eliminación. Se recomienda precaución.	
Renal: Puede producirse acumulación en pacientes con IRC leve-moderada. Utilizar con precaución en dosis máxima de 150 mg/día.	Útil en apatía con y sin demencia y en parkinsonismo .
Hepática: Ampliamente metabolizado con disminución del aclaramiento y acumulación de metabolitos. Utilizar con precaución. En IHC la dosis no debe superar los 150 mg/día.	
Renal: Utilizar con precaución en IRC moderada-grave.	Restablece los ritmos circadianos, seguridad aún no bien establecida en la demencia . No recomendado su uso en demencia por falta de estudios.
Hepática: Se metaboliza por vía hepática. Contraindicado si existen datos de hepatopatía crónica. Realizar controles de función hepática durante su instauración e interrumpir el tratamiento si las transaminasas séricas > 3 veces o aparece ictericia.	

III. Antipsicóticos

Nombre	Dosis inicial y rango (mg/día)	Nº de tomas al día	Efectos adversos Sist. Nervioso central	E.A en Sist. Cardiovascular
Haloperidol	0.5 1-6	1-3	Síntomas extrapiramidales marcados. Riesgo de discinesia tardía.	Seguro en general. Riesgo de hipotensión.
Risperidona	0,25-0,5 0.5-2 ²³	1-3	Sint. extrapiramidales significativos dosis dependientes. No anticolinérgico.	Hipotensión moderada. Atención en fibrilación auricular.
Olanzapina	2.5 2.5-10 ²³	1 por la noche	Menos síntomas extrapiramidales que la risperidona. Sin efectos anticolinérgicos.	Menor riesgo de hipotensión que la risperidona.
Quetiapina	25 50-400 ²³	1-3 comenzar por la noche	Sedación importante. Sin efectos anticolinérgicos ni extrapiramidales.	Hipotensión moderada.
Aripiprazol	2,5 2,5-15 ²³	1, por la mañana	No sedativo. Buen perfil cognitivo. Sin efectos anticolinérgicos.	Seguro en general. Riesgo escaso de hipotensión.
Ziprasidona ²⁴	20 100	2 veces al día tras las comidas	Sedación moderada. No tiene efectos anticolinérgicos.	Alargamiento del intervalo QT dosis dependiente. No produce hipotensión .

Insuficiencia renal y hepática	Otros comentarios
<p>Renal: No precisa ajuste de dosis.</p> <p>Hepática: No precisa ajuste de dosis en Child A y B.</p>	<p>Eficaz en agresividad, para situaciones agudas (tratamiento a corto plazo). Hiperprolactinemia.</p>
<p>Renal: Reducir la dosis al 50% si IRC moderada o grave.</p> <p>Hepática: Precisa ajuste de dosis. En estadios Child B y C precisa reducir dosis al 50%. Dosis máxima: 2 mg/día. Incrementos de 0,5 mg/dos veces al día.</p>	<p>Especialmente eficaz en síntomas psicóticos, no sedante, indicación de SPCD en ficha técnica, efecto extrapiramidal ligero a medio plazo. Riesgo de hiperglucemia. Ganancia de peso moderada. Hiperprolactinemia.</p>
<p>Renal: Precisa ajuste de dosis. Si IRC leve dar 3 mg/día. Si IRC moderada dar 3 mg/día a días alternos. Si IRC grave no se recomienda.</p> <p>Hepática: Precisa ajuste de dosis. En estadios Child B y C precisa reducir dosis al 50%</p>	<p>Eficaz en agresividad y ansiedad; perfil sedante, ganancia de peso. Menos hiperprolactinemia y problemas metabólicos que la risperidona. Escasos problemas cerebrovasculares.</p>
<p>Renal: no precisa ajuste de dosis.</p> <p>Hepática: En estadios Child B y C reducir dosis al 50%. Dosis inicial de 12,5 mg/día e incrementar lentamente.</p>	<p>Perfil sedante, precisa titulación lenta, buena tolerancia. Indicado en demencia + parkinsonismo²⁵. Riesgo de dislipemia. Ganancia de peso moderada. No produce hiperprolactinemia. El menos vinculado con problemas cerebrovasculares.</p>
<p>Renal: no precisa ajuste de dosis.</p> <p>Hepática: no precisa ajuste de dosis.</p>	<p>Eficacia en agresividad, buen balance eficacia-tolerabilidad . Titulación lenta. Eficacia moderada y tardía (9 a 10 semanas). Antipsicótico de preferencia en caso de DM , DLP y obesidad^{25,26}. Muy buen perfil metabólico. Sin ganancia de peso. Escasos problemas cerebrovasculares.</p>
<p>Renal: No aumenta la vida media. Evitar en IRC grave. Las fluctuaciones de electrolitos predisponen a arritmias graves al tener como factor asociado aumentado el intervalo QT.</p> <p>Hepática: No precisa ajuste de dosis en Child A y B.</p>	<p>Usado con eficacia en trastornos psicóticos (no hay estudios en demencias). Evitar en cardiopatías o alteraciones electrolíticas. Antipsicótico de preferencia en caso de DM, DLP y obesidad²⁶. Muy buen perfil metabólico. No hiperprolactinemia. Posible pérdida de peso.</p>

IV. Antiepilépticos

Nombre	Dosis inicial y rango (mg/día)	Nº de tomas al día	Efectos adversos Sist. Nervioso central	E.A en Sist. Cardiovascular
Gabapentina ²³	– 300-900	1-3, comenzar en noche	–	–
Pregabalina ²³	25 25-150	1-2, comenzar en noche	–	–
Carbamacepina ²³	200 200-400	2-3, comenzar en noche	–	–
Ac. Valproico	200 500-1000	1-3, comenzar en noche ²³	Sedación. Temblor. Ataxia. Debilidad muscular.	Sin efectos relevantes.
Topiramato ²³	50 50-150	2	–	–
Lamotrigina	25 100-200	2	Sedación moderada. Ataxia.	Produce alteración del intervalo PR, por lo que habrá que usar con precaución en pacientes con arritmias. Usar con precaución en insuficiencia cardíaca.

Insuficiencia renal y hepática	Otros comentarios
-	Bien tolerado, eficaz en la ansiedad e insomnio, buen perfil de interacciones.
-	Eficaz en la ansiedad e insomnio, buen perfil de interacciones .
-	Eficaz en y agresividad.
Renal: o requiere ajuste de dosis en IRC leve o moderada. Es dializable.	Eficaz en agitación y agresividad, tolerabilidad no siempre buena, puede empeorar la demencia. Posible ganancia de peso. Alteraciones hematológicas (trombocitopenia) leves, dosis dependientes.
Hepática: contraindicado.	
-	Eficaz en la hipertimia y en la agresividad, disminuye el apetito y el peso.
Renal: Precisa ajuste de dosis si IRC moderada o grave. Es dializable.	Exantema cutáneo leve (10%). Exantema cutáneo grave (síndrome de Stevens- Johnson) raro (0,1%). Riesgo incrementado con el uso concomitante de ácido valproico. Conviene hacer revisiones oftalmológicas.
Hepática: Precisa ajuste de dosis e instauración más lenta. En estadio Child B ajustar dosis al 50%. En estadio Child C ajustar dosis al 75%.	

Manejo de la enfermedad de Alzheimer avanzada

María Soledad Campillo Alpera

Unidad de Memoria y Demencias. Hospital La Magdalena

Dr. Vicente Medrano Martínez

Servicio de Neurología.

Hospital General Universitario Virgen de la Salud de Elda

1. Definición

La fase avanzada de la EA se corresponde con los estadios 6 y 7 de la escala GDS-FAST y estadio 3 de la escala CDR. Esta fase de la enfermedad se caracteriza porque el paciente es progresivamente más dependiente para las actividades básicas de la vida diaria (vestido, baño, aseo y control de esfínteres) y la pérdida progresiva de la capacidad de deambulación, reconocimiento de familiares cercanos, control postural, el habla y gestos.

La fase terminal de la enfermedad habitualmente es difícil de identificar por tratarse de un proceso degenerativo crónico, progresivo y lento. Y aunque se han propuesto algunas características para su diagnóstico no siempre es posible realizarlo con certeza.

2. Curso clínico y pronóstico

Los modelos de predicción de riesgo de muerte para estimar de forma precisa la supervivencia en pacientes con enfermedad avanzada han resultado poco útiles (ej: el *“Advanced Dementia Prognostic Tool”*, ADEPT, en un estudio de validación prospectivo demostró una especificidad del 89% y una sensibilidad del 27% para predecir la muerte en seis meses de pacientes con demencia avanzada residentes en asilos). Las causas de muerte más frecuentes en esta etapa son las neumonías, otros procesos infecciosos y los problemas de nutrición.

No obstante y a falta de la existencia de escalas sencillas y validadas se pueden utilizar las siguientes variables como indicadores de supervivencia menor a seis meses: fase GDS-FAST 7c-7d (incapacidad para deambular y mantenerse sentado), índice de Katz D o peor (dependiente al menos para vestirse, el baño y otra

función básica), estado nutricional deficitario por pérdida de > 10% del peso en los últimos 6 meses y albúmina sérica < 2,5 mg/dl, infecciones recurrentes y úlceras de decúbito. La presencia de comorbilidad o cualquier otro problema añadido también tiene repercusión sobre la evolución y el pronóstico.

3. Objetivos de la atención

Es recomendable identificar las necesidades del paciente con demencia avanzada y de sus cuidadores mediante una valoración integral, global y multidisciplinar, y realizar su control periódico.

Los pacientes con demencia avanzada son subsidiarios de recibir cuidados paliativos, es decir, las medidas no curativas, activas, ordinarias, basadas en la evidencia científica y cuyo objetivo es dar confort al paciente y su familia, eliminar motivos de sufrimiento y mejorar la calidad de vida, en la medida de lo posible, evitando medidas agresivas.

Los cuidados paliativos deberían asumirse por todos los profesionales sanitarios y servicios sociales, siendo deseable la coordinación entre los diferentes niveles asistenciales e incluso la intervención de unidades específicas de cuidados paliativos para necesidades más complejas. Deben administrarse preferiblemente en el domicilio.

En la EA avanzada deben evitarse medidas terapéuticas extraordinarias como la resucitación cardiopulmonar, la respiración artificial y la diálisis ya que no disminuyen la mortalidad ni modifican la supervivencia. Se individualizará el uso de otras medidas menos agresivas, como el uso de infusiones endovenosas, utilización de antibióticos, alimentación artificial, hospitalización y realización de pruebas innecesarias, que en fase terminal se evitarán también. Para facilitar la comunicación entre los diferentes niveles asistenciales debería reflejarse esta situación en los diagnósticos del paciente en su historia clínica. Por último, mantener informados a los familiares y ofrecerles apoyo en la toma de decisiones es también objetivo fundamental en la atención.

4. Complicaciones médicas más frecuentes

El número de pacientes con demencia en fases avanzadas de la enfermedad se está incrementando. Esta situación viene propiciada tanto por el propio incremento del envejecimiento de la población, como por la mejora de los cuidados médicos que reciben de forma global, y no siempre protocolizada, las complicaciones médicas que suelen aparecer en esta fase de la enfermedad. El deterioro

funcional que origina la enfermedad incrementa las deficiencias en la alimentación, la higiene y la movilidad, favoreciendo la presencia de complicaciones médicas. Los pacientes con demencia avanzada deberían entrar en un programa de cuidados paliativos siempre que alcancen el estadio 7C de la escala FAST, para evitar que el paciente reciba una atención subóptima al final de su enfermedad. En el siguiente apartado se describen las principales complicaciones médicas que puede presentar el paciente con demencia avanzada.

4.1. Alteración de la conducta

El abordaje terapéutico de los trastornos de conducta presenta un componente doble: en primer lugar se debe identificar la posible causa subyacente, por otro lado la gravedad de los síntomas y sus consecuencias obliga a aplicar tratamientos sintomáticos enérgicos que no siempre tienen consecuencias favorables. Los recursos terapéuticos deben introducirse de forma ordenada y progresiva, probando en primer lugar las medidas con menor potencial de efectos adversos (intervenciones psicoterapéuticas e intervenciones psicofarmacológicas).

Los programas de modificación de la conducta deben incluir siempre una correcta formación de los cuidadores y/o familiares. Pueden ser útiles para el abordaje de la agitación, la agresividad y otras alteraciones de la conducta, aunque estas deben adaptarse a las características de los pacientes con demencia avanzada, estableciendo unos objetivos concretos, realistas, muy modestos y progresivos.

Dada la heterogeneidad de los problemas conductuales, las opciones psicofarmacológicas son muy variadas. Se debe revisar todas las medicaciones y reducir o retirar los fármacos innecesarios, ineficaces o peligrosos. Se debe seleccionar síntomas diana y establecer su repercusión sobre el funcionamiento, comenzar siempre los fármacos con dosis bajas y lentamente progresivas. Se debe monitorizar y documentar tanto la respuesta favorable como los efectos adversos y si el fármaco es efectivo mantenerlo durante un período de seguridad y a continuación retirarlo o disminuir su dosis de forma progresiva.

4.2. Nutrición y trastornos de la alimentación

Los problemas nutricionales son un indicador pronóstico de morbimortalidad, ya que originan deshidratación, disminución de la masa muscular, incremento de fracturas, así como aparición de infecciones y úlceras por presión. La ingesta inadecuada de alimento viene provocada por la presencia de alteraciones del comportamiento alimentario y la disfagia.

La disfagia engloba un conjunto de alteraciones asociadas a la pérdida de coordinación neuromuscular y reflejo deglutorio, agravada por el propio deterioro cognitivo. Las pautas terapéuticas requieren de una valoración individualizada y variarán según la fase de la enfermedad, el grado de intensidad del trastorno y el grado de la afectación cognitiva del paciente. Dentro de las medidas generales destaca la introducción de posturas facilitadoras de la deglución, el empleo de medidas de hidratación correcta, administración de dietas blandas (comida oral adaptada, suplementos nutricionales) y la utilización de espesantes.

Una vez se agotan todas las opciones de alimentación en el paciente con demencia avanzada se hace necesaria una valoración consensuada sobre la necesidad, siempre difícil, de utilizar la nutrición enteral (sonda nasogástrica o gastrostomía percutánea permanente) como la vía alternativa para garantizar una nutrición adecuada, cuando la persona conserva un índice de masa corporal aceptable, son de carácter transitorio y no existe comorbilidad grave asociada a la demencia. Por otro lado, la aplicación de estas técnicas invasivas no están exentas de complicaciones (microaspiraciones, infecciones, úlceras, etc), por lo que es recomendable informar a los familiares y sobre todo tener siempre en cuenta la posible existencia de un documento donde el paciente estableciera sus voluntades de forma anticipada.

4.3. Dolor

La demencia incrementa la posibilidad de un inadecuado control del dolor. En la demencia avanzada los pacientes perciben el dolor, aunque les resulta muy difícil localizarlo y transmitirlo. El dolor se puede manifestar por la presencia de muecas faciales, verbalizaciones-vocalizaciones, movimientos corporales, signos vegetativos y cambios en los patrones de conducta. El dolor se puede afrontar con la realización de intervenciones psicológicas dirigidas (relativamente poco eficaces en estas etapas de la enfermedad), terapias de estimulación manual y con la administración de medidas farmacológicas (analgésicos no opiáceos y opiáceos, así como fármacos adyuvantes como antidepresivos, neurolepticos, anticomiciales y benzodiazepinas).

4.4. Síndrome Febril

La aparición de fiebre en un paciente con demencia avanzada debe hacernos sospechar la presencia de una infección intercurrente. Las localizaciones más habituales son las de vías respiratorias, las del tracto urinario y las cutáneas. Habitualmente no está indicado el ingreso hospitalario, pero tras una valoración adecuada de la situación del paciente y en determinadas circunstancias el uso de antibióticos puede beneficiar al paciente desde un punto de vista sintomático.

4.5. Úlceras por presión

Las úlceras por presión o úlceras por decúbito/reposo aparecen con mucha frecuencia en la fase avanzada de la demencia. El origen es polifactorial (fragilidad cutánea, nutrición, inmovilización, comorbilidad, etc). Las complicaciones que originan vienen derivadas de la isquemia que generan y la posibilidades de una sobreinfección bacteriana. La prevención de este tipo de lesiones abarca desde un cuidado minucioso de la piel y su higiene, del estado nutricional, y el manejo de la carga tisular (ejercicio/postura, curas y protecciones mecánicas).

5. Deprescripción

Se entiende por deprescripción, el proceso de desmontaje de la prescripción de medicamentos por medio de su revisión, que concluye con la modificación de dosis, sustitución o eliminación de unos fármacos y adición de otros. La finalidad de la deprescripción es reconsiderar la prescripción desde el principio, comenzando por el conocimiento del estado y la situación del paciente hasta el diagnóstico de sus problemas de salud y que necesariamente debe adaptarse a cada persona y circunstancia. Los pacientes ancianos, con multimorbilidad o polimedicados, suelen estar poco representados en los ensayos clínicos con medicamentos. Por otra parte, algunos fármacos producen efectos adversos molestos y potencialmente graves o aportan un beneficio dudoso en población anciana con demencia avanzada.

Las situaciones en las que se puede considerar la deprescripción son diversas:

- ▶ Pacientes polimedicados, especialmente ancianos.
- ▶ Cuando los fármacos producen efectos adversos. Por ejemplo, las caídas y los trastornos cognitivos son con frecuencia efectos adversos relacionados con el uso de medicamentos en ancianos.
- ▶ Cuando los fármacos no han demostrado eficacia en los ensayos clínicos, o no son efectivos en un grupo de pacientes concretos.
- ▶ Cuando la expectativa de vida es corta, en pacientes terminales, frágiles o con demencia avanzada. En estos casos, deben reevaluarse los objetivos de los tratamientos. Los tratamientos para la hipertensión, la osteoporosis o la dislipemia, cuyo beneficio se produce a largo plazo, tienen un valor limitado en pacientes con una expectativa de vida corta y a menudo su relación riesgo-beneficio se invierte.

Los pacientes con demencia avanzada, están muy poco representados en los ensayos clínicos que evalúan la eficacia de los tratamientos farmacológicos

específicos para la enfermedad de Alzheimer, por otro lado los pocos que existen han demostrado la diferente eficacia de estos tratamientos en las personas tratadas. Existen muchas guías con información acerca de cómo iniciar los fármacos anticolinesterásicos o la memantina, pero muy pocas acerca de cómo retirarlos. Las recomendaciones que establecen estas guías nos señalan que puede utilizarse un IACE (donepezilo o galantamina) en la enfermedad de Alzheimer grave, aunque la evidencia de su beneficio es muy escasa. Por otro lado también se recomienda el tratamiento con memantina a dosis de 20mg/día en estas fases de la enfermedad. La decisión de retirar estos fármacos es difícil y debe ser consensuada con la familia, pero debemos señalar que en la fase final de la enfermedad no se debería por lo general administrar medidas terapéuticas de rango intermedio, como lo IACE y la memantina.

6. Información y apoyo en la toma de decisiones

La demencia en fase avanzada supone todo un reto en la búsqueda de aquellas opciones de cuidado, tanto para el paciente como para sus cuidadores. Si bien el paciente puede disponer de una atención lo más cercana posible, no debemos olvidar que los problemas derivados de esta atención repercuten significativamente en la calidad de vida de los cuidadores. El cuidado de un paciente en fase avanzada supone un desafío y una fuente de estrés para todo cuidador. La responsabilidad de asumir esta labor se traduce en una enorme carga física, emocional y económica. El empeoramiento del paciente, la comorbilidad asociada al deterioro físico y las complicaciones derivadas de la inmovilidad, el encamamiento y la desnutrición plantean en los cuidadores numerosas dudas sobre el emplazamiento más adecuado del paciente (domicilio o institucionalización) y la necesidad de implementar medidas terapéuticas extraordinarias. Estos dilemas éticos y morales en la toma de decisiones incrementan los sentimientos de culpa, indecisión y duelo patológico en los cuidadores. Además la proximidad de la muerte puede vivirse mal si no se tiene bien elaborado un adecuado plan personalizado y estructurado del fin de la vida. Por lo tanto, los servicios sociosanitarios son los responsables de proveer a las familias la información y el apoyo necesarios para afrontar la toma de las importantes y difíciles decisiones a las que se enfrentan en la fase final de la enfermedad.

La atención al cuidador se puede sistematizar en los siguientes pasos:

- ▶ Evaluación del cuidador.
- ▶ Información veraz y comprensible sobre los síntomas de la fase avanzada, complicaciones más frecuentes y situación terminal.

- ▶ Formación en cuidados.
- ▶ Asesoramiento en decisiones difíciles (institucionalización, nutrición, muerte digna).
- ▶ Fomento del autocuidado.
- ▶ Prevención del duelo patológico.

7. Conclusiones

Se recomienda identificar al paciente con el diagnóstico de EA avanzada y dejar constancia en su historia clínica. Así como facilitar la administración de cuidados paliativos por todos los niveles asistenciales y ajustar las medidas terapéuticas a la situación del paciente.

La demencia avanzada incrementa las deficiencias en la alimentación, la higiene y la movilidad del paciente, favoreciendo la presencia de complicaciones médicas, por lo que se recomienda que los pacientes con demencia avanzada deben entrar en un programa de cuidados paliativos siempre que alcancen el estadio 7C de la escala FAST, para evitar que el paciente reciba una atención subóptima al final de su enfermedad.

La deprescripción forma parte desde el principio del proceso de prescripción, y se recomienda conocer el estado y la situación del paciente (fragilidad y pluri-patologías) en cada fase de la enfermedad antes de iniciar o suspender terapias farmacológicas de forma inadecuada.

La responsabilidad que asumen los cuidadores suponen una enorme carga física, emocional y económica. Se recomienda proveer a las familias de la información y el apoyo necesarios para afrontar la toma de decisiones a las que se enfrentan en esta fase de la enfermedad.

8. Bibliografía

1. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Guía de Práctica Clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut de Catalunya; 2010. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AIAQS Núm. 2009/07.
2. Mitchell, S.L. 2016. Paliative care of patients with advanced dementia. UpToDate. Recuperado de www.uptodate.com
3. Mitchell SL, Black BS, Ersek M, et al. Advanced demencia: state of the art and priorities for the next decade. *Ann Intern Med* 2012; 156: 45.

4. Gill TM, Gahbauer EA, Han L, Allore HG. Trajectories of disability in the last year of life. *N Engl J Med* 2010; 362:1173.
5. Mitchell SL, Teno JM, Kiely DK, et al. The clinical course of advanced dementia. *N Engl J Med* 2009; 361:1529.
6. Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry* 1982; 139:1136.
7. Sclan SG, Reisberg B. Functional assessment staging (FAST) in Alzheimer's disease: reliability, validity, and ordinality. *Int Psychogeriatr.* 1992;4 Suppl 1:55-69.
8. Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology.* 1993;43(11):2412-4. Mitchell SL, Miller SC, Teno JM, et al. Prediction of 6-month survival of nursing home residents with advanced dementia using ADEPT vs hospice eligibility guidelines. *JAMA* 2010; 304:1929.
9. Mitchell SL, Miller SC, Teno JM, et al. The advanced dementia prognostic tool: a risk score to estimate survival in nursing home residents with advanced dementia. *J Pain Symptom Manage* 2010; 40:639.
10. Gavilán-Moral, Villafaina-Barroso A, Jiménez-de Gracia L, Gómez Santana C. Ancianos frágiles polimedicados: ¿es la deprescripción de medicamentos una salida? *Rev Esp Geriatr Gerontol* [Internet]. 2012. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0211139X12000601>.
11. Ethical dilemmas faced by health and social care professionals providing dementia care in care homes and hospital settings. a guide for use in the context of ongoing professional care training. *Dementia in Europe ethics report 2015* (eds). Alzheimer Europe, Luxembourg. <http://www.alzheimer-europe.org>.
12. Baena Díez JM, González Casafont I, Rodríguez Portillo R. Evidencias disponibles y criterios para la retirada de fármacos en las demencias. *FMC.* 2012;19:547-51.
13. Kydd A, Sharp B. Palliative care and dementia—A time and place? *Maturitas* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.10.007>
14. Zahradnik EK, Grossman H. Palliative Care as a Primary Therapeutic Approach in Advanced Dementia: A Narrative Review. *Clin Ther* 2014; 36 (11): 1512-1517.

En colaboración con:

