

# DETERIORO COGNITIVO LEVE EN EL ADULTO MAYOR

## DOCUMENTO DE CONSENSO

### PARTICIPANTES:

Enrique Arriola Manchola  
Cristóbal Carnero Pardo  
Alberto Freire Pérez  
Rosa López Mongil  
José Antonio López Trigo  
Sagrario Manzano Palomo  
Javier Olazarán Rodríguez

### COORDINACIÓN:

José Antonio López Trigo



Sociedad Española  
de Geriátrica y Gerontología

AVALADO POR:



Instituto de Mayores y Servicios Sociales



# DETERIORO COGNITIVO LEVE EN EL ADULTO MAYOR

---

## DOCUMENTO DE CONSENSO

Enrique Arriola Manchola

*Coordinador del Grupo de Demencias de la SEGG. Responsable de la Unidad de Memoria y Alzheimer de Matia Fundazioa. Donostia.*

Cristóbal Carnero Pardo

*Jefe de Sección de Neurología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.*

Alberto Freire Pérez

*Medicina Familiar y Comunitaria. Coordinador del Grupo de Habilidades en Neurología de la SEMG.*

Rosa López Mongil

*Geriatra. Unidad de Geriatría del Centro Asistencial Dr. Villacián. Valladolid.*

José Antonio López Trigo

*Geriatra. Presidente de la SEGG.*

Sagrario Manzano Palomo

*Neuróloga. Hospital Infanta Cristina. Parla, Madrid.*

*Coordinadora del Grupo de Estudios de Conducta y Demencia de la SEN.*

Javier Olazarán Rodríguez

*Jefe de Sección de Neurología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.*



Sociedad Española  
de Geriatría y Gerontología

© SOCIEDAD ESPAÑOLA DE GERIATRÍA Y GERONTOLOGÍA  
Príncipe de Vergara, 57-59, 28006 Madrid  
Tel.: 914 111 707. Fax: 915 647 944  
www.segg.es • segg@segg.es

Coordinación editorial:



Alberto Alcocer 13, 1.º D  
28036 Madrid  
Tel.: 91 353 33 70 • Fax: 91 353 33 73  
www.imc-sa.es • imc@imc-sa.es

ISBN: 978-84-7867-544-9  
Depósito Legal: M-29830-2017

Ni el propietario del copyright, ni el coordinador editorial, ni los patrocinadores, ni las entidades que avalan esta obra pueden ser considerados legalmente responsables de la aparición de información inexacta, errónea o difamatoria, siendo los autores los responsables de la misma.

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin permiso escrito del titular del copyright.

# ÍNDICE

1   ENVEJECIMIENTO CEREBRAL.....	5
2   DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA.....	6
3   IMPACTO ECONÓMICO .....	8
4   FACTORES DE RIESGO .....	9
4.1 Demográficos .....	9
4.2 Genéticos.....	9
4.3 Cardiovasculares.....	9
4.4 Sensoriales .....	10
4.5 Estilos de vida.....	10
5   VALORACIÓN DIAGNÓSTICA.....	11
5.1 Función cognitiva.....	11
5.2 Funcionalidad.....	15
5.3 Síntomas neuropsiquiátricos.....	16
5.4 Biomarcadores.....	16
6   INTERVENCIONES TERAPÉUTICAS .....	18
6.1 Terapias no farmacológicas.....	18
6.2 Terapias farmacológicas.....	20
7   ALGORITMOS DIAGNÓSTICOS Y TERAPÉUTICOS.....	22
8   BIBLIOGRAFÍA.....	24



Los grandes síndromes geriátricos representan una caja de Pandora de situaciones de pre-discapacidad y, por tanto, constituyen un foco ideal donde centrar las medidas de prevención. En muchas ocasiones estas circunstancias pueden pasar desapercibidas para los profesionales de la salud.

Los modernos síndromes geriátricos incluyen: fragilidad, sarcopenia, anorexia, delirium, caídas, fatiga, polifarmacia, depresión, demencia y deterioro cognitivo leve (DCL) (1). El reconocimiento en fases precoces del deterioro cognitivo es muy importante, porque en algunos casos existe una causa tratable y porque permitirá incluir medidas preventivas, medidas terapéuticas y planificar los cuidados (2).

## 1 | ENVEJECIMIENTO CEREBRAL

El envejecimiento es un proceso universal, continuo, heterogéneo, de carácter lento y complejo. Durante el mismo, el gradual deterioro de las capacidades funcionales hace a los individuos, debido a la pérdida de capacidad homeostática, particularmente susceptibles y vulnerables ante una gran variedad de alteraciones patológicas. La heterogeneidad se puede abordar tanto desde el punto de vista filogenético como ontogénico. Esta notable variabilidad interindividual e intraindividual con respecto a la velocidad y cantidad del envejecimiento resulta de una compleja interacción entre genética, medio ambiente y factores estocásticos.

El envejecimiento del cerebro muestra cambios característicos que plantean la cuestión de si representan aspectos menores del envejecimiento, que no afectan considerablemente a su función, o si son precursores de trastornos neurodegenerativos (3). El encéfalo, desde el punto de vista neural, es un órgano posmitótico, aunque sabemos que en determinadas regiones persisten fenómenos neurogénicos. Como consecuencia de esta característica, cuando las neuronas se pierden por cualquier causa, son difícilmente recuperables, por lo que el número total de neuronas y el peso global del encéfalo disminuye de forma progresiva con el envejecimiento. A partir de los 60 años de edad el cerebro pierde de 2 a 3 g de peso anualmente. Estos cambios morfológicos generales también se atribuyen a modificaciones en la sustancia blanca de las regiones filogenéticamente más evolucionadas. Los estudios recientes de neuroimagen realizados a personas vivas, sin embargo, no son tan concluyentes, la variabilidad es importante y muchos ancianos no presentan cambios significativos desde el punto de vista macroscópico (4).

También es importante considerar no solo el número de neuronas, sino lo que ocurre durante el envejecimiento con la arborización dendrítica neuronal y la densidad de espinas, sustrato morfológico de los contactos sinápticos. La neuroplasticidad (posibilidad de incrementar el árbol dendrítico, las espinas y los contactos sinápticos) no se pierde con el envejecimiento. Hace más de 30 años se pudo comprobar que la preservación del fenómeno de neuroplasticidad continuaba presente en la corteza del hipocampo de octogenarios y, sin embargo, desaparecía en ancianos con deterioro cognitivo (5).

Una característica importante de la organización funcional del cerebro es la presencia de un conjunto de ejes de redes neuronales interconectadas y altamente funcionales, como la ínsula, la corteza cingulada anterior y posterior, la corteza frontal superior y la corteza prefrontal medial. Estos ejes son también la estructura de la base neurocognitiva de redes funcionales, tales como la red de modo por defecto, la red ejecutiva central y la red de prominencia, indispensables para las funciones cognitivas superiores (6).

Las interrupciones relacionadas con la edad que aparecen en la conectividad entre estas zonas cerebrales producen efectos perjudiciales sobre la memoria episódica y las funciones ejecutivas en los adultos mayores, subrayando la importancia que esas redes de conectividad neural tienen en la comprensión del envejecimiento cerebral normal.

En estudios neuropatológicos de base poblacional con ancianos que no habían sido diagnosticados de padecer enfermedad neurodegenerativa, aparecían depósitos proteicos anómalos relacionados con neurodegeneración. Estos acúmulos ocurren tanto en el compartimento intraneuronal o intraglial como extracelular (ovillos neurofibrilares, gránulos de lipofuscina, cuerpos de Marinesco y de Hirano, etc.). Estos hallazgos varían mucho entre individuos con determinadas lesiones cuya presencia está restringida solamente a ciertas áreas cerebrales. Se desconoce qué causa estas lesiones, si son realmente precursoras o iniciadoras de los procesos de neurodegeneración y enfermedad, o si simplemente son el producto de un cerebro envejecido. Es probable que sean una consecuencia de la función normal del cerebro con el paso del tiempo.

Recientemente surge el concepto *decline framework*, que hace referencia a los cambios ligados a la edad en la activación neuronal y su interacción con el entorno como elemento potenciador. Los cambios en la activación neuronal ligados al envejecimiento engloban tres aspectos: reclutamiento compensatorio de las regiones prefrontales o de la red ejecutiva, reducción de la lateralización de la activación hemisférica con carácter compensatorio en el córtex prefrontal y, finalmente, el índice neuronal del declinar cognitivo (7).

## 2 | DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

El DCL describe la alteración en uno o más dominios de la cognición superior/es a lo esperado en una persona de la misma edad y nivel educativo, pero que no es de suficiente intensidad como para establecer el diagnóstico de demencia. Este constructo ha generado diversos criterios diagnósticos a lo largo de los últimos años.

El primer problema se plantea con la denominación de esta entidad. Se proponen términos como alteración cognitiva leve, dado que un rendimiento por debajo de lo esperado no significa

necesariamente deterioro. También se propone el término deterioro cognitivo, sin ningún tipo de adjetivos calificativos más o menos desafortunados. Utilizaremos el término deterioro cognitivo leve al ser el más ampliamente utilizado en la literatura, pero sin dejar de plantearnos dudas sobre el correcto significado e intención del mismo.

El término deterioro cognitivo leve fue introducido en 1988 por Reisberg y definido en 1991 por Flicker como una situación de disfunción cognitiva, que no alcanza el grado de demencia en el contexto clínico inicial de la enfermedad de Alzheimer (EA) (8).

En 1999, Petersen publica los criterios originales de la Clínica Mayo y lo define como un síndrome que cursa con un déficit cognitivo superior al esperado para la edad y el nivel cultural de la persona, sin que se vean alteradas las actividades de la vida diaria (AVD) y sin que se cumplan criterios de demencia. Así mismo, establece que la alteración de la memoria es el problema principal y que el resto de las funciones mentales superiores pueden estar preservadas (9).

En el año 2000, la Sociedad Española de Neurología propone criterios para la alteración cognitiva (cualquier queja refrendada por un informador) y el deterioro cognitivo ligero (si se constata, además, una disminución en el rendimiento cognitivo) (10).

En 2003 se organiza una conferencia internacional para llegar a un consenso sobre el constructo de DCL. Son propuestos los criterios ampliados de la Clínica Mayo, que dejaban de estar enfocados únicamente en la alteración de la memoria y ampliaban el espectro al posible deterioro en otras áreas cognitivas (11).

En el 2011, el National Institute on Aging y la Alzheimer's Association (NIA-AA) reevaluaron los criterios de DCL dentro del espectro de la EA. Coincidiendo con los criterios del Grupo Internacional de Trabajo en DCL, incluyen la posible existencia de alteraciones en las AVD que no precisan de ayuda/supervisión de tercera persona y que permiten al sujeto realizar una vida independiente en la sociedad (12).

Se han incorporado criterios diagnósticos en relación a las formas típicas de la EA, formas atípicas, formas mixtas y para los estadios preclínicos de esa entidad (13, 14).

Muy recientemente se han publicado los criterios para la definición de declinar cognitivo de tipo subjetivo que se consideran necesarios para el establecimiento de estudios clínicos (15).

Dependiendo de los criterios utilizados, la prevalencia en mayores de 75 años se encuentra entre el 3 y el 20 % (16). Otros autores, tras analizar diversos estudios en diferentes países, informan sobre una prevalencia entre el 3 y el 19 % en población general de mayores y una incidencia del 8-58 por 1.000 personas/año (17, 18).

Los aspectos relacionados con la estabilidad de deterioro cognitivo han arrojado diversos datos en base a los criterios utilizados y al tiempo de seguimiento. Algunos estudios indican que entre el 15 y el 41 % de pacientes evolucionan a demencia en un seguimiento de 1 año (19). En un estudio a 4 años de seguimiento el grado de progresión anual se establece en el 11 % (20). Los resultados de estabilidad también dependen de la edad del grupo estudiado; así, en un estudio longitudinal de 8 años y de edades entre 62-64 años, se observó que en el 45 % de los pacientes la situación era de tipo inestable (21).

Las diferencias en la prevalencia, la incidencia y el pronóstico evolutivo nos brindan un reto importante de futuro en el que estamos obligados a: profundizar en el impacto del DCL en una sociedad envejecida, mejorar y estandarizar su definición y subtipos, analizar y perfeccionar

los instrumentos neuropsicológicos de detección, identificar aquellos individuos en riesgo de progresión a demencia; todo ello con el fin de implementar estrategias de intervención precoz dirigidas a mejorar la salud mental de nuestros mayores.

### 3 | IMPACTO ECONÓMICO

El impacto económico de la demencia ha sido estudiado por diversos autores tanto dentro (22, 23) como fuera de nuestras fronteras (24, 25). Así, por ejemplo, Wimo (26) estima que los costes totales a nivel mundial de la demencia se habrían incrementado un 35 % desde 2010, estando a su vez concentrados en un 86 % en los países más desarrollados. Y es que, más allá de estas cifras, el incremento del coste global de enfermedades como la demencia presionará la sostenibilidad financiera de las cuentas públicas de todos los sistemas sanitarios y sociales, sin perjuicio de que hayan de implementarse políticas para garantizar una mejor calidad de vida para aquellas personas afectadas por la demencia.

Para la Alzheimer International Disease, el disparo que sufrirán los costes de atención a la demencia en los próximos años tendrá lugar, fundamentalmente, a expensas de los casos que aparecerán en países con rentas medias y bajas (27). En la medida en que se pueda retrasar la aparición de la demencia, el tratamiento del DCL propiciará una enorme reducción del gasto social y sanitario derivado del cuidado del paciente mayor.

Los costes directos son aquellos íntimamente relacionados con el uso de recursos sanitarios a causa de la detección, tratamiento, investigación y seguimiento de este tipo de enfermedades. Se dividen en: costes sanitarios (medidas de hospitalización, medicamentos para el tratamiento de estas enfermedades, consultas con especialistas, transporte, etc.) y no sanitarios (cuidados profesionales, cuidados no profesionales, etc.). En cuanto a los costes indirectos, se incluyen aquellos relacionados con las pérdidas de productividad (bajas laborales, etc.), como consecuencia de las limitaciones generadas en la vida del propio paciente, así como, sobre todo, los derivados de la pérdida de productividad y de la necesidad de ayuda o supervisión por parte del familiar cuidador (22, 23).

Un estudio realizado en España concluye que el coste indirecto medio de la atención fue de 6.364 euros/año, con un incremento del 29 % que se asoció a discapacidad física y cognitiva, a la edad del paciente y a la existencia de un solo cuidador (28).

Teniendo en cuenta las consideraciones anteriores y a partir de las diferentes fuentes consultadas, en el año 2014 el coste anual medio total (costes directos e indirectos) en España por paciente afectado por demencia se situaría cerca de los treinta mil euros, de los cuales la mayor parte corresponde a costes de tipo indirecto. Esta cifra podría, a su vez, variar según el número de comorbilidades, grado de utilización y asignación de coste unitario de servicios sanitarios (Atención Primaria, especialista y urgencias), gravedad de estas enfermedades, etc. Se estima que, en España, el 87 % del total de costes en cuidados de personas con demencia recae sobre las familias y el 13 % sobre los recursos públicos, en cuanto a costes directos.

No existen estudios que aborden específicamente el impacto económico del deterioro/alteración cognitiva leve. Dado que el coste de la demencia aumenta según avanza la enfermedad, se podría inferir que el coste de esta entidad sea claramente inferior al de la demencia.

## 4 | FACTORES DE RIESGO

La mayoría de estudios sobre factores de riesgo en deterioro cognitivo tienen limitaciones, pues la mayoría de cohortes se encuentran contaminadas por pacientes que cumplen criterios de demencia en fases muy iniciales. El proceso que lleva al DCL es indudablemente complejo, involucrando varios e interrelacionados factores de riesgo (29). Los factores de riesgo pueden estar relacionados con aspectos etiológicos o etiopatogénicos de la enfermedad. Estos factores pueden ser utilizados para valorar el riesgo de desarrollar la enfermedad, pero habitualmente no tienen la suficiente sensibilidad ni especificidad para ser utilizados como marcadores diagnósticos. Se sigue manteniendo la duda sobre si el DCL y su progresión comparten los mismos factores de riesgo que la EA (30).

### 4.1 | Factores demográficos

La edad es el factor de riesgo más importante para desarrollar EA, duplicándose cada 5 años hasta los 85 años (31). La influencia del género en el desarrollo de DCL no está clara, algunos estudios no han encontrado diferencias, otros lo han hecho a favor del género masculino (32) y otros a favor del femenino.

### 4.2 | Factores genéticos

El gen de la apolipoproteína E (APOE), es el único gen de susceptibilidad establecido para EA. Sin embargo, en un estudio no se ha encontrado ninguna asociación en el caso del DCL, sobre todo en pacientes mayores de 65 años (33). En otro estudio encontraron que la frecuencia de APOE<sub>4</sub> era 10 veces mayor en pacientes comparados con controles, aunque la frecuencia absoluta era solo del 20 % (34).

### 4.3 | Factores cardiovasculares

Una importante cantidad de datos a nivel clínico, patológico y epidemiológico apoyan la asociación entre factores de riesgo cardiovascular y deterioro cognitivo (35). Algunos de estos factores pueden tener una relación no monotónica y, además, la mayoría de ellos pueden ser modificables.

Diabetes mellitus, altos niveles de glucemia y deficiencia o resistencia a la insulina se han asociado a un incremento en el riesgo (36). La deficiencia de insulina o la resistencia a la misma favorece, en modelos animales, la amiloidogénesis, acompañada de una elevación significativa de APP y BACE1. La insulina puede competir con A $\beta$  por la enzima degradadora de insulina (IDE) impidiendo el aclaramiento cerebral de la A $\beta$ , pudiendo ser otro mecanismo de asociación. La formación de productos finales de glicación no enzimática (AGE) se encuentran presentes en las placas amiloideas y los ovillos neurofibrilares contienen receptores AGE (RAGE) (37).

En edades medias de la vida, la elevación de la tensión arterial incrementa el riesgo de deterioro cognitivo (38). Según incrementa la edad de la población, el efecto de la hipertensión en el riesgo disminuye y puede incluso invertirse, con un efecto protector. Los episodios repetidos de hipoperfusión cerebral debido a hipotensión ortostática que se observan en pacientes con hipertensión producen un efecto en U (39).

Los estudios epidemiológicos dan resultados controvertidos en cuanto a la asociación entre dislipemia y deterioro cognitivo (40). Algunos análisis indican cómo niveles elevados de colesterol pueden cambiar la relación con la presencia de alteración cognitiva en las edades avanzadas (41).

Varios estudios han mostrado que pacientes con fibrilación auricular tienen peor rendimiento cognitivo y funcional y un deterioro en el seguimiento comparado por microinfartos silentes (42, 43).

Diversos estudios han mostrado que tanto un peso corporal elevado como disminuido suponen un riesgo para deterioro cognitivo, sugiriendo que la relación entre funcionamiento cognitivo y peso corporal es una curva tipo U. No obstante, parece que la pérdida de peso es causada por deterioro cognitivo en las fases prodrómicas de la enfermedad (44). Tampoco se ha establecido cómo la pérdida de peso en pacientes con sobrepeso disminuye la frecuencia de deterioro cognitivo (45).

### 4.4 | Factores sensoriales

Los mecanismos que relacionan los déficits sensoriales con la función cognitiva no están claramente establecidos. Todos ellos pueden impactar en la relación de la persona con su entorno (46). El déficit auditivo se ha relacionado con la fragilidad física y cognitiva.

La asociación entre deterioro de la función olfatoria y deterioro cognitivo puede reflejar la vulnerabilidad del bulbo para el asentamiento de lesiones específicas (47), e incluso su relación con la mortalidad (48).

### 4.5 | Estilos de vida

Metaanálisis de estudios prospectivos han mostrado que la actividad física, sobre todo la de intensidad moderada, se asocia a un riesgo bajo de declinar en la función cognitiva (49). La relación entre la actividad física y la incidencia de DCL sigue siendo equívoca y controvertida (50).

Los estudios que analizan el impacto del consumo tabaco en la función cognitiva sugieren la asociación entre esas situaciones (51).

Algunos estudios han investigado la relación entre la ingesta de alcohol y el riesgo de deterioro cognitivo. Algunos datos apoyan una relación tipo U, es decir, un riesgo ligero de los consumidores leves versus los grandes consumidores (52). Otros no confirman la acción preventiva. La concentración, el tipo y la frecuencia de la ingesta varían entre los estudios, lo que dificulta la obtención de conclusiones

Un bajo nivel educativo se ha asociado a un mayor riesgo de DCL. La actividad intelectual puede alterar los sustratos neurobiológicos al incrementar el volumen de la sustancia gris y una activación de sistemas de neurotransmisión (53).

Otro elemento a considerar son los contactos/actividad social; es posible que la calidad y el grado de satisfacción sea más importante que el número de contactos en su capacidad de prevenir el deterioro cognitivo (54).

El International Working Group Criteria for Mild Cognitive Impairment considera, como factor de riesgo independiente, el padecer depresión en las edades medias de la vida.

La velocidad de la marcha es dependiente de múltiples sistemas físicos y neurológicos y es un buen marcador del estado de salud general. Algunos estudios indican la relación entre la lentitud de la deambulación en mediciones a 6 metros recorridos y el deterioro de las funciones cognitivas (55, 56).

## 5 | VALORACIÓN DIAGNÓSTICA

Ante un paciente mayor con quejas o sospecha de DCL debe realizarse una valoración integral que incluya una detallada historia clínica, con especial hincapié en el comienzo, naturaleza y evolución en el tiempo de la sintomatología, datos sobre los fármacos utilizados por el paciente, comorbilidad, exploración clínica y neurológica, valoración cognitiva, mental y funcional.

### 5.1 | Función cognitiva

La función cognitiva incluye una serie de dominios que pueden estar afectados en mayor o menor intensidad y, en consecuencia, deben ser analizados. A veces, solo encontraremos un dominio afectado.

La memoria es un conjunto de procesos mentales de orden superior que incluyen la recolección, el almacenamiento y la recuperación de la información. La conceptualización de la memoria comprende la memoria declarativa (episódica y semántica) y la no declarativa. El deterioro en la memoria episódica es un buen marcador evolutivo del DCL. Este tipo de memoria está mediado por estructuras temporales mediales (hipocampo y córtex entorrinal). La memoria semántica tiene que ver con los conocimientos generales y ya desvinculada del contexto espacial y temporal del aprendizaje. Este tipo de memoria se suele mantener preservada en el DCL.

Fue en 1983 cuando la neuropsicóloga Muriel Lezak acuñó por primera vez el término *executive functions*, que incluyen un conjunto amplio de funciones, entre las que se incluyen la flexibilidad cognitiva, la atención selectiva, la atención alternante, el razonamiento inductivo o la capacidad de planificación. Las funciones ejecutivas se han relacionado de forma más intensa con áreas prefrontales.

La atención es la capacidad de generar, mantener y dirigir un estado de activación adecuado para el procesamiento correcto de la información. Los circuitos de la atención están en la corteza cerebral de la zona frontal, en el área llamada prefrontal, y controlan la memoria de trabajo, la atención y la inhibición de las respuestas.

La capacidad visuoespacial es aquella necesaria para representar, analizar y manipular un objeto mentalmente. El procesamiento visual requiere un funcionamiento adecuado de la corteza frontal, occipital y, sobre todo, parietal. Las capacidades lingüísticas se pueden ver afectadas en diversas enfermedades neurodegenerativas y también en el DCL. Los principales elementos afectados en las fases iniciales son la capacidad de denominación y la fluidez verbal.

Basándonos en los hallazgos exploratorios y en los resultados de la valoración cognitiva de los pacientes con DCL, se han establecido diferentes subgrupos:

1. Tipo amnésico, con afectación exclusiva de la memoria, es el más conocido, estudiado y mejor definido.
2. Tipo amnésico multidominio, en el que la alteración de la memoria se acompaña de alteración en otra área cognitiva, habitualmente la función ejecutiva.
3. Tipo no amnésico, que cursa con alteración de la función ejecutiva, el área visuoespacial o el lenguaje.
4. Tipo no amnésico multidominio, que cursa con afectación de más de un dominio diferente a la memoria (57).

El deterioro cognitivo ha de detectarse y diagnosticarse mediante pruebas que pongan en juego las capacidades cognitivas del paciente, dentro del marco tradicional, pero insustituible, del método clínico, en el que cobran especial relevancia la información aportada por una persona allegada al paciente y el examen del estado mental (58).

Cribaje no es sinónimo de diagnóstico. Los métodos de cribaje solo nos alertan de que el paciente tiene una mayor probabilidad de padecer esta patología, que existe una sospecha fundada que será preciso confirmar.

El ámbito de la Atención Primaria (AP), por su accesibilidad, proximidad y perspectiva longitudinal, es el entorno idóneo para la detección y abordaje inicial del deterioro cognitivo. El segundo nivel asistencial confirmará el diagnóstico y la etiología, e iniciará el tratamiento específico.

En la mayoría de los casos, la instauración discreta del DCL hace difícil su distinción del envejecimiento normal, la depresión, la baja inteligencia previa o la demencia. Si esto se suma a que los test de cribado tan solo indican una sospecha fundada, el diagnóstico de certeza mediante la aproximación escalonada (añadir otros test de rendimiento cognitivo global o que exploren funciones específicas), anamnesis y exploración clínica, requerirá una cantidad de tiempo considerable difícil de compatibilizar con la realidad del tiempo disponible en la práctica totalidad de las consultas de AP. Lo anterior hace patente la necesidad de que el médico de AP emplee métodos de cribaje rápidos y sencillos que en pocos minutos le permitan identificar de una manera objetiva a los pacientes con probabilidad de padecer un DCL.

Analizamos algunos de los instrumentos breves más utilizados.

- **Test de las Fotos o Fototest:** es el test cognitivo breve más estudiado en España en la detección de deterioro cognitivo. Consta de una tarea de denominación, una de fluidez verbal y una de recuerdo libre y facilitado de seis fotografías, siendo apto para ser aplicado a sujetos iletrados. Su brevedad, facilidad de uso e interpretación por parte del médico y su aceptabilidad por el paciente lo convierten en uno de los más recomendables y útiles en AP tanto para el cribado de DCL como de la demencia (59).

- **Test de Alteración de la Memoria (T@M):** incluye ítems relacionados con el recuerdo libre y facilitado, orientación temporal y, en menor proporción, ítems de memoria remota/semántica. Estas características le convierten en una herramienta especialmente adecuada para la distinción de las quejas subjetivas de memoria y el DCL (60).
- **Eurotest:** evalúa lenguaje, memoria, cálculo, capacidad de abstracción y función ejecutiva. Puede aplicarse sin modificación alguna en todos los países de la zona euro, por lo que es aplicable a pacientes extranjeros (61).
- **Test episódico:** es de reciente creación y validado en una muestra de pacientes para DCL amnésico y EA. Evalúa la memoria episódica exclusivamente mediante preguntas relacionadas con el pasado reciente (62).
- **Test del reloj:** evalúa el área o capacidad visuoespacial y las funciones ejecutivas (63). Es muy sensible al daño cortical parietal derecho y resulta de gran ayuda como complemento de otros test breves, especialmente cuando no se detecta un rendimiento anómalo en pruebas de memoria.
- **Mini-Cog:** incluye las áreas que más frecuentemente se ven alteradas al inicio del deterioro cognitivo. Une para ello una prueba de aprendizaje de tres palabras similar a la del test *Mini-Mental State de Folstein* (memoria episódica) y el *test del reloj*. Su puntuación tiene un rango con poca sensibilidad para la detección del deterioro cognitivo (64). Presenta las mismas confusiones que el anterior.

El *test de los 7 minutos*, el *test del reloj* y el *Mini-Cog* son de gran utilidad para realizar una aproximación secuencial: asociarlos a los test cognitivos breves si estos son negativos y la queja o sospecha persiste.

- **Memory Impairment Screen (MIS):** evalúa el aprendizaje verbal a través de la lectura y posterior recuerdo libre y facilitado de cuatro palabras. Existen varios estudios de validación que han mostrado resultados aceptables para el deterioro cognitivo (65). El MIS presenta, además, una buena correlación con las medidas de volumetría hipocámpica y entorrinal (66).
- **Addenbrooke's Cognitive Examination:** se desarrolló a partir del MMSE, al que se añadieron elementos frontales/ejecutivos y visuoespaciales. Recientemente se ha validado una versión abreviada (Mini-ACE) que podría tener más capacidad discriminativa que la versión original (67). Esta versión precisa unos 5 minutos para ser administrada, frente a la versión original, que precisa de 15 a 20 minutos. La versión completa y la versión mini han sido validadas para demencia.
- **Cuestionarios del informador:** son instrumentos, en general, sencillos y cómodos de administrar, que ofrecen una perspectiva (longitudinal y del informador) complementaria a la de los test cognitivos. El *test del Informador* (TIN o SS- IQCODE) es el cuestionario más estudiado. Proporciona una información muy útil al recoger datos de estos informadores sobre los cambios cognitivos observados en el paciente a lo largo de los 10 últimos años y facilita una perspectiva longitudinal del declive cognitivo. Añade valor a la detección del DCL si se asocia a test cognitivos breves. Su rendimiento para la detección del deterioro cognitivo es menor que para demencia (68, 69).

- **Ascertain Dementia-8 (AD-8):** es una propuesta ultrabreve, que consta de ocho ítems que se responden al modo “sí o no” y tiene un buen rendimiento para el diagnóstico de deterioro cognitivo (70).
- **Test de Pfeiffer o Short Portable Mental Status Questionnaire (SPMSQ):** a pesar de ser muy utilizado en AP por ser sencillo, rápido, muy adecuado para pacientes con bajo nivel educativo e incluso disponer de una versión telefónica, no ha sido evaluado específicamente para el DCL.
- **Test de los 7 minutos:** a pesar de su nombre, requiere un tiempo medio de 15-20 minutos y presenta una complejidad de corrección según percentiles, edad y nivel de escolaridad.

La valoración neuropsicológica amplia y exhaustiva debe evaluar todos los dominios cognitivos, incluyendo funciones ejecutivas, atención, lenguaje, capacidad visoconstructiva y memoria. Una revisión sistemática de más de 26 estudios indica que, dentro de los test amplios, solo MoCA, CAMCOG, ACE-R y CERAD presentan una sensibilidad superior al 80 % para detectar deterioro cognitivo en una población sana. Aunque los test breves son útiles para detectar demencia, la mayoría de ellos, como el *Mini-Mental State Examination*, no son útiles para detectar DCL debido a su baja sensibilidad (71).

- **Montreal Cognitive Assessment (MoCA):** aporta un diseño ecléctico y equilibrado para la detección del DCL de cualquier etiología. Incluye ítems de atención, recuerdo libre, función ejecutiva, cálculo, capacidad visuoespacial, orientación y lenguaje. La eficacia de este instrumento es alta, pero está influido por el nivel cultural (72). El MoCA dispone de un estudio de validación en nuestro país que incluye a sujetos con DCL. Resultó eficaz para la demencia, pero se mostró menos eficaz que la versión original para el DCL (73); también dispone de un estudio normativo muy reciente para población española que ajusta por efecto de la edad, el nivel educativo y el sexo sobre el rendimiento (74).
- **CAMCOG:** es una batería neuropsicológica, incluida dentro del CAMDEX, y que, a través de ocho subescalas (orientación, lenguaje, memoria, atención, praxias, cálculo, percepción y pensamiento abstracto), valora a pacientes con demencia y deterioro cognitivo (75). CAMCOG no está validado en castellano y exige para su aplicación un tiempo que suele exceder del tiempo medio en una consulta cotidiana.

Siguiendo las recomendaciones de Olazarán, *Fototest*, *Memory Impairment Screen* (MIS) y *Mini-Mental State Examination* (MMSE) son las opciones más recomendables para el primer nivel asistencial, pudiendo añadirse otros test (*test del reloj*, *test de fluidez verbal*) en caso de resultado negativo y queja o sospecha persistente (aproximación escalonada). En el segundo nivel asistencial es conveniente una evaluación sistemática de las distintas áreas cognitivas, que puede llevarse a cabo con instrumentos como el *Montreal Cognitive Assessment*, MMSE, *Rowland Universal Dementia Assessment* o *Addenbrooke's Cognitive Examination*, o bien mediante el uso escalonado o combinado de herramientas más simples (*test del reloj*, *test de fluencia verbal*, *Fototest*, MIS, *test de alteración de la memoria*, *Eurotest*). El uso asociado de cuestionarios cumplimentados por un informador aporta valor añadido a los test cognitivos breves en la detección del DC. El test *Rowland Universal Dementia Assessment* (RUDAS) dispone de un estudio

en nuestro país en el que el 22,6 % de la muestra (26 casos) eran sujetos con DCL, con unos resultados discretos para este grupo (76).

La elección de los instrumentos vendrá condicionada por las características del paciente, la experiencia del clínico y el tiempo disponible. Los test cognitivos breves y cuestionarios al informador deben reforzar, pero nunca suplantar, el juicio clínico, la comunicación con el paciente y el diálogo interprofesional.

Cada vez se otorga más valor al declinar cognitivo sutil intraindividual. Es decir, al seguimiento longitudinal del individuo aislado, más que la comparativa con la media de edad y escolaridad, dado su valor en fases muy incipientes (12).

## 5.2 | Funcionalidad

Una de las diferencias entre DCL y demencia es la afectación de las AVD. En el DCL estas alteraciones no existen o son mínimas. Sobre todo interesa recabar información del paciente o sus allegados sobre las actividades instrumentales: lavar la ropa, cuidar la casa, preparar la comida, hablar por teléfono, tomar la medicación, ir de compras, utilizar medios de transporte o cuidar de los asuntos económicos propios.

Las personas con DCL son independientes para la realización de las AVD, aunque pueden tener alguna dificultad en la realización de actividades complejas avanzadas, sobre todo en la capacidad para asuntos financieros (77), y además, pueden tardar más tiempo en realizarlas, ser menos eficientes y con más errores.

Recientemente se ha establecido que un subgrupo de pacientes con deterioro cognitivo presenta reducción en la capacidad de recuperación y un declinar funcional que interacciona con la fragilidad física. La fragilidad física se puede manifestar con disfunción ejecutiva debido a afectación de la corteza frontal y, en menos ocasiones, como un déficit aislado de la memoria por alteración en la corteza temporal mesial.

La fragilidad puede predecir un declinar cognitivo y presencia de demencia y viceversa; el deterioro cognitivo puede predecir fragilidad física (78). La pérdida de funciones ejecutivas y una alteración en la atención se asocian a un enlentecimiento de la marcha. Los pacientes con hiperintensidades en la sustancia blanca por resonancia nuclear magnética (RNM) tienen un mayor riesgo de caídas, una velocidad reducida de la marcha y peor balanceo (79). En conclusión, se debe indicar que aquellas personas con deterioro cognitivo deben ser evaluadas para identificar fragilidad física y viceversa.

Se han publicado dos instrumentos que valoran específicamente las AVD en el paciente con DCL: *Activities of Dayling Living Mild Cognitive Impairment* (ADL-MCI) y *Activities of Dayling Living Prevention Instrument* (ADL-PI) (80). Estos instrumentos valoran actividades avanzadas del tipo de: manejo de dinero, reparaciones domésticas, discutir noticias, realizar aficiones, viajar, utilizar el teléfono y seleccionar vestidos, entre otras. Se deben evaluar las actividades avanzadas e instrumentales para aumentar la precisión diagnóstica y valorar la eventual progresión a demencia (81). Otras herramientas, como el *test Mongil* (82), que evalúa actividades básicas, instrumentales y avanzadas y correlaciona con estadios de deterioro cognitivo, han mostrado, igualmente, utilidad.

### 5.3 | Síntomas neuropsiquiátricos

Las manifestaciones neuropsiquiátricas son un elemento a considerar, ya que la región temporal mesial y sus conexiones con estructuras prefrontales y otras áreas desempeñan un papel crucial tanto en la función cognitiva como en el comportamiento emocional. En personas con diagnóstico de DCL se encuentran más síntomas neuropsiquiátricos que en la población cognitivamente sana, alcanzando incluso al 60 % (83). La idea de que estos síntomas puedan anteceder a la demencia ha sido ya descrita (84), definiendo el concepto de *Mild Behavioral Impairment* (MBI) como un cuadro de alteración de la conducta en el adulto mayor, de más de 6 meses de evolución, no asociado a un DCL. Empleando estos criterios la conversión a demencia era el doble (85).

La International Society to Advance Alzheimer's Research and Treatment (ISTAART) de la Alzheimer's Association ha planteado la presencia de síntomas neuropsiquiátricos de inicio en la edad tardía como un estado de riesgo de deterioro cognitivo y demencia. Así, se han consensuado unos criterios diagnósticos para la alteración conductual leve (86), que pretenden una aplicación más generalizada que los propuestos con anterioridad (básicamente, inclusión a partir de los 50 años, con o sin DCL asociado).

Estos criterios incluyen:

1. Cambios en la conducta o en la personalidad de más de 6 meses de duración, a partir de los 50 años, observados por el propio paciente, el informador o el médico. Estos cambios contemplan, al menos, uno de los siguientes: disminución de la motivación (apatía, indiferencia), alteraciones afectivas (ansiedad, disforia, irritabilidad, euforia, carácter cambiante), impulsividad (agitación, desinhibición, obsesividad, etc.), conducta social inapropiada (pérdida de empatía, retracción/rigidez social, exacerbación de rasgos previos de personalidad), percepciones anormales (ilusiones, alucinaciones).
2. Las alteraciones de conducta son de la suficiente severidad como para producir alteraciones en: relaciones interpersonales, otros aspectos del funcionamiento social, actividad laboral. La persona mantiene, generalmente, su independencia para realizar las AVD con mínimas interferencias.
3. Aunque puedan existir comorbilidades de otro tipo, los cambios de conducta o personalidad no son atribuibles a procesos psiquiátricos intercurrentes (ansiedad generalizada, depresión mayor, trastornos psicóticos), traumatismos, otras enfermedades médicas o efectos de fármacos u otras sustancias.
4. El paciente no reúne criterios de demencia.

### 5.4 | Biomarcadores

Un biomarcador es un indicador característico de una enfermedad que es medido y evaluado de modo objetivo como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patológicos o respuestas farmacológicas a una intervención. Hay suficiente evidencia de que estos biomarcadores pueden ser utilizados para establecer qué pacientes con deterioro cognitivo corresponden a una EA (87). Se ha propuesto un modelo de biomarcadores dinámicos con la hipótesis

de que estos marcadores tienen un modelo específico tiempo-dependiente (88). Básicamente existen tres grandes tipos de biomarcadores:

1. Aquellos que reflejan de forma directa la patología a través de la evidencia de depósito de proteínas, tales como la proteína beta-amiloide y la proteína tau. La determinación conjunta de bajos niveles en líquido cefalorraquídeo (LCR) de A $\beta$ <sub>42</sub> y elevados de tau confiere una alta posibilidad de progresión desde DCL hacia EA (89, 90).

Varios trazadores para proteína amiloide permiten visualizar altos niveles de unión al amiloide en los lóbulos frontales y en otras estructuras corticales (91). Recientemente se han obtenido varios ligandos altamente selectivos para los depósitos de proteína tau (92).

En un metaanálisis realizado recientemente sobre la prevalencia de amiloide en sujetos sin demencia (93) se recogen 890 publicaciones de tomografía por emisión de positrones (PET) de amiloide. Si se comparan las cifras de prevalencia de amiloide en series de anatomía patológica, estas se sitúan entre un 10 y un 60 %, comparadas con las de PET/LCR, que se sitúan entre un 10 y un 70 %. Se sabe que la positividad para PET de amiloide es mayor, hasta dos veces, comparada con sujetos cognitivamente normales y de la misma edad. Por tanto, los trabajos concluyen que dicha positividad se incrementa con la edad y con la presencia del alelo APOE<sub>4</sub>. A la edad de 90 años, la positividad para amiloide se asocia a un 40 % de los no portadores de APOE<sub>4</sub> y a más de un 80 % de los portadores, con una cognición absolutamente normal. Siempre ha de plantearse que no siempre un PET amiloide positivo es diagnóstico de EA, y más si nos adentramos en edades superiores a los 80 años, donde la comorbilidad es muy frecuente y los errores diagnósticos más plausibles. Saber definitivamente el papel que juega este depósito de amiloide en sujetos ancianos cognitivamente normales será el reto de los siguientes años, y probablemente nos ayude a entender mejor las bases moleculares del envejecimiento cerebral normal.

2. Aquellos biomarcadores que reflejan lesión neuronal o proceso neurodegenerativo. Se sitúan en este apartado un buen número de medidas funcionales y estructurales que incluyen atrofia cerebral e hipometabolismo o hipoperfusión determinada por RNM, PET o tomografía por emisión de fotón único (SPECT).

La RNM permite estudiar distintas áreas en lóbulo temporal medial, como el hipocampo, circunvolución hipocámpica, subiculum, córtex entorrinal y amígdala, siendo la prueba de elección para la cuantificación de la atrofia (94, 95). También se puede observar patología vascular en forma de enfermedad de pequeño vaso que se manifiesta como hiperintensidades, infartos subcorticales, lagunas y microantraxos (96).

Los cambios en la composición y función molecular preceden a la atrofia detectable por imagen estructural. La utilización de PET con fluorodeoxiglucosa (PET-FDG) da una medida del metabolismo de glucosa y de la función sináptica. Se observa hipometabolismo en corteza temporoparietal, asociación frontal y cíngulo posterior. En el deterioro vascular, el hipometabolismo se localiza en región subcortical y corteza sensitivo-motora (97). El PET-FDG es un buen predictor de progresión en el deterioro cognitivo en los 2 años siguientes (98).

La neuroimagen funcional mediante RNM y PET-FDG ha cobrado un especial valor en el avance del conocimiento sobre los mecanismos que subyacen al envejecimiento normal y la

difícil línea divisoria con la EA, en su vertiente más preclínica y prodrómica. La capacidad actual de implementar el análisis de los pacientes/sujetos mediante biomarcadores incrementa la complejidad diagnóstica, pero a la vez nos ayudará a aclarar realmente qué es envejecer con normalidad y qué no.

Estudios todavía preliminares sobre el depósito de proteína tau, utilizando PET 18F T807, observaron una mayor captación en sujetos con DCL a nivel de regiones neocorticales, incluyendo la porción inferior del lóbulo temporal (99). Los depósitos en esta región poseen íntima relación con cambios ligados a la edad y se postula si podría representar la denominada taupatía primaria ligada a la edad, sin que ello implique la presencia de demencia.

3. Podemos determinar un tercer grupo de biomarcadores relacionados con procesos como muerte neuronal, daño sináptico, estrés oxidativo e inflamación, que pueden ser considerados como parte de una cascada de eventos o un mecanismo de defensa. Se han observado niveles elevados de IL-6, TNF $\alpha$ , TGF $\beta$ , IL1 $\beta$  y osteopontina. El YKL-40 es un marcador de la actividad de astrocitos y que se encuentra elevado en LCR de pacientes con EA en sus fases clínicas iniciales. El YKL-40 podría ser incluso un marcador pronóstico en personas sin alteración cognitiva (100).

Los marcadores genéticos podrían tener utilidad diagnóstica, pronóstica y terapéutica en las personas con DCL. Está firmemente establecida la asociación entre una isoforma (E4) de la apolipoproteína E (ApoE) y la EA de comienzo tardío. Posiblemente, el acceso a la información genómica desempeñará en el futuro un papel importante para predecir la eficacia de las inmunoterapias dirigidas a los distintos procesos neurodegenerativos (101).

Finalmente, en un reciente metaanálisis realizado sobre casi 15.000 participantes de 16 países se estableció que aquellos con DCL con APOE $\epsilon$ 4, niveles anormales de proteína tau en LCR, atrofia hipocámpica, entorrinal y temporal, depresión, diabetes, hipertensión, sexo femenino, puntuaciones bajas en el MMSE y altas en el ADAS-Cog tenían el mayor riesgo de progresión a demencia (102).

## 6 | INTERVENCIONES TERAPÉUTICAS

El DCL es una entidad sobre la cual se pueden proponer diversas intervenciones terapéuticas. Morley, en su editorial en *JAMDA (Mild Cognitive Impairment - A Treatable Condition)* (103), llamaba la atención sobre la necesidad no solo de identificar esa condición, sino también la posibilidad de acciones terapéuticas. Estas irían dirigidas a la actuación sobre los factores de riesgo y de intervención a través de medidas no farmacológicas y farmacológicas.

### 6.1 | Terapias no farmacológicas

Las terapias no farmacológicas pueden ser definidas como cualquier intervención no química, teóricamente sustentada, focalizada y replicable, realizada sobre el paciente o el cuidador y potencialmente capaz de obtener un beneficio relevante (104). Es decir, toda aquella intervención

desarrollada sin fármacos o agentes químicos y que pretenden mejorar la calidad de vida de las personas que por diferentes patologías ven afectadas sus capacidades cognitivas.

Para que la intervención sea efectiva hay una serie de pasos previos a realizar, tales como una buena valoración cognitiva, un mapa de vida con aficiones y *hobbies* de la persona con deterioro para aprovechar al máximo sus capacidades y potenciales, la motivación y participación en actividades de diversa índole y, por último, el diseño de un programa multicomponente en el cual se pueda trabajar desde las áreas cognitivas mantenidas o no dañadas.

Se entiende por intervención multicomponente al conjunto de técnicas diferentes que se desarrollan realizando una planificación adecuada en base a la valoración cognitiva comentada anteriormente y en función de la historia de vida de la persona. Algunas de las técnicas más usadas son las siguientes:

- **Estimulación cognitiva.** Facilitación general y temática de operaciones cognitivas basadas en evocación, relación y procesamiento.
- **Entrenamiento cognitivo.** Aprendizaje o refuerzo de operaciones cognitivas específicas.
- **Rehabilitación cognitiva.** Aprendizaje o refuerzo de operaciones cognitivas altamente individualizado, dirigido a mantener o a recuperar capacidades funcionales o sociales relevantes para el enfermo.
- **Reminiscencia.** Elaboración cognitiva y afectiva a partir de acontecimientos o experiencias del pasado remoto (acontecimientos vividos, hechos del pasado, canciones antiguas, etc.).
- **Musicoterapia.** Una de las más eficaces y de las más recomendadas desde cualquier perspectiva, dado que trabaja a la vez áreas como la emocional, la comportamental y, por ende, todas las áreas cognitivas.
- **Apoyo y psicoterapia.** De corriente cognitivo-conductual, tiene la capacidad de empoderar al paciente en procesos como la toma de decisiones, planificación del futuro, mejora en la autoestima y el autoconcepto, manejo emocional y afrontamiento al deterioro.
- **Intervenciones sensoriales.** Utilización de estímulos dirigidos a los cinco sentidos, con la finalidad de favorecer las operaciones cognitivas o de mejorar la afectividad o la conducta.
- **Ejercicio físico.** El ejercicio regular ayuda a potenciar la movilidad, trabajar la respiración y mejorar significativamente los patrones cardiovasculares, evitando problemas de este tipo que pudieran hacer avanzar el deterioro.
- **Arteterapia.** Elaboración guiada de obras con valor artístico (pintura, teatro, etc.), adaptada a las posibilidades del paciente, dando prioridad al refuerzo afectivo.
- **Orientación a la realidad.** Conjunto de técnicas mediante las cuales la persona toma conciencia de su situación en el tiempo (orientación temporal), en el espacio (orientación espacial) y respecto a su propia persona (orientación personal).
- **Nuevas tecnologías.** Desarrollo y trabajo con programas de estimulación a través de ordenador, tabletas o videojuegos. Programas como Gradior, Smart Braino Imentia disponen de un apoyo empírico discreto, pendientes aún de demostrar efectividad plena en situaciones de DCL con estudios que los avalen.
- **Otras terapias,** como la estimulación no invasiva del cerebro por medio de magnetoterapia transcraneal, han comenzado a aplicarse a personas con DCL y quejas subjetivas para determinar si previenen o retrasan la progresión a EA (105). Se precisan desarrollar más estudios para establecer la clara utilidad de estos métodos.

Con todo lo expuesto se establecerá un programa de estimulación, bien individual o bien grupal, para poder trabajar desde el deterioro del individuo y mejorar de esta manera el rendimiento cognitivo y la calidad de vida de las personas afectadas con deterioro cognitivo. En este sentido, instrumentos como *Entrenando día a día* (106), programa de estimulación multicomponente, destinado a mantener y mejorar las capacidades de las personas mayores y, en lo posible, prevenir la presencia de deterioro cognitivo, también pueden ser de utilidad.

Aunque no hay una clara evidencia de las terapias no farmacológicas en pacientes con DCL, las intervenciones sociales, como el ejercicio, pueden tener un pequeño efecto, pero se necesitan estudios más amplios (107). El entrenamiento puede promover ligeras mejoras en capacidades cognitivas y en AVD (108).

## 6.2 | Terapias farmacológicas

El DCL es un síndrome en el que, además de sintomatología cognitiva, se puede encontrar sintomatología afectiva y conductual y diferentes subtipos. Es decir, se trata de una entidad clínica heterogénea que tiene heterogeneidad etiológica (degenerativa, vascular, psiquiátrica, patología no neurológica), sintomatología clínica heterogénea y heterogeneidad en el curso clínico. Esta introducción tiene que ver con que la etiología, como hemos comprobado, es múltiple y, por lo mismo, el tratamiento va a ser o podría ser variado, por lo que se debe afinar en el diagnóstico etiológico, pues de ese modo también se podrá afinar en el tratamiento. Así, el diagnóstico de EA en fase prodrómica es posible con el uso de biomarcadores.

Hoy sabemos que el tratamiento del DCL es posible y efectivo por dos trabajos importantes: uno el que conectó sobre todo los factores de riesgo vascular (FRV) con un aumento del riesgo de padecer EA (109), y otro, en el que se demuestra que una intervención multidominio (dieta, ejercicio, entrenamiento cognitivo y control de FRV), que se realizó en el *Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability* (FINGER), redujo el riesgo de deterioro cognitivo de manera significativa (110).

### 1. CONTROL DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIO-CEREBRO-VASCULAR

- La hipertensión arterial (HTA) en las edades medias de la vida, la diabetes, la obesidad, el sedentarismo, el tabaquismo y el alto consumo de bebidas alcohólicas.
- El mantenimiento del ritmo sinusal y la anticoagulación en los casos de fibrilación auricular (si no hay contraindicación) se trata de un aspecto prioritario.
- Una de las acciones para la prevención de una repetición de una isquemia cerebral transitoria o de un ictus isquémico no cardioembólico es el uso de antiagregantes.
- Realizar dieta mediterránea e incidencia en el consumo de aceite de oliva, fundamentalmente el tipo virgen extra.

## 2. INHIBIDORES DE LA ACETILCOLINESTERASA Y LA MEMANTINA

No existe evidencia sobre los beneficios de los inhibidores de acetilcolinesterasa tanto a nivel cognitivo como funcional y conductual en pacientes con DCL (111, 112).

En el momento actual no hay estudios sobre la eficacia de la memantina.

## 3. SUPLEMENTOS DIETÉTICOS Y VITAMINAS. NUTRACÉUTICOS

- Existen diversos estudios que evalúan la eficacia de suplementos dietéticos o vitaminas, no encontrando efectos sobre la cognición, funcionalidad o sobre la conducta en pacientes con DCL (113-115).
- El consumo de ácidos omega-3 (sobre todo el ácido docoexanoico) podría actuar como neuroprotector reduciendo el riesgo cerebrovascular, teniendo en cuenta su efecto anti-trombótico, antiinflamatorio y antiaterógeno. Los ácidos omega-3 no son útiles en la demencia ya establecida, pero en los trabajos dirigidos a poblaciones con quejas de memoria o deterioro de memoria asociado a la edad han provocado mejoras en varios dominios cognitivos (116) y menos atrofia cerebral (117).
- Fortasyn Connect® es una combinación de ácidos grasos omega-3, ácidos grasos, uridina, colina, vitaminas C, E, B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub>, selenio y ácido fólico que favorece la integridad sináptica. En los ensayos clínicos de los pacientes con EA leve, esta combinación demostró una mejora significativa en la memoria verbal, pero no en cognición global o en rendimiento funcional (118). Tiene la consideración de alimento dietético destinado a uso médico especializado (ADUME).

## 4. LA CITICOLINA

Se trata de un intermediario de la biosíntesis de fosfatidilcolina, componente de la membrana celular. En relación con su uso para deterioro cognitivo vascular leve y demencia vascular, una revisión Cochrane en la que se incluyeron 14 estudios no mostró que hubiese evidencia de un efecto beneficioso sobre la atención, pero sí se observó un efecto positivo en la memoria y la conducta, al menos a corto y medio plazo (119). En un estudio reciente en pacientes con patología cerebrovascular, tras un primer ictus, se apreciaron mejoras en cognición y calidad de vida a medio plazo (120).

## 5. EGB 761® (EXTRACTO ESTANDARIZADO DE GINGKO BILOBA)

Contiene un 22-27 % de Ginkgo flavona glicósidos, un 5-7 % de terpeno lactonas, que comprenden un 2,8-3,4 % de ginkgólidos A, B y C, un 2,6-3,2 % de bilobáldo y menos de 5 ppm de ácidos ginkgólicos (sustancias que reducirían la tolerabilidad). Los efectos farmacológicos de EGB 761® inducen neuroprotección por estabilización mitocondrial (121), reducción del déficit de neurotransmisores relacionado con la edad, captura de radicales libres (antioxidante), mejora del manejo de dopamina y acetilcolina en córtex prefrontal (122), y mejora de las propiedades de flujo de la sangre y la microcirculación. Los trabajos publicados muestran mejoras en conducta, ansiedad y funciones ejecutivas (123).

La European Medicines Agency (EMA) (124) ha decidido aprobar su uso para la mejora del deterioro cognitivo asociado a la edad y de la calidad de vida de los pacientes con demencia leve. Recientemente, la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) ha aprobado su uso en deterioro cognitivo asociado a la edad (125), siendo el único fármaco con esta indicación de uso en nuestro país. El EGb 761<sup>®</sup> es bien tolerado y la dosis recomendada es de 240 mg/día.

### 6. OTROS

- Prevenir la iatrogenia, sobre todo por fármacos de potencial anticolinérgico, y el delirium mediante acciones preventivas y la intervención.
- Mejora de los órganos de los sentidos: audífonos, lentes bien graduadas y cirugía de cataratas.
- Evitar la polución atmosférica y el contacto con disolventes en el medio laboral y a insecticidas organofosforados.
- Realizar ejercicio físico tanto aeróbico como anaeróbico.
- Alcanzar un alto nivel cultural y mantenerse cognitivamente activo, con estimulación de todos los dominios cognitivos.
- Mantener el interés y las relaciones sociales estimulantes.
- Reducir/controlar el estrés y prevenir la depresión.

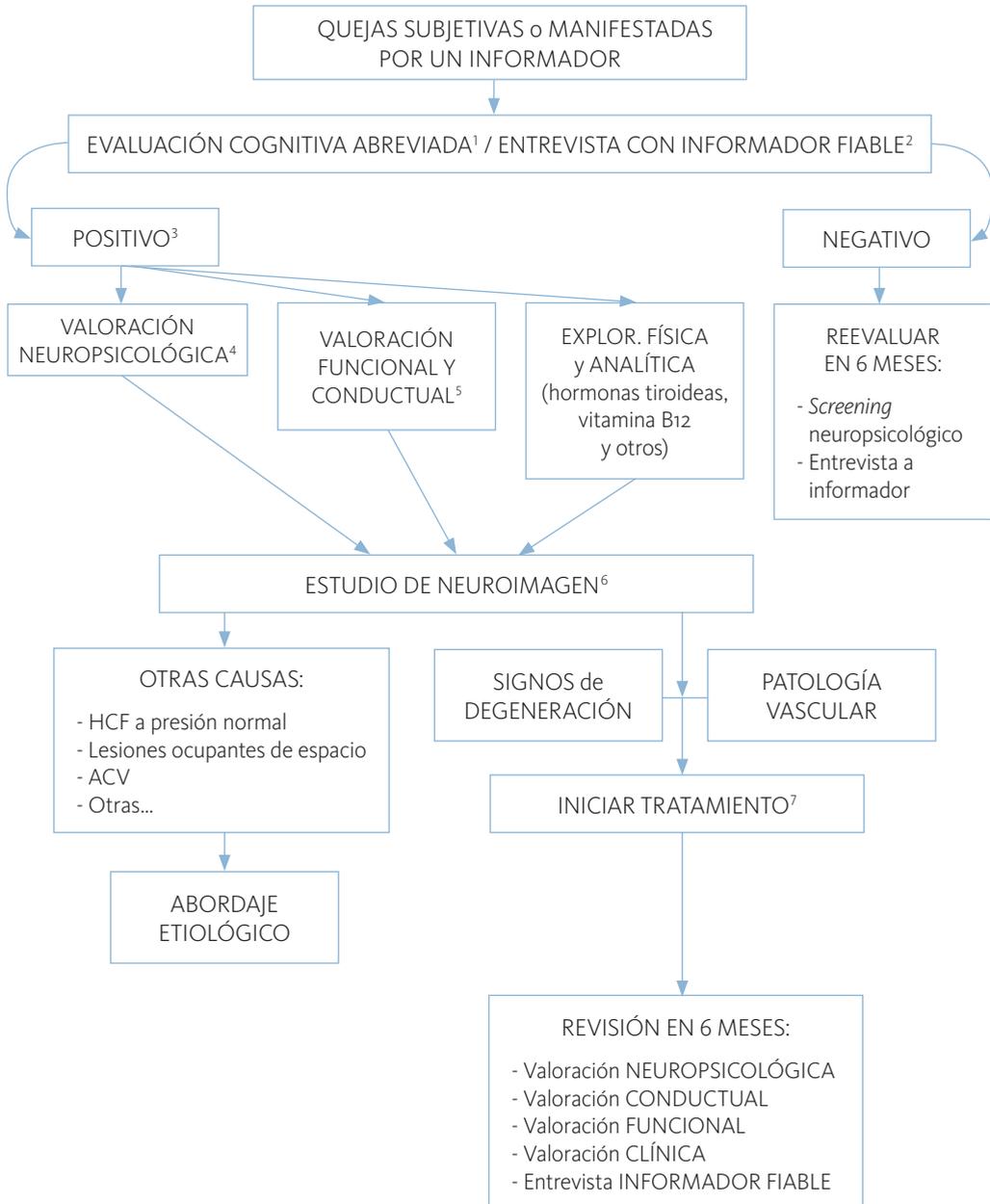
## 7 | ALGORITMOS DIAGNÓSTICOS Y TERAPÉUTICOS

### Algoritmo de orientación diagnóstica

#### COMENTARIOS AL ALGORITMO DIAGNÓSTICO DE DCL

1. Evaluación neuropsicológica abreviada. Lo ideal es una aproximación escalonada. En función del medio donde ejerce el explorador, nivel de especialización y disposición de tiempo, esto puede no ser posible. Así, en Atención Primaria o consultas generalistas de especialidad, tras sospecha de deterioro de dominio simple de tipo amnésico, test cognitivos breves de dominio simple (memoria), como el *test de Alteración de la Memoria*, el MIS o el *test episódico*, pueden ser de utilidad para una primera aproximación. En caso de sospecha de dominios múltiples se puede recurrir a otros test breves, como Fototest, Eurotest, MoCA, MMSE, test del reloj y otros (ver texto).
2. Consideramos informador fiable a aquella persona que mantiene contacto habitual con el paciente y puede informar sobre cambios sutiles.
3. Considerado positivo: alteración en test aplicados o quejas corroboradas.
4. Incluye: memoria, función ejecutiva, praxias, gnosias, lenguaje.
5. Incluye: actividades básicas, instrumentales y avanzadas de la vida diaria. Criterios de alteración conductual leve.

6. Recomendamos (en el contexto asistencial), si procede, comenzar con neuroimagen estructural (RNM, si no se tolera tomografía computarizada –TC–). Solo sería obligada si se sospecha patología estructural (no neurodegenerativa), es decir, vascular, hidrocefalia normotensiva, proceso expansivo. La PET convencional puede no tener mucha utilidad en sujetos muy mayores con DCL. Restringirlo a casos de duda diagnóstica (por ejemplo, entre Alzheimer o frontotemporal, entre Alzheimer y depresión).
7. Iniciar tratamiento farmacológico y no farmacológico.



## Algoritmo terapéutico

### → CONTROL DE FACTORES DE RIESGO

Hipertensión Diabetes Dislipemia Fibrilación auricular Otros

### → INTERVENCIÓN NUTRACÉUTICA (126)

- Dieta mediterránea (127)
- Ácidos omega-3/Flavonoides/Vitamina D/DHA
- Mezcla (Fortasyn®) (128)

### → EJERCICIO (129)

- Ejercicio aeróbico
- Ejercicio contraresistencia
- Taichí/Yoga/Sansai-Do (130)

### → TERAPIAS NO FARMACOLÓGICAS (131)

Estimulación cognitiva Reminiscencia Psicomotricidad Musicoterapia

### → TERAPIAS FARMACOLÓGICAS

1. EGb 761®: 240 mg/día. Aprobada por la European Medicines Agency (132) y por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (125)
2. Citicolina: solo en pacientes con enfermedad cerebrovascular previa (ictus isquémico) ha demostrado mejora en cognición (120).

## 8 | BIBLIOGRAFÍA

1. Morley JE. Geriatricians: The Super Specialists. *J Am Geriatr Soc.* 2017;65:866-8.
2. Morley JE, Morris JC, Berg-Weger M, Borson S, Carpenter BD, Del Campo N, et al. Brain health: The importance of recognizing cognitive impairment: An IAGG consensus conference. *J Am Med Dir Assoc.* 2015;16:731-9.
3. Wyss-Coray T. Ageing, neurodegeneration and brain rejuvenation. *Nature.* 2016;539:180-6.
4. Elobeid A, Libard S, Leino M, Popova SN, Alafuzoff I. Altered proteins in the aging brain. *J Neuro-pathol Exp Neurol.* 2016;75:316-25.
5. Buell SJ, Coleman PD. Dendritic growth in the aged human brain and failure of growth in senile dementia. *Science.* 1979;206:854-6.
6. Power JD, Schlaggar BL, Lessov-Schlaggar CN, Petersen SE. Evidence for hubs in human functional brain networks. *Neuron.* 2013;79:798-813.
7. Sugiura A. Functional imaging of neuronal aging: declining brain, adapting brain. *Ageing Res Rev.* 2016;30:60-72.

8. Reisberg B, Ferris SH, De León MJ, Kluger A, Franssen E, Borenstein J, et al. The stage specific temporal course of Alzheimer's disease: functional and behavioral concomitants based upon cross-sectional and longitudinal observation. *Prog Clin Biol Res.* 1989;317:23-41.
9. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol.* 1999;56:303-8.
10. García de la Rocha ML, Olazarán Rodríguez J. Trastorno cognitivo asociado a la edad frente a deterioro cognitivo ligero. En Grupos de Estudio de Neurología de la Conducta y Demencias. Guías en demencias: conceptos, criterios y recomendaciones para el estudio del paciente con demencia. Barcelona: Masson; 2000;9-13.
11. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund LO, et al. Mild cognitive impairment-beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med.* 2004;256:240-6.
12. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7:270-9.
13. Dubois B, Feldman H, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's dementia; the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol.* 2014;13:614-29.
14. Dubois B, Hampel H, Feldman H, Scheltens P, Aiseu P, Andrieu S, et al. Preclinical Alzheimer's disease. Definition, natural history and diagnostic criteria. *Alzheimer's Dement.* 2016;12:292-323.
15. Molinuevo JL, Rabin LA, Amaqriglio R, Buckley R, Dubois B, Ellis KA, et al. Implementation of subjective cognitive decline criteria in research studies. *Alzheimer's Dement.* 2017;13:296-311.
16. Busse A, Bischkopf J, Riedel-Heller SG, Angermeyer MC. Mild cognitive impairment: prevalence and incidence according to different diagnostic criteria: Results of the Leipzig Longitudinal Study of the Aged (LEILA 75+). *Br J Psychiatry.* 2003;182:449-54.
17. Ritchie K. Mild cognitive impairment: an epidemiological perspective. *Dialogues Clin Neurosci.* 2004;6:401-8.
18. Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M, Petersen RC, Ritchie K, Broich K, et al. Mild cognitive impairment. *Lancet.* 2006;367:1262-70.
19. Geslani D, Tierney MC, Herrmann N, Szalai J. Mild cognitive impairment: an operational definition and its conversion rate to Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn.* 2005;19:383-9.
20. Mitchell AJ, Shire-Feshki M. Temporal trends in the long term risk of progression of mild cognitive impairment: a pooled analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79:1386-91.
21. Anstey KJ, Cherbin N, Eramudugolla R, Sargent-Cox K, Eastal S, Kumar R. Characterizing mild cognitive impairment in the Young-old over 8 years: prevalence, estimated incidence, stability of diagnosis and impact on IADLs. *Alzheimer's Dement.* 2013;9:640-8.
22. Oliva J, Osuna R, Jorgensen N. Estimación de los costes de los cuidados informales asociados a enfermedades neurológicas de alta prevalencia en España. *Pharmaeconomics.* 2007;4:83-96.
23. Coduras A, Rabasa I, Frank A, Bermejo-Pareja F, López-Pousa S, López-Arrieta JM, et al. Prospective one-year cost-of-illness study in a cohort of patients with dementia of Alzheimer's disease type in Spain: the ECO study. *J Alzheimers Dis.* 2010;19:601-15.
24. Krol M, Papenburg J, Van Exel J. Does including informal care in economic evaluations matter? A systematic review of inclusion and impact of informal care in cost-effectiveness studies. *Pharmaco Economics.* 2015;33:123-35.
25. Wübker A, Zwakhalen SMG, Challis D, Suhonen R, Karlsson S, Zabalegui A, et al. Costs of care for people with dementia just before and after nursing home placement: primary data from eight European countries. *Eur J Health Econ.* 2015;16:689-707.

26. Wimo A, Guerchet M, Ali G, Wu Y, Prina AM, Wingblad B. The worldwide costs of dementia 2015 and comparisons with 2010. *Alzheimer's & Dementia*. 2017;13:1-7.
27. Alzheimer Disease International. Informe Mundial sobre el Alzheimer 2015. Las consecuencias de la demencia: análisis de prevalencia, incidencia, coste y tendencias. Disponible en: <https://www.alz.co.uk/sites/default/files/pdfs/World-Report-2015>.
28. Turró-Garriga O, López-Pousa S, Vilalta-Franch J, Turón-Estrada A, Pericot-Nierga I, Lozano-Gallego M, et al. Valor económico anual de la asistencia informal en la enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol*. 2010;51:201-7.
29. Lipnicki DM, Crawford J, Kochan NA, Trollor JN, Draper B, Reppermund S, et al. Risk factors for mild cognitive impairment, dementia and mortality: The Sydney Memory and Ageing Study. *J Am Med Dir Assoc*. 2017;18:388-91.
30. Bos I, Vos SJ, Frölich L, Kornhuber J, Wiltfang J, Maier W, et al. The frequency and influence of dementia risk factors in prodromal Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2017 Aug;56:33-40.
31. Luck T, Riedel-Heller SG, Lupp M, Wiese B, Wollny A, Wagner M, et al. Risk factor for incident mild cognitive impairment-results from the German study of ageing, cognition and dementia in primary care patients (AgeCoDe) *Acta Psychiatr Scand*. 2010;121:260-72.
32. Petersen RG, Roberts RO, Knopman DS, Geda YE, Cha RH, Pankratz VS, et al. Prevalence of mild cognitive impairment in higher income men: the Mayo Clinic Study of Aging. *Neurology*. 2010;75:889-97.
33. Jefferson AL, Beiser AS, Seshadri S, Wolf PA, Au R. APOE and mild cognitive impairment: the Framingham Heart Study. *Age Ageing*. 2015;44:307-11.
34. Suárez VM, Fernández Y, López CR, Clarke DH, Bobes MA, Riveron AM. Apolipoprotein e Alleles in Cuban patients with mild cognitive impairment. *Am J Alzheimer Dis Other Dement*. 2014;29:236-41.
35. Gorelik PB, Scuteri A, Black SE, Decarli C, Greenberg SM, Iadecola C. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42:2672-713.
36. Tim TE, Lee DH, Kim YJ, Mok JO, Kim ChL, Park JH, et al. The relationship between cognitive performance and insulin resistance in non-diabetic patients with mild cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2015;30:551-7.
37. Craft S. Insulin resistance and Alzheimer's disease pathogenesis: potential mechanisms and implications for treatment. *Curr Alzheimer Res*. 2007;4:147-52.
38. Obisesan TO, Obisesan OA, Martins S, Alamgir L, Bond V, Maxwell C, et al. High blood pressure, hypertension and high pulse pressure are associated with poorer cognition function in persons aged 60 and older: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56:501-9.
39. Elmsta S, Widerstrom E. Orthostatic intolerance predicts mild cognitive impairment: incidence of mild cognitive impairment and dementia from the Swedish general population cohort Good Aging. *Clin Intervent Aging*. 2014;9:1993-2002.
40. Solomon A, Kahrejt I, Hgandu T, Winblad B, Nissinen A, Tuomilehto J, et al. Serum cholesterol changes after midlife and late life cognition: twenty-one year follow up study. *Neurology*. 2007;68:751-6.
41. Van Vliet P. Cholesterol and late life cognitive decline. *J Alzheimers Dis*. 2012;30:S147-62.
42. Kalantarian S, Ay H, Gollub RL, Lee H, Retzepi K, Mansour M, et al. Association between atrial fibrillation and silent cerebral infarctions: a systematic review and meta-analysis. *Ann Inter Med*. 2014;161:650-8.

43. Singh-Manoux A, Fayosse A, Sabia S, Canonic M, Bobak M, Elbaz A, et al. Atrial fibrillation as a risk factor for cognitive decline and dementia. *Eur Heart J*. 2017 Sep 7;38(34):2612-8.
44. Gustafson DR, Bäckman K, Waern M, Ostling S, Guo X, Zandi P, et al. Adiposity indicators and dementia over 32 years in Sweden. *Neurology*. 2009;73:1559-66.
45. Espeland MA, Luchsinger JA, Baker LD, Neiberg R, Kahn SE, Arnold S, et al. Effect of a long-term intensive lifestyle intervention on prevalence of cognitive impairment. *Neurology*. 2017;88:1-10.
46. Heine C, Browning CJ. Mental health and dual sensory loss in older adults: a systematic review. *Front Aging Neurosci*. 2014;6:83.
47. Franks KH, Chuah MJ, King AE, Vickers JC. Connectivity of pathology: the olfactory system as a model for network-driver mechanisms of Alzheimer's disease pathogenesis. *Front Aging Neurosci*. 2015;7:234.
48. Devanand DP, Lee S, Manly J. Olfactory identification deficits and increased mortality in the community. *Ann Neurol*. 2015;78:401-11.
49. Blondell JS, Hammersley-Mather R, Veerman JL. Does physical activity prevent cognitive decline and dementia? A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *BMC Public Health*. 2014;14:510.
50. Geda YE, Roberts RO, Knopman DS, Christianson TJ, Pankratz VS, Ivnik RJ, et al. Physical exercise, aging and mild cognitive impairment: a population based study. *Arch Neurol*. 2010;67:80-6.
51. Sabia S, Marmot M, Dufouil C, Singh-Manoux A. Smoking history and cognitive function in middle age from the Whitehall II Study. *Arch Intern Med*. 2008;168:1165-73.
52. Cherbuin N, Reglade-Meslin C, Kumar R, Jacomb P, Eastaun S, Christensen H. Risk factors of transition from normal cognition to mild cognitive disorder: the PATH Through Life Study. *Dement Geriatr Cogn Disorde*. 2009;28:47-55.
53. Arenaza-Urquijo EM, Landeau B, La Joie R, Mevel K, Mezenge F, Perrotin A, et al. Relationship between years of education and gray matter volume, metabolism and functional connectivity in healthy elders. *Neuroimage*. 2013;83:450-7.
54. Kuiper JS, Zuidersma M, Voshaar RCO, Zuidema SU, Van den Heuvel ER, Stolk RP, et al. Social relationship and risk of dementia: a systematic review and meta-analysis of longitudinal cohort studies. *Ageing Res Rev*. 2015;22:39-57.
55. Neufeld S, Machacova K, Mossey J, Luborsky M. Walking ability and its relationship to self-rated health in later life. *Clin Gerontol*. 2013;36:17-32.
56. Saji N, Sakurai T. Is gait a risk factor for dementia? *Geriatr Gerontol Int*. 2017 Apr;17(Suppl. 1):75-6.
57. Petersen RC, Caracciolo B, Brayne C, Gauthier S, Jelic V, Fratiglioni L. Mild cognitive impairment: a concept in evolution. *J Inter Med*. 2014;275:214-28.
58. Olazarán J, Hoyos-Alonso MC, Del Ser T, Garrido A, Conde JL, Bermejo F, et al. Aplicación práctica de los test cognitivos breves. *Neurología*. 2016;31(3):183-94.
59. Carnero-Pardo C, Sáez-Zea C, De la Vega Cotarelo R, Gurpegui M; en nombre del Grupo F. Estudio FOTOTRANS: estudio multicéntrico sobre la validez del Fototest en condiciones de práctica clínica. *Neurología*. 2012;27:68-75.
60. Rami L, Bosch B, Valls-Pedret C, Caprile C, Sánchez-Valle Díaz R, Molinuevo JL. Validez discriminativa y asociación del Test Mini Mental (MMSE) y del Test de Alteración de Memoria (T@M) con una batería neuropsicológica en pacientes con deterioro cognitivo leve amnésico y enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol*. 2009;49:169-74.
61. Carnero-Pardo C, Espejo-Martínez B, López-Alcalde S, Espinosa-García M, Sáez-Zea C, Hernández-Torrez E, et al. Diagnostic accuracy, effectiveness and cost for cognitive impairment and dementia screening of three short cognitive tests applicable to illiterates. *PLoS One*. 2011;6:e27069.

62. Ojea Ortega T, González Álvarez de Sotomayor MM, Pérez González O, Fernández Fernández O. Un nuevo test para la valoración de la memoria episódica. Test episódico y test episódico del cuidador. *Neurología*. 2013;28:488-96.
63. Paganini-Hill A, Clark LJ. Longitudinal assessment of cognitive function by clock drawing in older adults. *Dement Geriatr Cogn Dis*. 2011;1:75-83.
64. Carnero-Pardo C, Cruz-Orduna I, Espejo-Martínez B, Martos Aparicio C, López-Alcalde S, Olazarán J. Utility of the Mini-Cog for detection of cognitive impairment in primary care: Data from two Spanish studies. *Int J Alzheimers Dis*. 2013;2013:285462.
65. Pérez-Martínez DA, Baztán JJ, González-Becerra M, Socorro A. Evaluación de la utilidad diagnóstica de una adaptación española del Memory Impairment Screen de Buschke para detectar demencia y deterioro cognitivo. *Rev Neurol*. 2005;40:644-8.
66. Sánchez-Benavides G, Gómez-Ansón B, Molinuevo JL, Blesa R, Monte GC, Buschke H, et al. Medial temporal lobe correlates of memory screening measures in normal aging, MCI, and AD. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2010;23:100(Suppl. 1):75-6.
67. Matías-Guiu JA, Fernández de Bobadilla R. Validación de la versión española del Mini-Addenbrooke's Cognitive Examination para el cribado de demencias. *Neurología*. 2016 Nov - Dec;31(9):646-8.
68. Morales JM, González-Montalvo JI, Bermejo F, Del-Ser T. The screening of mild dementia with a shortened Spanish version of the Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 1995;9:105-11.
69. Forcano García M, Perlado Ortiz de Pinedo F. Deterioro cognitivo: uso de la versión corta del Test del Informador (IQCODE) en consultas de geriatría. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2002;37(2):81-5.
70. Carnero Pardo C, De la Vega Cotarelo R, López Alcalde S, Martos Aparicio C, Vílchez Carrillo R, Mora Gavilán E, et al. Evaluación de la utilidad diagnóstica de la versión española del cuestionario del informador AD8. *Neurología*. 2013;28:88-94.
71. Lonie JA, Tierney KM, Ebmier KP. Screening for mild cognitive impairment: a systematic review *Int J Geriatr Psychiatry*. 2009;24:902-15.
72. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53:695-9.
73. Lozano-Gallego M, Hernández M, Turro O, Pericot I, López-Pousa S, Vilalta J. Validación del Montreal Cognitive Assessment (MoCA): test de cribado para el deterioro cognitivo leve. Datos preliminares. *Alzh Real Invest Demenc*. 2009;43:4-11.
74. Ojeda N, Del Pino R, Ibarretxe Bilbao N, Schretlen DJ, Peña J. Test de evaluación cognitiva Montreal (MoCA): normalización y estandarización de la prueba en población española. *Rev Neurol*. 2016;63:488-96.
75. Huppert FA, Brayne C, Gill C, Paykel ES, Beardsall L. CAMCO--a concise neuropsychological test to assist dementia diagnosis: Socio-demographic determinants in an elderly population sample. *Br J Clin Psychiatry*. 1995;34:529-41.
76. Ramos-Ríos R, Mateos Álvarez R, López Morñigo J. Cribado de demencia en una población con un bajo nivel de instrucción. Validación de la versión española del RUDAS (Rowland Universal Dementia Assessment Scale). *Psicogeriatría*. 2009;1:89-99.
77. Jekel K, Damian M, Wattmo C, Hausner L, Bullock R, Connelly PJ, et al. Mild cognitive impairment and deficits in instrumental activities of daily living: a systematic review. *Alzheimers Res Ther*. 2015;7:17.
78. Halil M, Cemal M, Emin M. Cognitive aspects of frailty: mechanisms behind the link between frailty and cognitive impairment. *J Nutr Health Aging*. 2015;19:276-83.

79. Prins N, Scheltens P. White matter hyperintensities, cognitive impairment and dementia: An update. *Nat Rev Neurol*. 2015;11:157-65.
80. Perneczky R, Pohl C, Sorg C, Hartmann J, Komossa K, Alexopoulos P, et al. Complex activities of daily living in mild cognitive impairment: conceptual and diagnostic issues. *Age Ageing*. 2006;35:240-5.
81. Sikkes SAM, Visser PJ, Knol DL. Do instrumental activities of daily living predict dementia at 1 and 2 year follow-up? Findings from the development of screening guidelines and diagnostic criteria for predementia Alzheimer's disease study. *J Am Geriatr Soc*. 2012;59:2273-81.
82. López Mongil R. Deterioro cognitivo/demencia: valoración y seguimiento. Aspectos funcionales. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2017;52(Supl. 1):27-32.
83. Feldman H, Scheltens P, Scarpini E, Hermann N, Mesenbrink P, Mancione L, et al. Behavioral symptoms in mild cognitive impairment. *Neurology*. 2004;62:1199-201.
84. Taragano E, Allegri RF, Lyketsos C. Mild behavioral impairment. A prodromal stage of dementia. *Dement Neuropsychol*. 2008;2:256-60.
85. Taragano FE, Allegri RF, Krupitzki H, Sarasola DR, Serrano CM, Lon L, et al. Mild behavioral impairment and risk of dementia: a prospective cohort study of 358 patients. *J Clin Psychiatry*. 2009;70:584-92.
86. Ismail Z, Smith EE, Geda Y, Sultzer D, Brodaty H, Smith G, et al. Neuropsychiatric symptoms as early manifestations of emergent dementia: Provisional diagnostic criteria for mild behavioral impairment. *Alzheimers Dement*. 2016;12:195-202.
87. Tarawneh R, Holtzman DM. Biomarkers in translational research of Alzheimer's disease. *Neuropharmacology*. 2010;59:310-22.
88. Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, Petersen RC, Weiner MW, Aisen PS. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurol*. 2013;12:207-16.
89. Lehallier B, Essioux L, Gayan J, Alexandridis R, Nikolcheva T, Wyss-Coray T, et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative Combined Plasma and Cerebrospinal Fluid Signature for the Prediction of Midterm Progression From Mild Cognitive Impairment to Alzheimer Disease. *JAMA Neurol*. 2015;14:11-10.
90. Moghekar A, Li S, Lu Y, Li M, Wang MC, Albert M, O'Brien R; BIOCARD Research Team. CSF biomarker changes precede symptom onset of mild cognitive impairment. *Neurology*. 2013;81:1753-8.
91. Clark CM, Pontecorvo MJ, Beach TG, Bedell BJ, Coleman RE, Doraiswamy PM, et al. Cerebral PET with florbetapir compared with neuropathology at autopsy for detection of neuritic amyloid- $\beta$  plaques: a prospective cohort study. *Lancet Neurol*. 2012;11:669-78.
92. Chien DT, Szardenings AK, Bahri S, Walsh JC, Mu F, Xia C, et al. Early clinical PET imaging results with the novel PHF-tau radioligand [F18]-T808. *J Alzheimers Dis*. 2014;38:171-84.
93. Ossenkoppele R, Jansen WJ, Rabinovici GD, Knol DL, Van der Flier WM, Van Berckel BN, et al. Prevalence of amyloid PET positivity in dementia syndromes: a meta-analysis. *JAMA*. 2015 May 19;313(19):1939-49.
94. Desikan RS, Cabral HJ, Settecase F, Hess CP, Dillon WP, Glastonbury CM, et al. Automated MRI measures predict progression to Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2010;31:1364-74.
95. Frisoni GB, Fox XN, Jack CR, Scheltens P, Thompson PM. The clinical use of structural MRI in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurol*. 2015; 6:67-77.
96. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonnier C, Fazekas F, Frayne R, et al. Neuroimaging standards for research into small vessels disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol*. 2013;12:822-38.

97. Heiss WD, Rosenberg GA, Thiel A, Berlot R, Ewuck J. Neuroimaging in vascular cognitive impairment: a state of the art review. *BMC Med.* 2016;14:174.
98. Shaffer JL, Petrella JR, Sheldon FC, Chondhury KR, Colhoun HD, Coleman RE, et al. Cognitive Decline in Subjects at Risk for Alzheimer Disease by Using Combined Cerebrospinal Fluid, MR Imaging, and PET Biomarkers. *Radiology.* 2013;266:583-91.
99. Johnson KA, Schultz A, Betensky RA, Becker JA, Sepulcre J, Rentz D, et al. Tau positron emission tomographic imaging in aging and early Alzheimer disease. *Ann Neurol.* 2016;79:110-9.
100. Alcolea D, Martínez-Lage P, Sánchez-Juan P, Olazarán J, Antúnez C, Izagirre A, et al. Amyloid precursor protein metabolism and inflammation markers in preclinical Alzheimer disease. *Neurology.* 2015 Aug 18;85(7):626-33.
101. Karran E, Hardy J. Anti-amyloid therapy for Alzheimer's disease--are we on the right road? *N Engl J Med.* 2014;370:377-8.
102. Li JQ, Tan L, Wang HF, Tan MS, Xu W, Zhao QF, et al. Risk factors for predicting progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016;87:476-84.
103. Morley JE. Mild Cognitive Impairment-A treatable condition. *J Am Med Dir Assoc.* 2014;15:1-5.
104. Olazarán J, Reisberg B, Clare L, Cruz I, Peña-Casanova J, Del Ser T, et al. Nonpharmacological therapies in Alzheimer's disease: a systematic review of efficacy. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2010;30:161-78.
105. Birba A, Ibáñez A, Sedeño L, Ferrari J, García A, Zimerman M. Non-Invasive Brain Stimulation: A New Strategy in Mild Cognitive Impairment? *Front Aging Neurosci.* 2017 Feb 13;9:16.
106. López Mongil R, De la Cruz González G. Entrenando día a día. Ed. Valladolid: Lex Nova; 2011.
107. Strohle A, Schmidt DK, Schultz F, Fricke N, Staden T, Hellweg R. Drug and exercise treatment of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis of effects on cognition in randomized controlled trials *Am J Geriatr Psychiatry.* 2015;23:1234-49.
108. Chandler MJ, Parks AC, Marsiske M, Rotblatt LJ, Smith GE. Everyday impact of cognitive impairments in mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychol Rev.* 2016;26:225-51.
109. Casserly I, Topol E. Convergence of atherosclerosis and Alzheimer's disease: inflammation, cholesterol, and misfolded proteins. *Lancet.* 2004;363:1139-46.
110. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, Levälahti E, Ahtiluoto S, Antikainen R, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;385:2255-63.
111. Fitzpatrick-Lewis D, Warren R, Ali MU, Sherifali D, Raina P. Treatment for mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ Open.* 2015;3:E419.
112. Cooper C, Li R, Lyketsos C, Livingston G. Treatment for mild cognitive impairment: a systematic review. *Br J Psychiatry.* 2013;203:255-64.
113. De Jager CA, Oulhaj A, Jacoby R, Refsum H, Smith AD. Cognitive and clinical outcomes of homocysteine-lowering B-vitamin treatment in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2012;27:592-600.
114. Lee LK, Shahar S, Chin AV, Yussof NA. Docosahexaenoic acid-concentrated fish oil supplementation in subjects with mild cognitive impairment (MCI): a 12-month randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Psychopharmacology (Berl).* 2013;225:605-12.
115. Naeini AM, Elmadfa I, Djazayeri A, Barekatin M, Ghazvini MR, Djalali M, et al. The effect of antioxidant vitamins E and C on cognitive performance of the elderly with mild cognitive impairment in Isfahan, Iran: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Eur J Nutr.* 2014;53:1255-62.

116. Vakhapova V, Cohen T, Richter Y, Herzog Y, Kam Y, Korczyn AD. Phosphatidylserine containing omega-3 fatty acids may improve memory abilities in non-demented elderly individuals with memory complaints: results from an open-label extension study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2014;38:39-45.
117. Daiello LA, Gongvatana A, Dunsiger S, Cohen RA, Ott BR; for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Association of fish oil supplement use with preservation of brain volumen and cognitive function. *Alzheimers Dement*. 2015;11:226-35.
118. Scheltens P, Twisk JW, Blesa R, Scarpini E, Von Arnim CA, Bongers A, et al. Efficacy of Souvenaid in mild Alzheimer's disease: results from a randomized, controlled trial. *J Alzheimers Dis*. 2012;31:225-36.
119. Fioravanti M, Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Apr 18;(2):CD000269. doi: 10.1002/14651858.CD000269.pub3.
120. Álvarez-Sabín J, Santamarina E, Maisterra O, Jacas C, Molina C, Quintana M. Long-Term Treatment with Citicoline Prevents Cognitive Decline and Predicts a Better Quality of Life after a First Ischemic Stroke. *Int J Mol Sci*. 2016 Mar;17(3):390.
121. Eckert A. Mitochondrial effects of Ginkgo biloba extract. *Int Psychogeriatr*. 2012 Aug;24(Suppl. 1):S18-20.
122. Kehr J, Yoshitake S, Ijiri S, Koch E, Nöldner M, Yoshitake T. Ginkgo biloba leaf extract (EGb 761<sup>®</sup>) and its specific acylated flavonol constituents increase dopamine and acetylcholine levels in the rat medial prefrontal cortex: possible implications for the cognitive enhancing properties of EGb 761<sup>®</sup>. *Int Psychogeriatr*. 2012 Aug;24(Suppl. 1):S25-34.
123. GavriloVA SI, Preuss UW, Wong JW, Hoerr R, Kaschel R, Bachinskaya N; GIMCIPlus Study Group. Efficacy and safety of Ginkgo biloba extract EGb 761 in mild cognitive impairment with neuropsychiatric symptoms: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multi-center trial. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2014;29:1087-95.
124. European Medicines Agency. Committee on Herbal Medicinal Products. European Union herbal monograph on Ginkgo biloba L., folium. 28 January. 2015.
125. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/78486/78486\\_ft.pdf](https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/78486/78486_ft.pdf).
126. Swaminathan A, Jicha G. Nutrition and prevention of Alzheimer's dementia. *Front Aging Neurosci*. 2014 Oct 20;6:282.
127. Petersson SA, Philippou E. Mediterranean diet, cognitive function and dementia. *Adv Nutr*. 2016;15:889-904.
128. De Waal H. The effect of Souvenaid on functional brain network organisation in patients with mild Alzheimer's disease: a randomised controlled study. *PLoS One*. 2014.
129. Duzel E. Can physical exercise in old age improve memory and hippocampal function. *Brain*. 2016;139:662-73.
130. Wayne PM, Walsh JN, Taylor-Piliae RE, Wells RE, Papp KV, Donovan NJ, et al. Effect of tai-chi in cognitive function performance in older adults: systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62:25-39.
131. Ramos P, Yubero R. Non pharmacological treatment of cognitive impairment. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2016;51:12-21.
132. Tan MS, Yu JT, Tan CC, Wang HF, Meng XF, Wang C, et al. Efficacy and adverse effects of ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis*. 2015;43(2):589-603.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Carnero Pardo C, Sáez-Zea C, Montiel Navarro L, Del Saz P, Fera Vilar I, Pérez Navarro MJ, et al. Utilidad diagnóstica del Test de las Fotos (Fototest) en deterioro cognitivo y demencia. *Neurología*. 2007;22:860-9.
- Cummings J, Scheltens P, McKeith I, Blesa R, Harrison JE, Bertolucci PH, et al. Effect Size Analyses of Souvenaid in Patients with Alzheimer's Disease. *Alzheimers Dis*. 2017;55:1131-9.
- Gonsalvez I, Baror R, Fried P, Santarnecchi E, Pascual-Leone A. Therapeutic noninvasive brain stimulation in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res*. 2017;14(4):362-76.
- Hsu CL, Best JR, Davis JC, Nagamatsu LS, Wang S, Boyd LA, et al. Aerobic exercise promotes executive functions and impacts functional neural activity among older adults with vascular cognitive impairment. *Br J Sports Med*. 2017 Apr 21.
- Mioshi E, Dawson K, Mitchell J, Arnold R, Hodges JR. The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2006;21:1078-85.
- Müller WE, Eckert A, Eckert GP, Fink H, Friedland K, Gauthier S, et al. Therapeutic efficacy of the Ginkgo special extract EGb761® within the framework of the mitochondrial cascade hypothesis of Alzheimer's disease. *World J Biol Psychiatry*. 2017 May 2:1-17.



