

Trabajo Fin de Grado

Grado en Medicina

Descripción de una muestra de pacientes con Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y Enfermedad de Alzheimer (EA): perfil clínico y neuropsicológico

Autor

Sendoa Gil Luque

Director

Dr. Manuel Fernández Martínez

© 2018, Sendoa Gil Luque

ÍNDICE

Resumen	II
Abstract	III
1. Introducción	1
1.1 Historia	1
1.2. Epidemiología	2
1.3. Clínica y criterios diagnósticos	3
2. Material y métodos	4
3. Resultados	5
3.1. Diferencia por sexos	5
3.2. Diferencia por edad	7
3.3. Diferencia por años de escolarización	7
3.4. Diferencia por pruebas de estudio	8
4. Discusión	11
4.1. Diferencia por sexos	11
4.2. Diferencia por edad	13
4.3. Diferencia por años de escolarización	14
4.4. Diferencia por pruebas de estudio	15
5. Conclusiones	17
6. Bibliografía	17
Anexos	IV
Anexo I	IV
Anexo II	VII

RESUMEN

Introducción: La Enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa cuya característica principal es el deterioro cognitivo progresivo. Muestra una fase preclínica una década antes del desarrollo de la enfermedad propiamente dicha, denominada Deterioro Cognitivo Leve (DCL), en la cual habrá cambios en pruebas de neuroimagen y en LCR, y otros cambios clínicos más sutiles.

Objetivo: Comparar la edad, el sexo, los años de escolarización y el rendimiento en diferentes test cognitivos entre pacientes diagnosticados de DCL y EA.

Material y Métodos: En este estudio transversal se analiza una base de datos que incluye a pacientes de la Consulta de Demencias del Servicio de Neurología del Hospital Universitario de Cruces, en un periodo de tiempo comprendido entre el 6 de Noviembre de 1995 y el 11 de Febrero de 2019, utilizando los criterios diagnósticos de NINCDS-ADRDA, con una n = 1722. Para la comparación entre el grupo de EA y de DCL se han utilizado datos como la edad, el sexo, los años de escolarización y test cognitivos como MMSE, CDT, CDR, GDS, IQCODE y RDRS2.

Resultados: De los 1177 pacientes con EA un 69'3% fueron mujeres y un 30'7% hombres. De los diagnosticados de DCL el 49'2% fue del sexo femenino y el 50'8% fueron varones. La edad media de los pacientes diagnosticados de EA fue de 75 años, mientras que la de los diagnosticados de DCL fue de 70. La media de años de escolarización en pacientes con EA fue de 8'44, mientras que en los diagnosticados de DCL fue de 10'84. La media de MMSE en EA fue de 17'13, mientras que en pacientes con DCL fue 26'77. La media de CDT en EA fue 3'25 puntos, siendo de 7'66 en DCL. En IQCODE las medias fueron 70'08 para EA y 64'19 para DCL. En CDR las medias fueron de 1'28 y 0'54 para EA y DCL, respectivamente. En GDS, la mayoría de pacientes con DCL se encontraron en los rangos 2-3, y los de EA en los rangos 4-5. En RDRS2 la media en EA fue de 27'8, y en DCL de 23'7. Todos estos resultados fueron estadísticamente significativos.

Conclusiones: Las pruebas cognitivas utilizadas en el estudio muestran diferencias significativas entre EA y DCL. Factores como la edad, el sexo y los años de escolarización también mostraron un papel relevante en la edad de inicio y en la gravedad del deterioro cognitivo.

ABSTRACT

Introduction: Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disease which main characteristic is a progressive cognitive impairment. It shows a preclinical phase a decade before the disease itself, known as mild cognitive impairment (MCI), in which we can find changes in both neuroimaging and CSF tests, in addition to other more subtle clinical changes.

Objective: To compare age, sex, years of schooling and performance in different cognitive tests in patients diagnosed with MCI and AD.

Material and Methods: This cross-sectional study analyzes a database that includes patients from the Dementia Unit of the Neurology Service of the University Hospital of Cruces, in a period of time between November 6th, 1995 and February 11, 2019, using the NINCDS-ADRDA's diagnostic criteria, with $n = 1722$. For the comparison between the group of AD and MCI, factors such as age, sex, years of schooling and cognitive tests like MMSE, CDT, CDR, GDS, IQCODE and RDRS2 have been used.

Results: Of the 1177 patients with AD, 69.3% were women, while 30.7% were men. Of those diagnosed with MCI, 49.2% were female and 50.8% were male. The average age of patients diagnosed with AD was 75 years and the average of those diagnosed with MCI was 70. The average number of years of schooling in patients with AD was 8.44, while in those diagnosed with MCI it was 10.84. The average MMSE in AD was 17.17, while in patients with MCI it was 26.77. The CDT average in EA was 3.25 points, being 7.66 in MCI. In IQCODE the averages were 70.08 for EA and 64.19 for MCI. In CDR the average were 1.28 and 0.54 for EA and MCI, respectively. In GDS, patients with MCI were mostly in ranks 2 - 3, and patients with AD were mostly in ranks 4 - 5. In RDRS2 the average in AD was 27.8, and 23.7 in MCI. All these results were statistically significant.

Conclusions: The cognitive tests used in the study show significant differences between AD and MCI. Factors such as age, sex and years of schooling also show a relevant role in the age of onset and the severity of cognitive decline.

1. INTRODUCCIÓN

La **Enfermedad de Alzheimer (EA)** es una enfermedad neurodegenerativa cuya característica principal consiste en un deterioro cognitivo progresivo. Concebida, en un principio, como una enfermedad poco frecuente causante de demencia, hoy en día se considera la **causa más frecuente de demencia** en todo el espectro de edades y en todo el mundo.

Muestra una fase preclínica una década antes de la etapa de enfermedad propiamente dicha, denominada **Deterioro Cognitivo Leve (DCL;** o MCI, del inglés *Mild Cognitive Impairment*) con un deterioro de la memoria, en la que podremos encontrar cambios tanto en pruebas de neuroimagen como en el LCR, además de otros cambios clínicos más sutiles.^[1, 2, 3]

Existe un porcentaje de pacientes con una evolución más rápidamente progresiva y más agresiva en general, conocidos como **declinadores rápidos** (definidos como aquellos que muestran una pérdida de ≥ 3 puntos/año en el puntaje del Mini-Mental State Examination (MMSE)).^[4, 5] Este grupo requiere cuidados específicos, y es un tema con gran interés en investigación.

El objetivo de este estudio es comparar la edad, el sexo, los años de escolarización y el rendimiento en diferentes test cognitivos entre los pacientes diagnosticados de DCL y EA.

1.1. HISTORIA

A pesar de que la asociación entre vejez y demencia data de la época griega y romana, no fue hasta el año 1901 que el psiquiatra alemán Alois Alzheimer describiera el primer caso de lo que hoy se conoce como Enfermedad de Alzheimer en una mujer de 51 años de edad, mujer a la que el investigador hizo un seguimiento durante años, hasta su defunción, donde pudo analizar su cerebro postmortem. Esto no solamente le permitió hacer un seguimiento clínico natural de la enfermedad (que le serviría para describir los síntomas y signos aparecidos), sino que además le permitió ver las alteraciones histopatológicas del cerebro de la paciente al microscopio óptico.

A partir de esa época y durante la mayor parte del siglo XX, el diagnóstico de EA se reservaba para pacientes entre 45 y 65 años con clínica de demencia. Esto cambió a lo largo del siglo, después de que Katzman y Terry argumentasen que la enfermedad también era causa de demencia senil en los ancianos, de un modo mucho más prevalente, pasando por varias fases, y terminando en la aprobación oficial de que la EA podía ser diagnosticada en cualquier paciente, independientemente de la edad, que mostrase las características y curso clínico propios de esta patología.^[6]

1.2. EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia global de demencia se estima en 24 millones de personas, y se prevé que se duplicará cada 20 años. A medida que la población general envejece, el grupo de personas de riesgo también lo hace. Es más prevalente en mujeres.^[7]

La **Enfermedad de Alzheimer es la causa principal de demencia**.^[1] Las tasas de prevalencia aumentan exponencialmente con la edad. Establecer tasas de incidencia precisas muestra dos dificultades: determinar la edad de inicio y definir la población libre de enfermedad. Sin embargo, la mejora y estandarización de los métodos de diagnóstico han proporcionado un medio para realizar estos estudios.

Se ha asociado un gran número de factores que suponen un mayor riesgo de EA, expuestos a continuación:

1.2.1. Factores predisponentes

Se ha sugerido que la **Diabetes Mellitus tipo 2** afecta directamente la acumulación de A β (β -amiloide; molécula implicada en la patogenia de la EA) en el cerebro debido a que la hiperinsulinemia altera el aclaramiento del A β . Varios estudios han documentado que un tratamiento correcto de la Diabetes Mellitus tipo 2 mejoró el rendimiento cognitivo en las fases iniciales de la EA.

El **tabaco** puede aumentar el riesgo de demencia al aumentar el metabolismo colinérgico, produciendo un déficit de acetilcolina, dato encontrado invariablemente en los cerebros con EA.

En comparación con aquellos sin antecedentes de **traumatismo cerebral**, las personas que han sufrido una lesión cerebral traumática tienen un mayor riesgo de

demencia, en particular los que portan el alelo APOE- ϵ 4 (alelo de riesgo). Después de la lesión cerebral humana, tanto la deposición de A β como la patología tau intraneuronal aumentan, incluso en pacientes más jóvenes.

Otros factores predisponentes son el **peso corporal**, la **hipertensión** y la **enfermedad cerebrovascular**.

1.2.2. Factores protectores

El **ejercicio físico** puede mejorar el aprendizaje, activar los mecanismos de plasticidad cerebral, remodelar circuitos neuronales en el cerebro, promover la vascularización cerebral y estimular la neurogénesis, además de aumentar la supervivencia neuronal y la resistencia a los ataques cerebrales. Una combinación de adherencia a una **dieta estricta de tipo mediterráneo** y actividad física regular (en comparación con ninguna o actividad física mínima) se asoció con una reducción significativa en el riesgo de EA.

Las **actividades recreativas** estimulantes de la cognición se asociaron significativamente con un riesgo reducido de EA. Las personas con estilos de vida enriquecidos intelectualmente, con una **buena reserva cognitiva**, como aquellos con alto nivel educativo y/u ocupacional, tienen un riesgo reducido de expresar la patología de la EA clínicamente.

1.3. CLÍNICA Y CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Los criterios del *National Institute on Aging Alzheimer's Disease Center* describen la EA como un síndrome de demencia multidominio amnésico, que se traduce como una pérdida progresiva de la memoria a lo largo de los meses y/o los años con la aparición de déficit ejecutivos, del lenguaje, visuoespaciales y otro tipo de cambios conductuales. A pesar de todo, no siempre sigue una misma vía neuropatológica, pudiendo encontrar diferentes variantes dentro del espectro de EA.

Al comienzo de la enfermedad aparece una leve pérdida de memoria que no afecta el funcionamiento del paciente, que sigue siendo independiente. Para estos momentos se introdujo el término diagnóstico Deterioro Cognitivo Leve, o Alzheimer

prodrómico, con fin de definir un síndrome monoamnésico monosintomático **no incapacitante pero progresivo**.

Estudios longitudinales han mostrado que de los pacientes con DCL, un 10-15% al año pierden su capacidad funcional independiente; a los 5 años, alrededor de un 50%; a los diez, la mayoría de pacientes con DCL mostrarán una EA u otro síndrome de demencia. En la autopsia un 80% de pacientes diagnosticados con DCL demostraron lesiones compatibles con EA.^[5]

Con el fin de ayudar al diagnóstico de la EA y el DCL se han creado diferentes criterios, a destacar los **Criterios diagnósticos NINCDS-ADRDA**, los **Criterios NIA-AA** y los **Criterios IWG-2**, siendo los primeros los más utilizados en la práctica clínica.^[8, 9]

La cuantificación de β -amiloide, p-tau y tau total en LCR^[10, 11, 12, 13] y las pruebas de imagen son importantes factores de progresión y datos diagnósticos.^[4, 14]

2. MATERIAL Y MÉTODOS

Para la realización de este estudio transversal se ha procedido a una búsqueda bibliográfica *online* mediante la base de datos de PubMed. Los criterios de búsqueda para la realización del capítulo 1. *Introducción* han sido "*Alzheimer disease*", "*Follow up*" y "*Cognitive decline*", limitándose la búsqueda a humanos y con una antigüedad máxima de 10 años, con lo que, a última fecha de búsqueda (05/03/2019), se encontraron 968 resultados en la plataforma. Además, para la búsqueda bibliográfica del resto del estudio se han aplicado palabras clave como "*Gender*", "*Age*", "*Cognitive test*", "*MMSE*", "*CDT*", "*IQCODE*", "*RDRS2*", "*CDR*", "*GDS*", "*Education*", "*Schooling*", "*Difference*", "*Evolution*", "*Mild Cognitive Impairment*" y "*Epidemiology*", introduciendo en ocasiones el nexos "AND" entre los diferentes ítems.

El programa estadístico utilizado ha sido el IBM SPSS Statistics 20, donde se han utilizado funciones descriptivas como la media, la mediana, la varianza, el mínimo, el máximo y la desviación típica; y funciones analíticas como la Prueba T de Student para muestras independientes paramétricas y ANOVA.

La base de datos analizada incluye a pacientes de la Consulta de Demencias del Servicio de Neurología del Hospital Universitario de Cruces, en un periodo de tiempo comprendido entre el 6 de Noviembre de 1995 y el 11 de Febrero de 2019. El número de pacientes introducidos (n) en la base de datos ha sido 1722, de los cuales 488 (28'3%) han sido diagnosticados de Deterioro Cognitivo Leve y 1234 (71'7%) de Enfermedad de Alzheimer. Los criterios diagnósticos utilizados han sido los Criterios de NINCDS-ADRDA y los Criterios de Petersen de DCL amnésico. Los test y pruebas diagnósticos utilizados han sido MMSE, CDR, GDS, CDT, IQCODE y RDRS2. Ciertos datos considerados como no lógicos o erratas dentro de los agrupados en la base de datos utilizada han sido excluidos con el fin de no artefactar los resultados.

3. RESULTADOS

Del número total de pacientes (1642, con una pérdida de 4'6% en el procesamiento), 1177 pacientes fueron diagnosticados de EA (71'7%), mientras que 465 recibieron el diagnóstico de DCL (28'3%).

3.1. DIFERENCIA POR SEXOS

De los 1177 pacientes con EA 816 fueron mujeres (69'3%), mientras que 361 fueron hombres (30'7%). De los diagnosticados de DCL 229 pacientes fueron del sexo femenino (49'2%) y 236 varones (50'8%) (Tabla 1, Figura 1).

Se compara, además, los resultados entre las diferentes pruebas y test cognitivos realizados en ambos sexos, siendo esta diferencia significativa en todos los casos (Tabla 2).

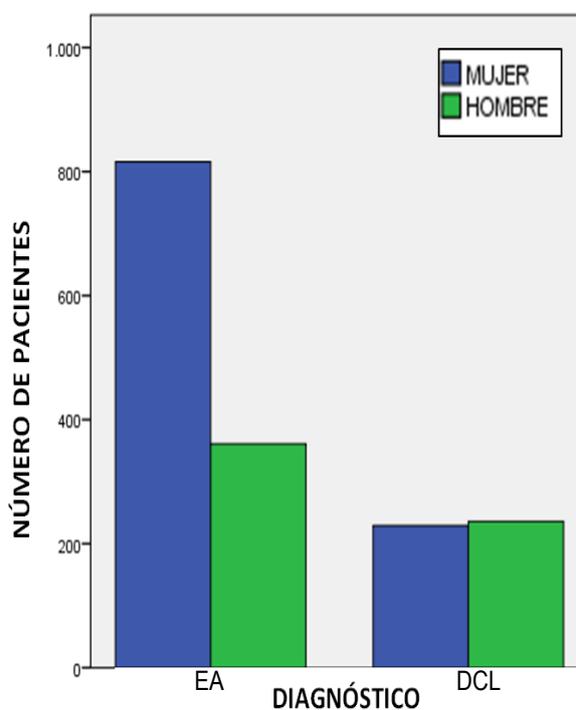


Figura 1. Diferencias entre Enfermedad de Alzheimer y Deterioro Cognitivo Leve por sexo.

Tabla 1. Diferencias entre Enfermedad de Alzheimer y Deterioro Cognitivo Leve por sexo.

Sexo		Enfermedad de Alzheimer	Deterioro Cognitivo Leve	Total
Mujer	N	816	229	1045
	% dentro de sexo	78.1%	21.9%	100%
	% dentro de diagnostico	69.3%	49.2%	63.6%
	% del total	49.7%	13.9%	63.6%
Hombre	N	361	236	597
	% dentro de sexo	60.5%	39.5%	100%
	% dentro de diagnostico	30.7%	50.8%	36.4%
	% del total	22%	14.4%	36.4%
Total	N	1177	465	1642
	% dentro de sexo	71.7%	28.3%	100%
	% dentro de diagnostico	100%	100%	100%
	% del total	71.7%	28.3%	100%

Valor p < 0.01 en todos estos parámetros.

Tabla 2. Puntuaciones en Enfermedad de Alzheimer y Deterioro Cognitivo Leve por sexo en diferentes pruebas de estudio.

Pruebas de estudio	Sexo	N	Media	Desviación típica	Error típico de la media
MMSE	Mujer	1038	19.22	6.10	0.18
	Hombre	595	21.68	6.01	0.24
CDR	Mujer	1014	1.13	0.71	0.02
	Hombre	578	0.93	0.64	0.02
GDS**	Mujer	1022	4.05	1.17	0.03
	Hombre	586	3.62	1.16	0.04
CDT	Mujer	930	4.00	3.46	0.11
	Hombre	553	5.56	3.43	0.14
IQCODE*	Mujer	775	70.89	10.13	0.36
	Hombre	427	69.00	10.22	0.49
RDRS2	Mujer	776	27.34	8.35	0.30
	Hombre	431	25.73	6.88	0.33

MMSE (Mini-Mental State Examination); CDR (Clinical Dementia Rating); GDS (Global Deterioration Scale); CDT (Clock Drawing Test); IQCODE (Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly); RDRS2 (Rapid Disability Rating Scale-2).

Valor p < 0.01 en todos los parámetros salvo IQCODE.

** p < 0.05*

*** Al ser la GDS una escala con una graduación numérica, los datos mostrados sirven solo a modo de referencia. Los máximos y los mínimos no han sido tenidos en cuenta en esta escala.*

3.2. DIFERENCIA POR EDAD

La media de edad (en años) para el total de la muestra es de 73'5 años, con una mínima de 40 años y una máxima de 99. La edad media de los pacientes diagnosticados de EA es de 75 años (mínima de 40 y máxima de 89), mientras que la de los diagnosticados de DCL es de 70 (mínima de 47 y máxima de 99) (**Tabla 3**).

Tabla 3. Diferencias por edad entre Enfermedad de Alzheimer y Deterioro Cognitivo Leve.

Diagnóstico	Media	N	Des. típ.	Mediana	Mínimo	Máximo	Rango	Varianza
EA	75.34	1220	7.59	76.22	47.55	99.26	51.71	57.62
DCL	69.35	483	8.63	70.55	40.78	89.61	48.83	74.60
Total	73.64	1703	8.34	74.79	40.78	99.26	58.48	69.68

EA (Enfermedad de Alzheimer); DCL (Deterioro Cognitivo Leve).

Valor $p < 0.01$ en todos estos parámetros.

3.3. DIFERENCIA POR AÑOS DE ESCOLARIZACIÓN

Analizando la gráfica se aprecia una clara diferencia en los años de escolarización de los pacientes con diagnóstico de EA y DCL. Los pacientes diagnosticados de EA tienen menos años de escolarización que los diagnosticados de DCL. Además, vemos que el diagnóstico de EA es más común en los pacientes que no tienen ningún año de escolarización comparado con DCL (**Figura 2**).

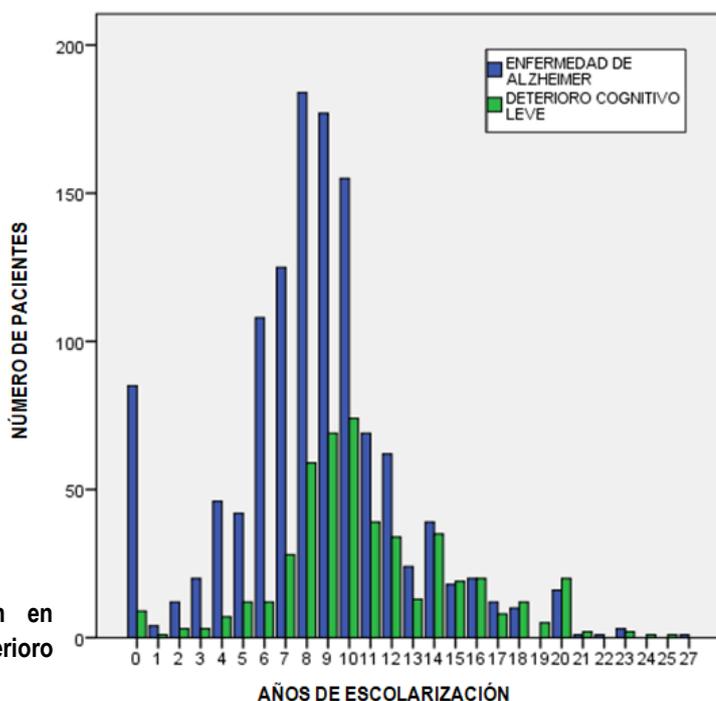


Figura 2. Años de escolarización en Enfermedad de Alzheimer y Deterioro Cognitivo Leve.

Además, la media de años de escolarización en pacientes con EA es de 8'44, mientras que en los diagnosticados de DCL es de 10'84. Esta diferencia de medias resulta significativa ($p = 0'02$ para la Prueba T).

En los pacientes con mayor número de años de escolarización, la prevalencia tanto de DCL como de EA se ve reducida respecto a los que tienen una menor escolarización.

3.4. DIFERENCIA POR PRUEBAS DE ESTUDIO

Todos los resultados de este apartado pueden verse en la **Tabla 5**.

3.4.1. Diferencia en los resultados del MMSE

Los resultados del MMSE (realizado a un total de 1713 pacientes, 99'5%) muestran que en los pacientes diagnosticados de EA a los cuales se les ha realizado esta prueba (1173) la media de puntuación es de 17'13 puntos (con mínimos de 0 y máximos de 26), mientras que en los pacientes con DCL (457) la media es de 26'77 (con mínimos de 23 y máximos de 30). Con lo cual se puede concluir que los pacientes con DCL muestran mejor rendimiento que aquellos diagnosticados de EA.

3.4.2. Diferencia en los resultados de la CDT

Los datos al analizar los resultados en los pacientes a los que se les ha realizado el estudio de CDT (1559 pacientes; 90'5%) muestran que en los pacientes diagnosticados de EA a los cuales se les ha realizado esta prueba (1095) la media de puntuación en este test es de 3'25 puntos (con mínimos de 0 y máximos de 9), mientras que en los pacientes con DCL (464) la media es de 7'66 (con mínimos de 0 y máximos de 9). Con lo cual se puede concluir que los pacientes con DCL muestran mejor rendimiento que aquellos diagnosticados de EA.

3.4.3. Diferencia en los resultados del IQCODE

En el estudio de IQCODE (realizado a un total de 1265 pacientes, 73'5%) los resultados muestran que en los pacientes diagnosticados de EA a los cuales se les ha realizado esta prueba (966) la media de puntuación en este test es de 72'08 puntos

(con mínimos de 0 y máximos de 85), mientras que en los pacientes con DCL (299) la media es de 64'19 (con mínimos de 21 y máximos de 84). Con lo cual se puede concluir que los pacientes con DCL muestran mejor rendimiento que aquellos diagnosticados de EA.

3.4.4. Diferencia en los resultados de la escala GDS

En el estudio de GDS (realizado a un total de 1685 pacientes, 97'9%) los resultados nos muestran que los pacientes diagnosticados de EA (1204) a los que se les ha aplicado esta clasificación se encuentran en rangos de mayor gravedad (especialmente 4 y 5), mientras que los pacientes con DCL (481) tienen predominancia en los grupos 2 y 3 de clasificación, habiendo muy pocos casos (< 25) que estén en una clasificación de mayor gravedad (6 o 7).

A modo de referencia, la media de los pacientes con EA es de 4'42, con una mediana de 4, y el 84'7% de los pacientes se encuentra clasificación 4 o superior; en DCL, la media es de 2'64 y la mediana de 3, encontrándose el 95'2% en la clasificación 2 y 3 (**Tabla 4**).

Tabla 4. Clasificación en escala GDS de pacientes con EA y DCL.

GDS	EA	DCL	Total
1	3	0	3
2	17	202	219
3	164	256	420
4	499	19	518
5	353	4	357
6	148	0	148
7	20	0	20
Total	1204	481	1685

EA (Enfermedad de Alzheimer); DCL (Deterioro Cognitivo Leve); GDS (Global Deterioration Scale).

3.4.5. Diferencia en los resultados del CDR

En la escala CDR (realizado a un total de 1668 pacientes, 96'9%) los resultados muestran que en los pacientes diagnosticados de EA a los cuales se les ha realizado esta prueba (1197) la media de puntuación en este test es de 1'28 puntos (con

mínimos de 0 y máximos de 5, y una mediana de 1), mientras que en los pacientes con DCL (487) la media es de 0'54 (con mínimos de 0 y máximos de 5 y una mediana de 0'5). Con lo cual se puede concluir que los pacientes con DCL muestran mejor rendimiento en la prueba de CDR que aquellos diagnosticados de EA.

Tabla 5. Diferencias entre Enfermedad de Alzheimer y Deterioro Cognitivo Leve en test cognitivos.

Diagnóstico		MMSE	CDR	GDS*	CDT	IQCODE	RDRS2
EA	N	1173	1197	1204	1095	966	963
	Media	17.13	1.28	4.42	3.25	72.08	27.80
	Des. típica	5.15	0.71	0.98	3.19	10.13	7.879
	Mediana	18.00	1.00	4.00	3.00	74.00	26.00
	Mínimo	0	0	-	0	0	18
	Máximo	26	5	-	9	85	78
	Varianza	26.53	0.51	0.97	10.20	102.71	62.07
DCL	N	457	471	481	464	299	305
	Media	26.77	0.54	2.64	7.66	64.19	23.71
	Des. típica	1.89	0.27	0.60	2.10	7.62	6.937
	Mediana	27.00	0.50	3.00	9.00	64.00	22.00
	Mínimo	23	0	-	0	21	2
	Máximo	30	5	-	9	84	71
	Varianza	3.59	0.07	0.97	4.43	58.12	48.12
Total	N	1713	1668	1685	1559	1265	1268
	Media	19.83	1.07	3.91	4.56	70.21	26.82
	Des. típica	6.23	0.70	1.20	3.54	10.16	7.85
	Mediana	20.00	1.00	4.00	5.00	71.00	25.00
	Mínimo	0	0	-	0	0	2
	Máximo	30	5	-	9	85	78
	Varianza	38.87	0.50	1.44	12.55	103.34	61.74

EA (Enfermedad de Alzheimer); DCL (Deterioro Cognitivo Leve); MMSE (Mini-Mental State Examination); CDR (Clinical Dementia Rating); GDS (Global Deterioration Scale); CDT (Clock Drawing Test); IQCODE (Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly); RDRS2 (Rapid Disability Rating Scale-2).

Valor $p < 0.01$ en todos estos parámetros.

* Al ser la GDS una escala con una graduación numérica, los datos mostrados sirven solo a modo de referencia. Los máximos y los mínimos no han sido tenidos en cuenta en esta escala.

3.4.6. Diferencia en los resultados de la RDRS2

En la escala RDRS2 (realizado a un total de 1268 pacientes, 73'6%) los resultados muestran que en los pacientes diagnosticados de EA a los cuales se les ha realizado esta prueba (963) la media de puntuación en este test es de 27'8 puntos (con mínimos de 18 y máximos de 78, y una mediana de 26), mientras que en los pacientes con

DCL (305) la media es de 23'7 (con mínimos de 2 y máximos de 71 y una mediana de 22). Con lo cual podemos concluir que los pacientes con DCL muestran mejor funcionalidad y menor discapacidad que aquellos diagnosticados de EA.

Teniendo en cuenta los resultados de los parámetros analizados (MMSE, CDT, IQCODE, RDRS2, CDR, GDS) encontramos una diferencia significativa ($p < 0'01$) en el rendimiento en estas pruebas entre los pacientes diagnosticados de EA y de DCL.

4.1. DIFERENCIA POR SEXOS

En lo que a la diferencia entre sexos se refiere, la literatura describe una mayor afectación en el género femenino en la EA,^[15] aunque en el caso de DCL los datos de diferentes estudios son contradictorios y hace falta profundizar más en el tema.^[16, 17]

Los datos mostrados en el capítulo anterior concuerdan con la diferencia de prevalencia en caso de EA, resultando en una diferencia significativa entre mujeres y hombres con el diagnóstico de EA. Si bien existen diferentes teorías de por qué sucede este fenómeno, un hallazgo constante de los estudios indica que los pacientes varones con EA superan modesta pero significativamente a las mujeres en los dominios visuoespaciales, entre otros, siendo la afección de las mujeres de mayor severidad.^[18] Ciertos trabajos describen que el efecto del género sobre la pérdida de volumen cerebral puede ser tan grande como el efecto de APOE- ϵ 4 (variante genética más común relacionada con la EA, siendo un alelo de alto riesgo).^[19]

Como puede verse en la **Tabla 2**, los resultados en los diferentes test y pruebas son peores en las pacientes mujeres en comparación a los hombres, lo cual concuerda con lo descrito en la literatura. A pesar de no ser un dato unánime, la evidencia confluye en que las habilidades cognitivas se ven más afectadas por la EA en mujeres que en hombres.^[20] En el caso de DCL, hay un mayor porcentaje (con una diferencia menor a la encontrada en EA) de pacientes varones.

Esto podría verse influenciado, en parte, por la educación recibida por estos pacientes, aunque es un tema que se abordará más adelante en el apartado 4.3. *Diferencias por años de escolarización.* Y es que, como se puede ver en la **Tabla 6**, el porcentaje de mujeres analfabetas es superior al de hombres analfabetos en España. En general, los años de escolarización son menores en mujeres que en hombres.^[21, 22, 23] Siendo la reserva intelectual y el nivel educacional un factor

importante de cara a la protección frente a la EA, resulta lógico que este tipo de demencia sea más común y muestre mayor gravedad en el género femenino, ya que, en general, reciben una educación menor que los varones (los cuales son más diagnosticados de DCL que las mujeres).

La literatura describe que el número de varones alfabetizados siempre superior al número de mujeres alfabetizadas,^[23] aun siendo mayor la población femenina que la masculina, si bien esto se ha visto alterado durante periodos bélicos. Con los años, la diferencia parece tender a ir disminuyendo.

Estudios futuros que analizaran estos parámetros junto a los porcentajes y diferencias de diagnósticos de DCL y EA entre hombres y mujeres pueden ser de interés para esclarecer lo anteriormente comentado.

Además de esto, como se menciona previamente, si analizamos la **Tabla 2**, donde se compara el rendimiento de los pacientes de ambos sexos en los diferentes test cognitivos, se encuentran peores resultados en las pacientes de género femenino, lo que se ve justificado por todo lo previamente expuesto, y concuerda con el hecho de que haya más varones diagnosticados de DCL y más mujeres con diagnóstico de EA. Ciertos estudios achacan esto a la diferente capacidad de aprendizaje y de la biología del cerebro masculino y del femenino.^[7]

4.2. DIFERENCIA POR EDAD

Entendiendo que el DCL es una fase prodrómica de la EA en la que se da cierto grado de deterioro cognitivo que no interfiere en el funcionamiento del paciente y que puede progresar hacia esta entidad, resulta evidente pensar que la edad de diagnóstico de DCL será más temprana que en la EA.^[2, 3, 24]

Con una media de edad al diagnóstico de DCL de 69 años y una media de diagnóstico de EA de 75 años, los hallazgos de este estudio son concordantes con los descritos en la literatura. La diferencia media de edad en el diagnóstico en años es de 6 años.

Cabe mencionar que la edad media en las pacientes de género femenino es de 75 años, mientras que la de los varones es de 72, lo que podría relacionarse con el apartado anterior, donde se menciona que la EA tiene mayor afectación en mujeres.

Aquí puede ser de interés analizar, una vez más, la relación con la educación recibida por los pacientes, aunque se analizará en el apartado 4.3. *Diferencia por años de escolarización*. Al fin y al cabo, los pacientes con mayor edad, además de ser más añosos, lo cual es considerado un factor predisponente para la EA, probablemente han recibido una educación menor que los que son más jóvenes.^[21, 22, 23]

Como puede verse en la **Tabla 6**, el nivel educacional y de alfabetización de España ha sufrido importantes cambios a lo largo del último siglo. Por ello, pacientes que acuden con mayor edad a consulta mostrarán, basándonos en estos datos estadísticos, un nivel educacional inferior. Es por ello que puede resultar interesante plantearse hasta que punto influye la edad en la EA y el DCL y hasta qué punto lo hacen los años de escolarización. Y es que, aunque ambos hayan sido establecidos con suficiente evidencia como factores relacionados con la progresión de DCL y la EA, es posible que la potencia del uno se altere en cierta medida al correlacionarse con el otro, y viceversa.

Otro factor interesante a tener en cuenta aquí es el hecho de un posible "error" de diagnóstico en los pacientes con DCL. Es obvio pensar que, si la línea que separa el deterioro cognitivo normal del patológico fuese fija y completamente cuantificable y objetivable, no habría diferentes criterios y revisión de estos. Si bien es cierto que en los últimos años se han encontrado biomarcadores, entre ellos el β -amiloide en LCR, para el diagnóstico de EA, la etiología no está del todo clara. Estos son, además, marcadores que pueden aparecer en diferentes rangos en pacientes sin demencia del tipo Alzheimer, ya que son sensibles pero no específicos. Por otro lado, el DCL no tiene estos validadores diagnósticos, lo que complica aún más su diagnóstico. Y es que, siendo el DCL una fase prodrómica de la EA, no es sencillo diferenciarlo del envejecimiento normal. Además, el diagnóstico de DCL no depende solo de las pruebas cognitivas, sino también de la interacción entre individuos con su entorno y contexto sociocultural, dependiendo esto de factores del ambiente que pueden condicionar el diagnóstico.^[25, 26]

Por lo tanto, y sobre todo en los pacientes diagnosticados hace más años, antes de la revisión de los criterios de NINCDS-ADRDA, es posible que ciertos casos

diagnosticados como DCL o EA en otra época posterior hubieran sido tomados como "envejecimiento normal".

4.3. DIFERENCIA POR AÑOS DE ESCOLARIZACIÓN

Como ya se indicó en el capítulo 1. *Introducción*, un factor de riesgo y pronóstico importante dentro del DCL y la EA es la reserva cognitiva. Muchos estudios han reportado un riesgo reducido de la demencia entre individuos con mayor nivel educativo y participativo en actividades de ocio cognitivas. Un nivel más alto de reserva cognitiva se asocia con una reducción del deterioro cognitivo.^[24]

Los resultados obtenidos en este estudio concuerdan con los hallazgos descritos en la literatura, siendo remarcable una cantidad menor de años de escolarización en pacientes diagnosticados de EA que en los pacientes diagnosticados de DCL, como se puede observar en la **Figura 2**.

Es destacable comentar cierto grado de sesgo que puede haber en estos datos. Como se comentó en el capítulo 2. *Material y Métodos*, la base de datos utilizada para este estudio comenzó a finales de 1995. Es de sobra conocido que, en aquella época, los criterios definitorios de EA y DCL no estaban establecidos del mismo modo que hoy en día (hay que recordar que los criterios NINCDS-ADRDA, utilizados en este estudio, fueron revisados en el año 2007),^[9] con menos estudios realizados en torno a este tema.

Tabla 6. Porcentaje de alfabetización poblacional por sexo y año en España.

Año	Tasa de alfabetización en mujeres	Tasa de alfabetización en hombres	Tasa de alfabetización en adultos
2016	97.70%	98.84%	98.25%
2015	97.55%	98.77%	98.77%
2010	97.00%	98.53%	97.75%
2005	96.93%	98.62%	97.75%
1991	95.05%	98.04%	96.49%
1981	89.94%	95.90%	92.81%
1970	87.74%	94.91%	91.20%
1940	71.54%	82.72%	76.83%

Esto, unido a una historia de alfabetización ascendente descrita en la Historia de este país, que en 1991 era del 98'04% para hombres y del 95'05% para mujeres, y en 2016 del 98'84% para hombres y del 97'70% en mujeres,^[21] podría plantearnos la duda de si realmente los resultados obtenidos son tan claros en lo que respecta a la correlación entre años de escolarización recibidos y el diagnóstico de EA o DCL.

4.4. DIFERENCIA POR PRUEBAS DE ESTUDIO

El IQCODE es un test que se basa en una entrevista con la cual se recopilan respuestas de los informantes (familiares, acompañantes...) del paciente.^[26, 27] Existe una versión corta, denominada *Short IQCODE* que ha demostrado ser eficaz en el cribado de DCL y demencia.^[27, 28] Siendo un criterio de la EA la repercusión de la situación sobre las actividades básicas del día a día y de las funciones del paciente, resulta lógico pensar que un test como el IQCODE puede ser útil para diferenciar la EA del DCL (donde, por definición, no hay deterioro funcional). Esta prueba resulta especialmente interesante en pacientes con ciertas limitaciones para la realización de los otros test diagnósticos, ya que, al ser un test realizado por el acompañante/informante, es una prueba que no se ve limitada por el estado del paciente. Aunque, para poder hacer esta prueba, obviamente, el informante debe cumplir ciertos requisitos, ya que es preciso que haya sido testigo de la evolución del paciente a lo largo de los años.

En la literatura se ha descrito una capacidad moderada para la detección de EA y la discriminación entre esta entidad y el DCL. Sin embargo, muestra una capacidad limitada para distinguir el Deterioro Cognitivo Leve y cambios subjetivos de la memoria. No obstante, el poder diagnóstico del IQCODE debe ser complementado con otros test cognitivos como el MMSE.^[29, 30, 31] Los datos recogidos en este estudio coinciden con lo descrito en otros artículos, con una puntuación media superior en el caso de la EA.

En el caso de CDR, se utiliza como punto de corte la puntuación de 0'5, por encima de la cual se considerará el diagnóstico de DCL.^[32] A mayor puntaje, mayor será el grado de demencia que muestre el paciente. Un CDR elevado será más indicativo de EA que de DCL.^[33, 34] Los resultados mostrados en el apartado anterior son similares a los descritos en la literatura, siendo la media de CDR superior en EA que en DCL.

Sin embargo, la alta oscilación entre máximos y mínimos nos impulsa a la utilización de otros test cognitivos además del CDR para el diagnóstico de estas dos patologías.

Está descrito que el test MMSE no sirve, como única herramienta, para diferenciar los pacientes con DCL de los que tienen una EA.^[35, 36, 37] Analizando los datos obtenidos de la base de datos utilizada para este documento, se encuentra una diferencia en la puntuación entre pacientes con DCL y los afectados por EA, siendo la media inferior (y por lo tanto indicativo de peor funcionamiento cognitivo) en el segundo grupo. Sin embargo, los datos sugieren que no sirve para ser utilizado como único recurso en el diagnóstico de estas dos entidades. Es decir, el MMSE no es una herramienta que, aisladamente, sirva para discernir entre pacientes con EA y pacientes con DCL, y es que, como puede apreciarse, en ocasiones las puntuaciones obtenidas en esta prueba cognitiva se solapan en un diagnóstico y en el otro.

En lo que respecta a la GDS, se considera "Alzheimer incipiente" a puntuaciones de 3. A mayor grado de demencia, mayor será la clasificación obtenida en esta escala.^[38, 39] Estos datos son equiparables a los obtenidos en el presente estudio, donde se aprecia que la gran mayoría de pacientes diagnosticados de EA se encuentran en la clasificación 4 (el 84'7% de los pacientes se encuentran en 4 o superior), mientras que en DCL la gran mayoría está en 3 (estando el 95'2% de pacientes en 2 y 3), y nunca más alto de 5. Por lo tanto, la GDS parece diferenciar bien los pacientes que han recibido un diagnóstico u otro, presentando la EA un número mayor que el DCL. Esta diferencia fue estadísticamente significativa en el estudio.

Los resultados obtenidos en la escala de incapacidad RDRS2 (donde las puntuaciones son más altas en EA, tanto las mínimas y las máximas como la media y la mediana) coinciden con la propia definición de la escala.^[40, 41] Los pacientes con EA obtienen mayor puntuación que aquellos con DCL. Sin embargo, el solapamiento de ciertos valores hacen de esta prueba una herramienta útil pero no concluyente al a hora de realizar un diagnóstico.

Respecto al CDT, los resultados obtenidos en este estudio traducen una mejor puntuación en el test en los pacientes diagnosticados de DCL, con una media de casi el doble de puntos respecto a los diagnosticados de EA. A pesar de ser este una

prueba con alta sensibilidad, su utilización es recomendada junto a otros test cognitivos.^[42, 43, 44]

Todo esto demuestra que, a pesar de que cada una de las pruebas cognitivas resulta de gran utilidad para el diagnóstico y presenta diferencias entre DCL y EA, no pueden utilizarse de forma aislada. El diagnóstico de estos dos trastornos cognitivos es complejo, y por ello se precisará de la realización de diferentes test cognitivos, apoyados en la clínica y en biomarcadores de LCR o de neuroimagen, entre otros. A pesar de esto, los resultados a la hora de diferenciar DCL y EA con la utilización de una única prueba muestra diferencias significativas que, no siendo concluyentes, sirven de gran utilidad para dirigir al examinador en su diagnóstico. Esto puede ser interesante en pacientes que, por motivos educacionales, cognitivos, sociales o culturales, muestren cierta limitación para poder completar alguno de los diferentes test (por ejemplo un paciente que pueda hacer el MMSE pero no el CDT).

5. CONCLUSIONES

El Deterioro Cognitivo Leve es descrito como una forma prodrómica de la Enfermedad de Alzheimer en la cual el paciente aún mantiene su funcionalidad. Las numerosas escalas y pruebas cognitivas aplicadas en la clínica (MMSE, CDT, GDS, CDS, IQCODE, RDRS2) son herramientas útiles para el diagnóstico, siempre y cuando se complementen unas con otras y se apoyen en la clínica y en otros tipos de biomarcadores. Otros factores como la edad, el sexo y los años de escolarización también muestran un papel relevante en la edad de inicio y en la gravedad del deterioro cognitivo.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Mayeux R, Stern Y. Epidemiology of Alzheimer Disease. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine [Internet]. 2012;2(8):a006239-a006239.
2. Caselli R, Beach T, Knopman D, Graff-Radford N. Alzheimer Disease. Mayo Clinic Proceedings [Internet]. 2017;92(6):978-994.

3. Mild cognitive impairment - Symptoms and causes [Internet]. Mayo Clinic. 2019. Available from: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/mild-cognitive-impairment/symptoms-causes/syc-20354578>
4. Carcaillon L, Pérès K, Péré J, Helmer C, Orgogozo J, Dartigues J. Fast Cognitive Decline at the Time of Dementia Diagnosis: A Major Prognostic Factor for Survival in the Community. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2007;23(6):439-445.
5. Tchalla A, Clément J, Saulnier I, Beaumatin B, Lachal F, Gayot C et al. Predictors of Rapid Cognitive Decline in Patients with Mild-to-Moderate Alzheimer Disease: A Prospective Cohort Study with 12-Month Follow-Up Performed in Memory Clinics. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2018;45(1-2):56-65.
6. Hippus H., Neundörfer G. The discovery of Alzheimer's disease. *Dialogues Clin. Neurosci*. 2003.
7. Li R, Singh M. Sex differences in cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2014;35(3):385-403.
8. Dubois B, Feldman H, Jacova C, Hampel H, Molinuevo J, Blennow K et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *The Lancet Neurology* [Internet]. 2014;13(6):614-629.
9. Dubois B, Feldman H, Jacova C, DeKosky S, Barberger-Gateau P, Cummings J et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *The Lancet Neurology* [Internet]. 2007;6(8):734-746.
10. Kirsebom B, Nordengen K, Selnes P, Waterloo K, Torsetnes S, Gísladóttir B et al. Cerebrospinal fluid neurogranin/ β -site APP-cleaving enzyme 1 predicts cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*. 2018;4:617-627.
11. Filipek-Gliszczyńska A, Barczak A, Budziszewska M, Mandecka M, Gabryelewicz T, Barcikowska M. The Erlangen Score Algorithm in the diagnosis and prediction of the progression from subjective cognitive decline

- and mild cognitive impairment to Alzheimer-type dementia. *Folia Neuropathologica*. 2018;56(2):88-96.
12. Kim J, Park S, Hong Y, Hwang J, Han N, Lee S et al. Qualitative Comparison of Semantic Memory Impairment in Patients with Amnesic Mild Cognitive Impairment Based on β -Amyloid Status. *Journal of Clinical Neurology*. 2019;15(1):27.
 13. Janelidze S, Mattsson N, Stomrud E, Lindberg O, Palmqvist S, Zetterberg H et al. CSF biomarkers of neuroinflammation and cerebrovascular dysfunction in early Alzheimer disease. *Neurology*. 2018;91(9):e867-e877.
 14. Waser M, Benke T, Dal-Bianco P, Garn H, Mosbacher J, Ransmayr G et al. Neuroimaging markers of global cognition in early Alzheimer's disease: A magnetic resonance imaging-electroencephalography study. *Brain and Behavior [Internet]*. 2018;:e01197.
 15. Kim S, Kim M, Kim S, Kang H, Lim S, Myung W et al. Gender differences in risk factors for transition from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: A CREDOS study. *Comprehensive Psychiatry*. 2015;62:114-122.
 16. Au B, Dale-McGrath S, Tierney M. Sex differences in the prevalence and incidence of mild cognitive impairment: A meta-analysis. *Ageing Research Reviews*. 2017;35:176-199.
 17. Canevelli M, Quarata F, Remiddi F, Lucchini F, Lacorte E, Vanacore N et al. Sex and gender differences in the treatment of Alzheimer's disease: A systematic review of randomized controlled trials. *Pharmacological Research*. 2017;115:218-223.
 18. Spampinato M, Langdon B, Patrick K, Parker R, Collins H, Pravata E. Gender, apolipoprotein E genotype, and mesial temporal atrophy: 2-year follow-up in patients with stable mild cognitive impairment and with progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Neuroradiology*. 2016;58(11):1143-1151.
 19. Laws K, Irvine K, Gale T. Sex differences in cognitive impairment in Alzheimer's disease. *World Journal of Psychiatry*. 2016;6(1):54.

20. Alfabetización T. España - Tasa de alfabetización 2016 [Internet]. datosmacro.com. 2019. Available from: <https://datosmacro.expansion.com/demografia/tasa-alfabetizacion/espana>
21. Velaz de Medrano C. Informe sobre la alfabetización en España [Internet]. 2005. Available from: <https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000146205>
22. De Gabriel N. Alfabetización, semialfabetización y analfabetismo en España (1860-1991). Universidade da Coruña; 1997.
23. Soldan A, Pettigrew C, Cai Q, Wang J, Wang M, Moghekar A et al. Cognitive reserve and long-term change in cognition in aging and preclinical Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*. 2017;60:164-172.
24. Lo RY. The borderland between normal aging and dementia. *Ci Ji Yi Xue Za Zhi*. 2017;29(2):65-71.
25. Geda Y. Mild Cognitive Impairment in Older Adults. *Current Psychiatry Reports*. 2012;14(4):320-327.
26. Forcano García M, Perlado Ortiz de Pinedo F. Deterioro cognitivo: uso de la versión corta del Test del Informador (IQCODE) en consultas de geriatría. *Revista Española de Geriatria y Gerontología*. 2002;37(2):81-85.
27. Perroco T, Damin A, Frota N, Silva M, Rossi V, Nitrini R et al. Short IQCODE as a screening tool for MCI and dementia: preliminary results. *Dementia & Neuropsychologia*. 2008;2(4):300-304.
28. Ding Y, Niu J, Zhang Y, Liu W, Zhou Y, Wei C et al. Informant questionnaire on cognitive decline in the elderly (IQCODE) for assessing the severity of dementia in patients with Alzheimer's disease. *BMC Geriatrics*. 2018;18(1).
29. Sikkes S, van den Berg M, Knol D, de Lange-de Klerk E, Scheltens P, Uitdehaag B et al. How Useful Is the IQCODE for Discriminating between Alzheimer's Disease, Mild Cognitive Impairment and Subjective Memory Complaints. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2010;30(5):411-416.

30. Creavin S, Wisniewski S, Noel-Storr A, Trevelyan C, Hampton T, Rayment D et al. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of dementia in clinically unevaluated people aged 65 and over in community and primary care populations. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;.
31. Hughes C, Berg L, Danziger W, Coben L, Martin R. A new clinical scale for the staging of dementia. *The British Journal of Psychiatry*. 1982;140(6):566-572.
32. Chang Y, Bondi M, McEvoy L, Fennema-Notestine C, Salmon D, Galasko D et al. Global clinical dementia rating of 0.5 in MCI masks variability related to level of function. *Neurology*. 2011;76(7):652-659.
33. Williams M, Storandt M, Roe C, Morris J. Progression of Alzheimer's disease as measured by Clinical Dementia Rating Sum of Boxes scores. *Alzheimer's & Dementia*. 2013;9(1):S39-S44.
34. Arevalo-Rodriguez I, Smailagic N, Roqué i Figuls M, Ciapponi A, Sanchez-Perez E, Giannakou A et al. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of Alzheimer's disease and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;.
35. Mini-mental state examination (MMSE) para la detección de la demencia en personas de 65 años o mayores sin evaluación clínica en poblaciones de atención primaria y de la comunidad. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2016;27(3):404-406.
36. Pangman V, Sloan J, Guse L. An examination of psychometric properties of the Mini-Mental State Examination and the Standardized Mini-Mental State Examination: Implications for clinical practice. *Applied Nursing Research*. 2000;13(4):209-213.
37. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *American Journal of Psychiatry*. 1982;139(9):1136-1139.

38. An empirical evaluation of the Global Deterioration Scale for staging Alzheimer's disease [published erratum appears in Am J Psychiatry 1992 Aug;149(8):1129]. *American Journal of Psychiatry*. 1992;149(2):190-194.
39. Linn M, Linn B. The Rapid Disability Rating Scale-2. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1982;30(6):378-382.
40. Peña-Casanova J, Blesa R, Hernández G, Sol J, Bertran-Serra I, Aguilar M. 3-12-31 Normative data of cognitive tools for the assessment of dementia (NORMACODEM): Results. *Journal of the Neurological Sciences*. 1997;150:S159.
41. Tan L, Herrmann N, Mainland B, Shulman K. Can clock drawing differentiate Alzheimer's disease from other dementias?. *International Psychogeriatrics*. 2015;27(10):1649-1660.
42. Vyhnálek M, Rubínová E, Marková H, Nikolai T, Laczó J, Andel R et al. Clock drawing test in screening for Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment in clinical practice. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2016;32(9):933-939.
43. Heymann P, Gienger R, Hett A, Müller S, Laske C, Robens S et al. Early Detection of Alzheimer's Disease Based on the Patient's Creative Drawing Process: First Results with a Novel Neuropsychological Testing Method. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2018;63(2):675-687.

ANEXO I: CRITERIOS DIAGNÓSTICOS NINCDS-ADRDA^[8, 9]

Estos criterios han sido los más comúnmente utilizados en la práctica clínica, y fueron revisados en el año 2007 por diferentes motivos. Desde la publicación de estos criterios en 1984, el conocimiento sobre las bases biológicas de la EA han cambiado y avanzado mucho. El fenotipo clínico de la EA ya no se describe en términos de exclusión. Ahora se conocen ciertos marcadores sugerentes de esta enfermedad, como los que encontramos en la RM, en la PET y los cambios en el LCR. Todo esto nos ayuda a detectar un Alzheimer prodrómico.

En estos criterios se excluyen las presentaciones atípicas que incluyen síndromes corticales focales. Defienden que, en ausencia de marcadores completamente específicos, el diagnóstico clínico de la EA solamente puede ser probabilístico, incluso en la EA típica.

Para cumplir los criterios de EA probable, deberán cumplirse el criterio A (el criterio clínico principal) y al menos uno o más de apoyo (B, C, D o E).

Criterio diagnóstico principal: deterioro temprano de la memoria episódica (A)

- 1. Cambio gradual y progresivo de la memoria al inicio de la enfermedad notificado por paciente o acompañantes en un periodo mayor a 6 meses.**
- 2. Evidencia objetiva de memoria episódica significativamente dañada en las pruebas.**

El deterioro en las pruebas de recuerdo diferido y sobre todo el fallo en las pruebas de recuerdo con claves discriminan la EA muy leve de los controles normales con alta precisión (>90%). Estas pruebas también predicen la EA prodrómica.

Ciertos paradigmas pueden proporcionar mayor especificidad en el diagnóstico preciso de la EA. Por ejemplo, la prueba de recuerdo libre diferido. Este tipo de pruebas pueden ayudar a diferenciar los pacientes con EA prodrómico de los sanos, incluso cuando ambos estén equiparados en el test de Minimental.

3. El deterioro de la memoria episódica se puede aislar o asociar con otros cambios cognitivos al inicio de la EA o a medida que esta avanza.

En la mayoría de los casos, incluso en etapas tempranas, el trastorno de memoria se asocia con otros cambios cognitivos, que avanzan junto a la enfermedad. Pueden incluir los siguientes dominios: función ejecutiva, lenguaje, praxis y complejo procesamiento visual y gnosia. La aparición de síntomas neuropsiquiátricos, que incluyen apatía y delirios, también constituye un marcador clínico de la enfermedad, aunque son menos específicos, por lo que no pueden ser una principal característica diagnóstica.

Incluso en los casos más avanzados, con clínica más amplia, debería haber evidencia de un déficit temprano y previo de memoria episódica como requisito obligatorio para el diagnóstico de la EA.

Criterios de apoyo diagnóstico

B. Atrofia e las estructuras temporales mediales en RM

Este hallazgo es común en la EA (71-96% dependiendo de la gravedad), y frecuente en el DCL (59-78%), siendo menos frecuente en un envejecimiento normal (29%).

C. Biomarcadores en LCR anormales

Estos biomarcadores incluyen **amiloide β 1-42** ($A\beta$ 42), tau total (**t-tau**) y fosfo tau (**p-tau**). En la EA el amiloide estará disminuido en LCR y la tau alta, en comparación a pacientes sanos. Estos biomarcadores se comportan diferente en distintas patologías.

La medición del p-tau, en particular el p-tau 231 aumenta su especificidad para la EA, especialmente en contraste con la degeneración lobar frontotemporal. La utilización combinada del amiloide y el t-tau para la EA versus los controles han demostrado una alta sensibilidad (85-94%) y una especificidad del 83-100%.

D. Patrón metabólico específico evidenciado con los métodos de neuroimagen molecular

La **PET** y la **SPECT** tienen una función ideal, que es aumentar la especificidad de los criterios clínicos. Encontraremos un metabolismo de glucosa disminuido en PET en regiones parietales temporales bilaterales y en el cíngulo posterior. La PET, además, permite distinguir la demencia de cuerpos de Lewy del Alzheimer, con una sensibilidad de 86 a 92% y una especificidad de 80 a 81% y la demencia frontotemporal del Alzheimer con sensibilidad y especificidad de 78% y 71%. En el caso de la diferenciación con la demencia vascular, se ha visto más limitado.

Debido a que SPECT está más disponible y es más barato que el PET, ha recibido mucha atención como alternativa al PET.

E. Mutaciones genéticas familiares

Estas mutaciones han sido explicadas previamente en el apartado 1.3. La presencia probada de estas mutaciones puede ser considerado un fuerte apoyo para el diagnóstico de EA. Si los individuos con un historial de mutación positivo del tipo descrito presentan un criterio amnésico central A, se considerará que cumplen con los criterios para EA dentro del marco de diagnóstico revisado.

Criterios de exclusión

El diagnóstico probable de EA no se podrá establecer si:

- Comienzo repentino.
- Hallazgos neurológicos focales que incluyen hemiparesia, pérdida sensorial, déficits de campo visual, convulsiones, trastornos de la marcha o signos extrapiramidales al inicio.
- Trastornos de comportamiento tempranos, alucinaciones visuales tempranas, trastornos del sueño REM.
- Enfermedad cerebrovascular lo suficientemente grave que explique los síntomas.

- Perfil sugerente de Enfermedad de Lewy, o cualquier otra demencia no EA.
- Causa tóxico-metabólica.
- Estado de conciencia alterado inexplicable.
- Otros trastornos médicos, neurológicos o psiquiátricos que expliquen la clínica deberán ser excluidos.

ANEXO II: TEST COGNITIVOS

MMSE (*Mini-Mental State Examination*)^[30, 31, 34, 35, 36]

El MMSE es una prueba escrita con una puntuación máxima de 30, en la que las puntuaciones inferiores indican problemas cognitivos más graves. El punto de corte establecido para el MMSE define la función cognitiva "normal" y generalmente se fija en 24, aunque teóricamente podría estar en cualquier lugar entre 1 y 30. No sirve para diferenciar EA de DCL.

Al calificarse se puntúa cada respuesta de acuerdo al protocolo y se suma el puntaje obtenido por todas las respuestas. Si el paciente no puede responder una pregunta por una causa no atribuible a enfermedad relacionada con el estado mental debe eliminarse y se obtendrá la relación proporcional al resultado máximo posible. Los resultados dependen de la puntuación alcanzada una vez terminada la prueba.

- Entre 30 y 27: Sin Deterioro.
- Entre 26 y 25: Dudoso o Posible Deterioro.
- Entre 24 y 10: Demencia Leve a Moderada.
- Entre 9 y 6: Demencia Moderada a Severa.
- Menos de 6: Demencia Severa.

Esta prueba está limitada por situaciones como las siguientes, donde no se considera la existencia de un estado demencial: depresión, ingesta de ciertos tóxicos/fármacos, problemas metabólicos, infecciones del SNC, poblaciones sin habilidad lectoescritora...

CDR (*Clinical Dementia Rating*)^[32, 33]

Es una escala numérica utilizada para cuantificar la gravedad de los síntomas de la demencia o del Deterioro Cognitivo Leve. Evalúa el rendimiento cognitivo y funcional de un paciente en seis áreas: memoria, orientación, resolución de problemas y juicios, asuntos comunitarios, hogar y pasatiempos, cuidado personal...

A pesar de que se considera que es capaz de discernir déficits cognitivos muy leves, muestra ciertos inconvenientes: el tiempo que requiere, una evaluación subjetiva, incapacidad para captar cambios a lo largo del tiempo. No obstante, es una herramienta fiable y válida.

Los resultados posibles son:

- 0 - Normal
- 0'5 - Muy leve
- 1 - Leve
- 2 - Moderado
- 3 - Severo

GDS (*Global Deterioration Scale*)^[38]

Esta escala que clasifica a los pacientes en 7 grupos (siendo el 1 el paciente libre de deterioro cognitivo y el 7 demencia tardía). A partir del 3 podemos considerar "Alzheimer incipiente". La Escala de Deterioro Global se basa en supuestos implícitos sobre la linealidad, la temporalidad y las interdependencias del deterioro cognitivo, funcional y conductual, así como la integridad neuroanatómica.

1. Ausencia de alteración cognitiva
2. Disminución cognitiva muy leve
3. Déficit cognitivo leve
4. Déficit cognitivo moderado
5. Déficit cognitivo moderado-grave
6. Déficit cognitivo grave
7. Déficit cognitivo muy grave

CDT (*Clock-Drawing Test*)^[41, 42, 43]

El CDT es una herramienta de detección simple y válida para la demencia, que se relaciona altamente con la función cognitiva global. El CDT evalúa una amplia gama de funciones cognitivas, que incluyen orientación, atención selectiva y sostenida, comprensión auditiva, memoria de trabajo verbal, conocimiento numérico, memoria visual y reconstrucción, organización visuoespacial, motor. Debido a la variedad de habilidades requeridas para completar con éxito el CDT, los errores específicos se han relacionado con diferentes tipos de demencias. Por lo tanto, sería razonable suponer que las puntuaciones y el patrón de errores en la CDT diferirían entre las diferentes demencias y, por lo tanto, la CDT puede ayudar en el diagnóstico diferencial de la demencia.

La puntuación tendrá un valor entre 0 y 9:

- Si coloca el número 12 en el lugar que le corresponde, 3 puntos.
- Si coloca los 12 números, 2 puntos.
- Si coloca ambas manecillas, 2 puntos.
- Si atina la hora, 2 puntos.

IQCODE (*Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly*/Test del Informante)^[26, 27, 28, 29]

IQCODE (*Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly*) es un cuestionario que recoge la opinión de un informador próximo (familiar o cuidador que conozca bien al paciente) sobre los cambios en los síntomas cognitivos observados en el paciente en el transcurso de los 10 últimos años. Se trata de disponer de una prueba no influida por el nivel de educación del paciente, que pueda utilizarse en la valoración de pacientes muy graves o con disfasia, eligiéndose un período de 10 años porque la evidencia epidemiológica indica que la duración desde el comienzo de la demencia hasta el momento del fallecimiento es inferior a una década.

A diferencia de los test mentales habitualmente usados en la consulta geriátrica, el IQCODE proporciona información sobre los cambios en la función cognitiva y una

perspectiva longitudinal en el declive cognitivo. Tiene 26 preguntas, que se puntúan de 1 a 5:

1. Ha mejorado mucho
2. Ha mejorado algo
3. Permanece sin cambios
4. Ha empeorado algo
5. Ha empeorado mucho

RDRS2 (*Rapid Disability Rating Scale-2*)^[39, 40]

La Rapid Disability Rating Scale (RDRS) (Escala de Puntuación Rápida de Discapacidad) se desarrolló para resumir la capacidad funcional el estado mental de pacientes ancianos crónicos. Puede usarse con pacientes hospitalizados y con personas que viven en la comunidad.

El RDRS2 contiene 18 ítems que cubren el funcionamiento físico y mental y la independencia en autocuidado. Consta de 3 subescalas, donde se analizan las actividades básicas del día a día (comer, andar, vestirse...), el grado de discapacidad y la ayuda que precisa el paciente y problemas en el ámbito neuropsiquiátrico.

El rango de escala oscila entre 18 y 72 puntos. A mayor puntuación, mayor grado de discapacidad.