

## DETERIORO COGNITIVO

### AUTORA:

Prof. Médica BELTRAMINI, Celeste E. MP 37058/9.

Especialista en Neurología. ME 18992.

Docente Universitario en Ciencias de la Salud. Cátedra de Farmacología Aplicada. HNC. UNC.

Clínica Universitaria Reina Fabiola. Sanatorio Duarte Quirós.

### CONCEPTO Y DEFINICIÓN

El Deterioro Cognitivo (Demencia) es un síndrome de naturaleza **crónica o progresiva**, en el que se produce un deterioro de las funciones cognitivas, el comportamiento y la capacidad de realizar actividades cotidianas.

Afecta principalmente a las personas mayores, **aunque no es una parte normal del envejecimiento**.

Alrededor de 50 millones de personas tienen demencia, y hay casi 10 millones de casos nuevos cada año, lo que implica que cada 4 segundos, en alguna parte del mundo, hay un nuevo caso de demencia.

El Deterioro Cognitivo es una de las principales causas de discapacidad y dependencia entre las personas mayores en todo el mundo. **Se estima que el número total de personas con demencia alcance los 82 millones en 2030 y 152 millones en 2050 (OMS).**

Los distintos tipos de demencia se clasifican según el predominio de determinados trastornos cognitivos y/o del comportamiento, y/o su etiopatogenia (degenerativas, vasculares, secundarias a enfermedad sistémica).<sup>1</sup>

### CUADRO CLÍNICO: CLASIFICACIÓN

Se desarrollarán las principales demencias neurodegenerativas en orden de frecuencia:

- Demencia por Enfermedad de Alzheimer (EA).
- Demencia Vascular.
- Demencia por cuerpos de Lewy.
- Demencia frontotemporal.

### DEMENCIA POR ENFERMEDAD DE ALZHEIMER (EA)

Constituye el trastorno neurodegenerativo más común, representando del 40 al 70% de los cuadros de Deterioro Cognitivo. Es la manifestación clínica de una enfermedad neurodegenerativa, una entidad clínico-patológica, de naturaleza degenerativa y evolución progresiva, que se caracteriza neuropatológicamente por la presencia de ovillos neurofibrilares y placas neuríticas.

El síntoma principal es, en general, la pérdida de memoria episódica. También se afectan aspectos del lenguaje, habilidades visoespaciales, capacidades constructivas, praxias motoras y funciones ejecutivas.

Los síntomas conductuales, una vez que se manifiestan, tienden a empeorar durante el curso de la enfermedad; sin embargo, estos síntomas a menudo fluctúan y no están presentes de manera constante.

Los primeros síntomas neuropsiquiátricos asociados con la EA son apatía, ansiedad e irritabilidad. Los síntomas depresivos leves a moderados también se presentan con frecuencia desde el principio.

---

<sup>1</sup> Ibáñez A. y col. Manual de Buenas Prácticas para el Diagnóstico de las Demencias. Fundación INECO. 2020.

Los trastornos del apetito y del sueño, la desinhibición y las alteraciones de la percepción (alucinaciones) o del pensamiento (delirios) suelen ocurrir en las últimas etapas de la enfermedad.<sup>2</sup>

### DEMENCIA VASCULAR

La demencia vascular (VaD), la segunda forma más común de demencia, supone el 20% de los casos de deterioro cognitivo y es esencialmente una manifestación neurológica de la enfermedad cerebrovascular. Muchos de los factores de riesgo asociados a enfermedad cardiovascular periférica (hipertensión arterial, consumo de tabaco, enfermedad cardíaca, hipercolesterolemia) están también relacionados con esta enfermedad.<sup>3</sup>

A menudo hay un significativo solapamiento entre demencia vascular y EA.

### DEMENCIA POR CUERPOS DE LEWY

La demencia por cuerpos de Lewy (DCL) y la demencia asociada a enfermedad de Parkinson (DEP) se consideran como un continuo. Ambas demencias comparten la presencia de alucinaciones, fluctuaciones y trastornos cognitivos en el contexto de trastornos motores característicos de parkinsonismo. Más aún, los dominios cognitivos afectados en DCL y DEP se superponen, con predominio de la disfunción ejecutiva y visoespacial, pero con escasa alteración amnésica en las primeras etapas y deterioro variable de esta función cognitiva en la evolución de la enfermedad.<sup>1</sup>

### DEMENCIA FRONTOTEMPORAL

La demencia frontotemporal (FTD) constituye un porcentaje significativo de las demencias degenerativas, representa del 5% al 7% de los casos. Constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades neurodegenerativas que se caracterizan, en líneas generales, por una atrofia progresiva y relativamente selectiva de los lóbulos frontales y/o temporales, y se manifiesta por dos formas de presentación: una variante conductual (DFTvc) y una variante con compromiso del lenguaje que a su vez se subdivide en 2 subtipos: demencia semántica (DS) y afasia progresiva no fluente (APNF).

Típicamente se presenta en pacientes que tienen entre 45 y 65 años de edad, y se encuentran antecedentes familiares positivos en hasta el 40% de los casos.

### ESTUDIOS A SOLICITAR

Para lograr un adecuado estudio de las demencias hay que realizar sistemáticamente una evaluación que conste de interrogatorio al paciente y personas cercanas; examen físico, pruebas de screening y estudios complementarios (laboratorio, imágenes, evaluación neuropsicológica, entre otros).

### LABORATORIO

El diagnóstico diferencial es amplio y el conjunto de pruebas del laboratorio que se requieren para descartar las causas de demencia, dependen de los factores de riesgo del paciente.

Se deben descartar causas potencialmente tratables de deterioro cognitivo, entre las que se incluyen las degeneraciones metabólicas, las infecciones, el hipotiroidismo y el déficit de vitamina B12.

---

<sup>2</sup> Walker, J y col. The Spectrum of Alzheimer-Type Pathology in Cognitively Normal Individuals. Journal of Alzheimer's Disease 91 (2023) 683–695.

<sup>3</sup> Stahl S., Morrisette D. Enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Octubre 2020.

Los estudios de primera línea (en todos los pacientes) son laboratorios que incluyan hemograma, función renal, electrolitos plasmáticos, perfil fosfocálcico, glucemia, hepatograma, perfil lipídico, perfil tiroideo (TSH), velocidad de eritrosedimentación (VSG), VDRL y VIH.

Como laboratorio de segunda línea o en casos de riesgo, toman mayor relevancia los niveles plasmáticos de vitamina B12, ácido fólico, homocisteína, hemoglobina glicosilada (HbA1c), albuminuria y vitamina D. El estudio de vitamina B12 se recomienda en pacientes de riesgo tales como aquellos con dieta vegana o vegetariana estricta, enfermedad celíaca, gastrectomizados o sometidos a cirugía intestinal, y quienes consumen inhibidores de bomba de protones o metformina.<sup>1</sup>

### NEUROIMÁGENES

Los estudios de imágenes (TAC, RMN) son útiles para identificar lesiones estructurales, que pueden no ser detectadas con el examen físico y para el diagnóstico de la hidrocefalia de presión normal, la cual es muy rara pero es potencialmente tratable. La presencia de atrofia hipocampal en EA, frontal en DFT variante conductual y periinsular en DFT variantes de lenguaje son de apoyo para el diagnóstico. Respecto de cuándo escoger un examen u otro, no hay evidencia significativa de que la RMN sea superior a la TAC.

### HERRAMIENTAS DE SCREENING

Las herramientas de screening o tamizaje comúnmente utilizadas incluyen el Mini-Mental State Examination (MMSE) y el Montreal Cognitive Assessment (MoCA).

Las herramientas para el tamizaje de depresión también están indicadas en algunos casos.

El Mini-Mental State Examination es un test de detección global desarrollado por Folstein en el año 1975. Este instrumento evalúa la eficiencia cognitiva global mediante la exploración de distintos dominios cognitivos. Esta evaluación consta de un total de 30 puntos y evalúa los siguientes dominios cognitivos:

- Orientación (temporal y espacial).
- Memoria de fijación y memoria de recuerdo diferido.
- Atención y concentración.
- Lenguaje.
- Habilidades visoconstructivas.

Este instrumento es el más conocido y utilizado para evaluar las capacidades cognitivas. Entre sus ventajas encontramos que ha sido estudiado en diferentes poblaciones y con diferentes objetivos, específicamente para: i) evaluar la presencia de demencia; ii) determinar su severidad, y iii) evaluar la progresión en el tiempo y su respuesta a los tratamientos. Sin embargo, presenta también varias desventajas: no se puede administrar en poblaciones analfabetas y el nivel cultural y educativo lo influyen en gran medida, lo que disminuye su validez. Además, su validez de contenido es baja, ya que no evalúa las funciones ejecutivas ni la memoria semántica. Su administración es de aproximadamente 10 minutos y puede ser aplicado por todo personal de salud debidamente entrenado (psicólogos, fonoaudiólogos, terapeutas ocupacionales, enfermeras y médicos en general).<sup>1</sup>

El MoCA es una evaluación breve de las capacidades cognitivas. Se desarrolló principalmente para la detección de sujetos con deterioro cognitivo leve (DCL) o demencias en etapas leves. Este instrumento de detección es significativamente más sensible que el MMSE para diferenciar el DCL amnésico (DCL-a) y la demencia. Sin embargo, uno de sus inconvenientes es el alto sesgo educativo, por lo que, tanto en su versión original como en las versiones validadas en otros contextos, se adicionan puntos extras según el nivel de escolaridad.

El MoCA evalúa los siguientes dominios cognitivos:

- Funciones ejecutivas.
- Atención y concentración.
- Capacidad de abstracción.
- Memoria.
- Lenguaje.
- Capacidades visoconstructivas.
- Cálculo.
- Orientación.<sup>1</sup>

### EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA

La evaluación neuropsicológica ha mostrado ser de utilidad para: a) el diagnóstico precoz; b) la identificación del tipo de perfil del deterioro cognitivo; c) la determinación de la severidad; d) la evaluación de la progresión, y e) la valoración de la eficacia de las drogas y tratamientos utilizados en los pacientes.

### ANÁLISIS LÍQUIDO CEFALORRAQUIDEO

Aunque en el líquido cefalorraquídeo se han identificado los biomarcadores que se correlacionan con las anormalidades histológicas, como el tau fosforilado para el entramado neurofibrilar y el amiloide o proteína beta (A-beta) para las placas amiloides; no se han desarrollado pruebas de laboratorio que diferencien realmente las categorías diagnósticas comunes de trastornos demenciales.

### TRATAMIENTO

Actualmente no se dispone de un tratamiento preventivo ni etiopatogénico que logre la prevención, curación o detención del proceso neurodegenerativo asociado a la enfermedad de Alzheimer (EA) y otras demencias primarias.

No obstante, disponemos de tratamientos sintomáticos con evidencia científica en mejoría temporal de la cognición, funcionalidad y alteraciones psicológicas y conductuales ocasionadas por dichos procesos, favoreciendo la independencia del paciente y su funcionalidad el mayor tiempo posible.

Los mismos comprenden dos grupos: los inhibidores de la acetilcolinesterasa o IACE (donepezilo, rivastigmina y galantamina) y la memantina.

Los IACE están basados en la hipótesis colinérgica para la EA, por lo que el déficit cognitivo se debe, en alto porcentaje, al déficit en la transmisión colinérgica. Dicho déficit colinérgico es compartido por la demencia vascular ocasionada por infartos subcorticales múltiples, la demencia asociada a enfermedad de Parkinson idiopática y la demencia por cuerpos de Lewy. La enzima acetilcolinesterasa (ACE), disponible en la hendidura sináptica, tiene como función la destrucción de la acetilcolina una vez que ha cumplido su destino. Al inhibir su función mediante fármacos anticolinesterásicos se consigue la ralentización de la degradación de la acetilcolina liberada por neuronas colinérgicas funcionalmente intactas y, con ello, mayor disponibilidad de dicho neurotransmisor en la hendidura sináptica, lo que facilita la transmisión colinérgica.<sup>4</sup>

---

<sup>4</sup> Junta de Andalucía. Recomendaciones para el uso racional del medicamento en el tratamiento farmacológico de las demencias. 2022.

Con respecto a los síntomas conductuales, los IACE han demostrado eficacia sobre todo en la agitación, apatía y psicosis.

<u>DONEPECILO</u>	<u>RIVASTIGMINA</u>	<u>GALANTAMINA</u>
Comprimidos.	Comprimidos y Parches Transdérmicos.	Comprimidos y Cápsulas liberación prolongada.
RAM: Náuseas, vómitos, diarrea, anorexia, pérdida de peso.	RAM: Náuseas, vómitos, diarrea, anorexia, pérdida de peso.	RAM: Náuseas, vómitos, diarrea, anorexia, pérdida de peso.
CI: Asma/ EPOC, bradicardia, enfermedad del seno, úlcera.	CI: Asma/ EPOC, bradicardia, enfermedad del seno, úlcera.	CI: Asma/ EPOC, bradicardia, enfermedad del seno, úlcera.
Dosis: 5 a 10 mg/día.	Dosis: 6 a 12 mg/día.	Dosis: 16 a 24 mg/día.

La memantina, es un modulador de receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) del glutamato, implicados en los procesos de aprendizaje y memoria (neurotransmisión glutamatérgica en hipocampo) y en la neurodegeneración, ya que una actividad glutamatérgica excesiva tiene efectos neurotóxicos. La dosis máxima del fármaco es de 20 mg al día.

Las guías internacionales, recomiendan en el primer estadio de EA (leve) el uso de IACE. En estadios moderados a severos se acepta la combinación de IACE y memantina. Si existe intolerancia o contraindicación a los IACE se indica memantina.

Con respecto al tratamiento de los síntomas neuropsiquiátricos o conductuales está avalado el uso de ISRS (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina) como citalopram, escitalopram, sertralina para la agitación y la depresión asociadas. También puede ser usados antipsicóticos atípicos como risperidona o quetiapina en caso de agitación psicomotriz o alucinaciones.<sup>5</sup>

Junto al tratamiento farmacológico se aconsejarán otras terapias no farmacológicas con evidencia clínica que han demostrado su relevancia en la mejoría sintomática a lo largo del proceso de la enfermedad. La estimulación y entrenamiento cognitivos, individual o grupal; la psicoeducación y formación de los cuidadores y la terapia ocupacional se encuentran entre las terapias más aplicadas.

### NUEVAS TERAPIAS

En los últimos años una nueva alternativa farmacológica ha surgido, la cual se basa en el abordaje de la patología amiloide, dado que se ha demostrado que las placas amiloides son una de las principales y más características lesiones microscópicas, que se identifican en el cerebro de pacientes con Alzheimer. Las mismas se forman a partir de agregados proteicos insolubles y extracelulares localizados en el parénquima cerebral y en la pared de los vasos sanguíneos, cuyo componente principal es el péptido A. Uno de los medicamentos que se ha desarrollado para evitar la progresión del Alzheimer es el uso del Aducanumab, el cual es efectivo en la detención del avance de la enfermedad dado que ataca la formación de placas amiloides.

El uso de los anticuerpos monoclonales ha sido prometedor, lo cual incluye incluyen Aducanumab, Lecanemab, Gantenerumab y Donanemab. Todos los anticuerpos monoclonales

<sup>5</sup>Cummings J., Ritter A y col. Advances in Management of Neuropsychiatric Syndromes in Neurodegenerative Diseases. Current Psychiatry Reports (2019) 21: 79.

anti-A $\beta$  tienen evidencia sólida de eliminación de amiloide. Sin embargo, se destaca el alto costo del medicamento en comparación a los beneficios obtenidos y posibles efectos secundarios, algunos no severos como confusión y cefalea y otros potencialmente mortales como edemas y hemorragias cerebrales.

### **NIVELES DE ATENCIÓN**

#### **PRIMER NIVEL**

El papel del médico de atención primaria es clave en el cribado de un probable deterioro cognitivo. Un 13% de las demencias tiene una causa potencialmente tratable, como es el caso de la demencia secundaria a hipotiroidismo o a déficit de vitamina B12. Asimismo, es fundamental el reconocimiento precoz de la EA, ya que la utilización de los inhibidores de la acetilcolinesterasa en el estadio leve-moderado de la enfermedad, aunque no modifican su evolución, sí producen una mejoría significativa en la conducta de los pacientes.

#### **SEGUNDO NIVEL**

##### **Indicaciones de Interconsulta a Neurología**

- Para confirmar o descartar el diagnóstico sindrómico de deterioro cognitivo en caso de duda.
- Realizar o confirmar el diagnóstico etiológico e indicar, en su caso, el tratamiento adecuado. Especial atención requieren los pacientes que inician la sintomatología antes de los 65 años, que presentan un deterioro rápidamente progresivo o que inician la clínica con un predominio de trastornos conductuales o de la personalidad.

### **CONTROL Y SEGUIMIENTO DEL TRATAMIENTO**

Con respecto al seguimiento y control dependerá mucho de cada caso y los contextos familiares y/o sociales del paciente, constituyendo un trabajo netamente artesanal.

Se debe ser lo más franco y sincero posible en las consultas, no generar falsas expectativas sobre la historia natural de la enfermedad. Ningún paciente es idéntico a otro y muchas veces brindaremos consejo y contención a los familiares y/o cuidadores antes que verdades soluciones.

El control y seguimiento debe ser inter y multidisciplinario. Al ser adultos mayores debemos indagar acerca del tratamiento y control de sus patologías de base, los ritmos de sueño, la hidratación y la alimentación. Buscar sintomatología compatible con Síndrome Confusional Agudo para su correcto diagnóstico y tratamiento. Se deben investigar también síntomas de frontalización, agresividad verbal y/o física para correcto tratamiento.

### **RIESGOS DE IATROGENIA**

Se debe recordar que los pacientes que padecen deterioro cognitivo son en su mayoría, adultos mayores por lo cual gran cantidad de ellos se encuentran polimedicados. Se define como polimedicación al uso diario de más de 5 fármacos, pero desde el punto de vista cualitativo también puede considerarse el uso de fármacos inadecuados o que no estén clínicamente indicados.

Es necesario durante la anamnesis indagar acerca de medicación habitual del paciente (clínicamente indicada o no), así como otros tratamientos utilizados para el deterioro cognitivo, a fin de consignarlos en la historia clínica. También recordar y enfatizar el rol del cuidador en la administración de la medicación.

Aquellos fármacos utilizados en el tratamiento de los síntomas conductuales o neuropsiquiátricos son los que han demostrado mayores reacciones adversas, por lo cual siempre se recuerda la premisa de la titulación: comenzar con dosis bajas y luego aumentar.