

Aspectos neurológicos

Dr. Nilton Custodio Capuñay

*Neurólogo, master de especialidad en neurociencias.
Past-presidente de la Sociedad Peruana de Neurología,
Director médico del Instituto Peruano de Neurociencias.*

Hablaremos sobre los aspectos neurológicos del diagnóstico de demencia en Perú. Seré muy enfático en cómo tratar de obtener diagnósticos en forma temprana de la manera más cercana posible a lo ideal. Nuestros maestros nos decían que no había diagnóstico de alzhéimer sin anatomía patológica, y yo del pregrado salí convencido de que eso era así, y hoy en día estoy convencido que los marcadores biológicos, a través de líquido cefalorraquídeo demostrando proteína amiloide o alteración de proteína tau es suficiente para realizar el diagnóstico. Las imágenes funcionales del cerebro como PET scan (siglas en inglés de tomografía cerebral por emisión de positrones) cerebral también nos permiten ello. Hoy en día no podemos hablar en Perú de ello, pues no tenemos tomografía por emisión de positrones, el cual es otro marcador que puede detectar amiloide o proteína tau. Así es que, mientras no tengamos eso, tenemos pruebas cognitivas breves (PCBs) que son muy sensibles para realizar un acercamiento al diagnóstico.

Primero tengo que definir, demencia no es locura. Demencia es compromiso de habilidades cognitivas que pueden ser quejas subjetivas de memoria, trastorno de memoria asociada a la edad, o un trastorno cognitivo asociado a edad. Pero cuando esto ya tiene compromiso de actividad de vida diaria (instrumentales y/o básicas), eso se denomina demencia (1). Ustedes me preguntarán donde están los síntomas conductuales. Nuestros pacientes no son llevados por síntomas cognitivos, nuestros pacientes son llevados por los hijos o los cónyuges cuando esta persona ha tenido un síntoma conductual, una agitación psíquica nocturna, una paranoia o una alucinación visual. Ese es el síntoma que recién les preocupa, pero cuando uno hace el análisis 5 años antes ya tuvo memoria episódica comprometida, repetía las conversaciones, no recordaba el almuerzo de la tarde de hoy. Pero eso no toma interés, porque no llama la atención. Cuando hay un síntoma conductual, 30% de los pacientes

ya tiene enfermedad de Alzheimer en estadios moderados o avanzados (2). De tal manera que sí es un síntoma importante pero no define demencia. Demencia es compromiso cognitivo con compromiso funcional (1). En la demencia más típica, el trastorno en la memoria de corto plazo es cierto, es el síntoma inicial de la enfermedad de Alzheimer. Es un síntoma cognitivo, y también podríamos tener un síntoma psicológico-conductual, pero sobre todo síntomas relacionados a la actividad de la vida diaria, es decir, compromiso funcional. Eso significa mala calidad de vida, trastorno funcional para el paciente, pero sobre todo para la familia (3). Para entender todo esto voy a convencerlos de que no todos los problemas cognitivos, son enfermedad de Alzheimer (1,2). Sí, la enfermedad de Alzheimer es el 60% de las causas de demencia, pero no lo son todas (2).

Depresión o apatía como síntoma inicial de demencia

Esto es clásico, los síntomas depresivos de una persona, en este caso un comerciante de frutas, los hijos lo mencionan, así como que empieza a ser "dejado". Él es un comerciante de frutas, le gustaba ir a jugar fulbito, deja de hacerlo, los fines de semana ya no va, luego ya no quiere ir al mercado donde habitualmente trabaja. Dos años después ya empieza a estar descuidado, con problemas de aseo personal. Empieza a tomar licor más de la cuenta. Se separa y se va a vivir ya con la familia original de Trujillo. Como es obvio muchos de nosotros pensaríamos que son síntomas depresivos, son trastornos de la conducta, le prescriben sertralina y luego quetiapina. Dos años previos, cuando lo vemos, tiene atracones de comida, hace gula, pero en realidad todo se lleva a la boca, pérdida de la empatía, desinhibición sexual, y hace un año ya tiene problemas de la fluencia y comprensión de órdenes. Como verán allí, ya no estamos pensando en un episodio depresivo, probablemente fue apatía, seguido de desinhibición; y esto es lo que vemos en la imagen por resonancia magnética (IRM)

cerebral, una marcada atrofia del lóbulo frontal. Esta es una demencia fronto-temporal, variante conductual (4).

Dificultad para la denominación como síntoma inicial de demencia

Otro caso raro, una dificultad progresiva para denominar palabras de un policía joven, 53 años, diestro, comandante de la PNP. Cuatro años antes comienza con problemas para denominar objetos comunes. Empieza a ser verborrico porque nunca puede decir la palabra exacta, te da las características de lo que está viendo. Sabe de qué color es, para que sirve, pero jamás puede decir el nombre correcto, de manera que empieza a estar irritable. También le diagnostican depresión e inician sertralina, y luego risperidona. Después ya como nadie le hace caso se pone poco comunicativo, tiene lenguaje vacío de contenido. Empieza a utilizar sólo algunos términos (“eso”, “esto”). Cuando nosotros le ponemos la imagen de una cebra para que denomine, dice sí es un animal con 4 patas, parece un caballo, un caballo con rayas, pero jamás me puede decir lo que ustedes dicen, cebra. Es un problema claro de la denominación. Cuando le ponemos la lámina de Boston que es un ejercicio de denominación, vean ustedes como puede mencionar ciertas palabras, pero no describe tal como debería hacerlo una persona que tiene una denominación muy clara. Esto es lo que se llama la demencia semántica que es un tipo de demencia fronto-temporal de la variante afasias progresivas primarias (5) y observen ustedes en la IRM cerebral, la atrofia del lóbulo temporal, particularmente del polo anterior. Estas imágenes fueron descritas como normales por los radiólogos en Lima.

Síntomas visuales complejos como síntoma inicial de demencia

Una secretaria, también joven de 53 años. Hace 6 años empieza a tener problemas para identificar las cosas que están delante de ella. Al coger una tasa la bota porque piensa que está más lejos y la toca y cae al piso. O cuando está caminando y quiere voltear se choca en las esquinas porque tiene problemas visuales complejos. Luego, cuando quiere leer, se salta los renglones de tal manera que va perdiendo el hábito por la lectura, la letra se “le salta de un lado a otro”. Un año antes, además tiene dificultad para reconocer las zonas habituales que normalmente ella acude (supermercado, centro comercial o el auto del esposo). En las primeras IRM cerebrales ya se observan cambios: cinco años antes, ya podemos observar una atrofia cortical a nivel occipital, mientras que cuatro años después, la atrofia es muy marcada. Es lo que conocemos como atrofia cortical posterior (6), una variante de enfermedad de Alzheimer.

Distribución de tipos de demencia por grupo de edad

Entonces, como habrán visto, todos estos pacientes tenían alrededor de 55 años de edad. Tenemos que conocer, de esta manera que existen demencias después de los 65 años y antes de los 65 años de edad. Importante porque las frecuencias (“tortas”) van a ser distintas. Después de los 65; el 62% tiene enfermedad de Alzheimer (EA), mientras que antes de los 65, ésta sólo alcanza el 31%. Demencia fronto-temporal (DFT) es poco frecuente después de los 65 (2%) y más frecuente antes de los 65 (17%). Demencia vascular (DV) siempre va a estar allí, alrededor del 15-20% (antes y después de los 65). Demencia asociada a la enfermedad de Lewy, tanto la enfermedad de Parkinson como la propia demencia con cuerpos de Lewy siempre va a estar presente, alrededor de 2 a 4% (2,7).

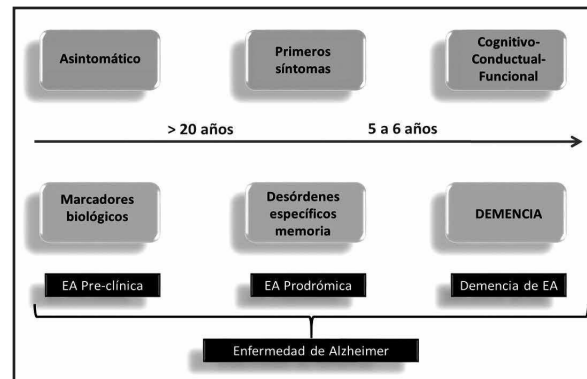
Entonces, es importante que sepamos cuál es la edad. Si yo tengo un paciente después de los 65 años de edad, tengo que apostar por enfermedad de Alzheimer, porque el 60% de ellos puede ser EA. Antes de los 65 años de edad debería pensar más en DFT y demencia vascular más que en EA, a no ser que tenga casos hereditarios.

Los síntomas y signos cognitivos y funcionales en demencia

Es importante fijar algunos términos, como qué es un trastorno de la memoria episódica. La memoria episódica para los que hacemos neurología cognitiva es el recuerdo de los hechos, fijar diversos estímulos (visuales, auditivos, verbales entre otros) que por alguna razón hemos pasado en los minutos, horas o años previos. En el mundo real, lo más frecuente que preguntamos en la consulta diaria es, ¿qué desayunó en la mañana de hoy?. La mayoría nos dice, café con leche y pan con queso, pero cuando uno indaga sobre el detalle se va a dar cuenta que realmente esa respuesta es una muletilla; porque si se le pregunta, cómo fue el servicio de hoy?, quien le sirvió el desayuno?, que tipo de bebida tomaste? y quien compró el pan?, o si fue un pan del día de ayer, entonces, allí uno se va a dar cuenta de que contesta lo que quiere, porque tiene un problema de memoria episódica. Conforme va avanzando la enfermedad, ya no solo tendrá problemas de memoria episódica temprana, sino también la de memoria remota. Es clásico escuchar a nuestros hijos que dicen, mi abuelito a cada rato me cuenta la misma historia, siempre repite lo mismo, y se puede expresar como conversaciones repetitivas, que son también el reflejo de los problemas de la memoria episódica. Posteriormente, otro problema que puede aparecer luego son los trastornos de la memoria semántica. A diferencia de la memoria episódica, la memoria

semántica es la memoria que tiene que ver con todos los conocimientos, con todo lo que hemos venido aprendiendo conforme hemos avanzado en edad. Lo podemos haber aprendido en el colegio, así cuando es la fecha de la Navidad, o cual es la capital de Lima, o qué idioma se habla en Italia. Luego, podrán aparecer los trastornos del lenguaje. El clásico problema en EA es la anomia. Es corriente que nuestros pacientes nos digan, mi papá ya no puede decirme que me pase mi... eso que me pongo en los pies, eso pues que me regalaste para navidad, eso que está allí. Cuando uno le dice cómo se llama, dime lo que es, se amarga, se para y él mismo se los pone, no puede decir en ningún momento: "zapatos". Entonces, tendremos personas que aparecen con problemas de memoria episódica, luego memoria semántica, y luego problemas en denominación. Eso se llama enfermedad de Alzheimer hasta demostrar lo contrario. También tendrán problemas para dibujar, problemas en la praxia constructiva. Cuando le ponemos un cubo, observen ustedes la dificultad que tienen para la percepción de profundidad. O en la prueba clásica del dibujo del reloj, miren y observen la gran dificultad que tiene un paciente con EA para dibujar un reloj que parece muy simple, pero recuerden que en el reloj uno tiene que recordar dónde van los 12 números (evaluación de lóbulo temporal) y allí ya tiene que planificar con su lóbulo frontal y luego, adrede yo le digo, que son 11 y 10 es decir, estamos evaluando los lóbulos parietales. De manera que la prueba del reloj es muy útil para detectar compromiso cognitivo en menos de 3 minutos. Entonces, yo les decía que cuando tenemos enfermedad de Alzheimer y lo que tenemos son pacientes con completos síndromes cognitivos-conductuales-funcionales que vienen a la consulta; pero cuando nosotros hacemos el análisis, 5 o 6 años antes, empezaron los problemas de memoria episódica. Veinte años atrás se comenzaron a depositar las placas seniles y ovillos neurofibrilares. Con el profesor Dubois del hospital de La Salpetiere aprendimos que existe enfermedad de Alzheimer sin demencia. Diez años atrás era una locura decir que tú tienes un paciente con Alzheimer sin demencia. Como ya sabemos la enfermedad de Alzheimer es un continuum. Tienes enfermedad de Alzheimer pre-clínica cuando solo tienes las marcas, es decir, placas seniles y ovillos neurofibrilares en tu cerebro, pero no tienes ningún síntoma. Pasan los años, ya tienes problemas de memoria episódica, eso se llama enfermedad de Alzheimer prodrómica. Pasan los años tienes ya síntomas cognitivos y conductuales más desórdenes funcionales eso es demencia de la enfermedad de Alzheimer (8) (figura 1). No tengo que olvidar un término que el profesor Ronald Petersen de la Clínica Mayo acuñó y caracterizó hace años en 1999 que es el deterioro cognitivo leve amnésico (9), que lo pongo porque todavía lo seguimos utilizando hoy, que va a quedar en desuso en los próximos años.

Figura 1: Evolución de enfermedad de Alzheimer desde el depósito de las placas seniles y ovillos neurofibrilares



Otros pacientes tendrán problemas en la atención y en la concentración, son los pacientes que tienen dificultad para tomar recados, mamá por favor le dices a mi hija que vaya al colegio y recoja tal cosa. Entonces ella dirá, llamó tu mamá y dice que vayas al colegio, para qué....., ya no se acuerda. No le tomó atención. Tenemos que repetirles las consignas. Hay que empujarlo para que inicie sus tareas, se distrae fácilmente con cualquier ruido, uno le cambia de tema y ya perdió la ilación de la conversación, y cuando le hacemos una prueba simple como el Trail Making Test en su versión A, tiene dificultades para correr el 1 el 2 el 3, el 4.

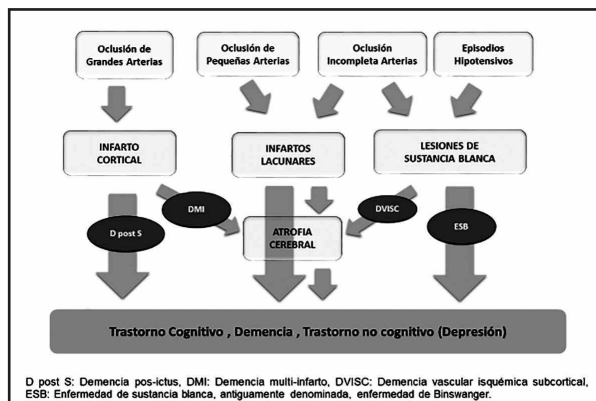
Y otros tendrán problemas en las funciones ejecutivas. Por ejemplo, dificultad para planificar. A ustedes les parece muy simple realizar la planificación de un viaje de vacaciones. ¿Qué tienen que hacer?, llamar a la agencia de viajes, separar los boletos de avión, pagar el hotel. Eso es un problema para un paciente que tiene problemas ejecutivos. O ir al cajero electrónico. Pongo primero la tarjeta, después que puse la tarjeta, a pesar de que me indica allí los pasos sucesivos, se me hace problemas para poner mi clave, por ejemplo, o me voy y dejo la plata o saco la plata y dejo la tarjeta o no llevo nada porque dejo el dinero y la tarjeta. Entonces, esos problemas son de planificación y toma de decisiones.

Hay también dificultad para retomar la conversación luego de que uno lo interrumpe. Hay comportamiento estereotipado, el uso de las clásicas muletillas para contestar todo con las mismas palabras; y luego se empieza con la pérdida de normas sociales. El hecho de no interrumpir una conversación, eso lo aprendimos de nuestros padres, espera que alguien hable, que te invite a conversar. Él habla de frente, interrumpe las conversaciones, sabe que hay que hacer cola, se corre de la cola y entra antes de la cola. Alguien le gusta, la enamora, se vuelve hipersexual, y luego tiene dificultad para resolver imprevistos. Si está acostumbrado a cocinar y le faltó el gas no sabe qué hacer (no puede tomar una decisión), y pobre capacidad de abstracción, cuando hacemos algunas pruebas, como el Wisconsin Card Sorting Test, en donde le ponemos un mazo de cartas y le pedimos, agrúpame

todas las que tengan cruces o círculos, o formas de estrellas o formas de triángulos. Ahora ponme las que tengan números de 4, y cuando uno le hace los cambios de orden nosotros notamos que ellos tienen grandes dificultades. O en la prueba de Stroop, miren, ¿ustedes podrían leer la palabra sin mencionar el color? Para ellos es muy difícil. Yo leo acá verde, pero para ellos es difícil. No leen, sino miran el color, y ellos dirán azul. Este es un problema disejecutivo. Entonces, si como síntomas iniciales, tienes un problema de atención y problemas ejecutivos, eso no es Alzheimer, eso será probablemente una demencia fronto-temporal o será un problema vascular.

Dado que DV, puede generar síndromes ejecutivos, que expresan una de las características de la demencia sub-cortical, voy a hablar de los factores que podrían originar demencia vascular (1, 10). Porque podemos tener oclusión de grandes arterias, de pequeñas arterias o sólo oclusión incompleta de esas arterias pequeñas o episodios hipotensivos, los cuales generarán infartos de pequeñas y grandes arterias, infartos lacunares o lesiones de sustancia blanca, de tal manera que voy a tener cuatro subtipos de DV. La demencia post stroke que es más fácil de sospechar, pues en un infarto de la arteria cerebral media, tienes hemiplejía izquierda, y si en el futuro perderás habilidades cognitivas y funcionales, ya tienes los criterios de demencia vascular. En otros casos tendrás demencia de multi-infarto, cuando tiene infartos pequeños y además tiene infartos grandes. Demencia vascular isquémica subcortical que solo tiene infartos lacunares. El antiguo término de enfermedad de Binswanger, que actualmente se llama enfermedad sustancia blanca, todo eso genera trastorno cognitivo vascular antiguamente llamado demencia vascular (figura 2). Y demencia vascular es un término que deberíamos enfatizar mucho porque es la única demencia que se puede prevenir (10). Observen ustedes, cuando uno tiene hipertensión, o diabetes, o dislipidemia o tabaquismo o sedentarismo vas a tener la gran oportunidad de tener arterioesclerosis o aterosclerosis y en el futuro infartar esas áreas dependientes. Entonces, se va a tener un cerebro en riesgo con un incremento en compromiso cognitivo y finalmente cuando afecta su funcionalidad, demencia vascular (1, 10).

Figura 2: Según la injuria vascular cerebral se originan diversos tipos de demencias



Desde que se tiene los factores de riesgo y se empieza a lesionar sus arterias, hasta antes de hacer demencia eso se llama trastorno cognitivo vascular. Entonces, demencia vascular es un término que sí se puede prevenir. ¿Cuándo? Cuando tengas 25, 40 años, o sea, antes que seas hipertenso, antes que seas diabético, antes de que seas fumador. Luego ya tendrás las arterias dañadas tendrás arterioesclerosis o aterosclerosis y dañarás tus arterias y finalmente tendrás infartos estratégicos, un infarto tan pequeño que te produce un tipo de demencia que se llama demencia talámica como esta, o una demencia post stroke o estas demencias vasculares isquémicas subcorticales o esta enfermedad de Binswanger. Todo esto se puede prevenir.

Pruebas cognitivas breves (PCBs) para discriminar envejecimiento de deterioro cognitivo y demencia

Y ¿se puede diagnosticar todo esto? La respuesta es sí. En Perú, tenemos todo esto. La prueba del dibujo del reloj-versión de Manos (PDR-M) (11), el Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE) (12), el test de alteración de memoria (T@M) (13), el test de monedas peruanas (14), el INECO frontal Screening (IFS) (15) y una suma de PDR-M más Mini Mental State Examination (MMSE) (16). Todas, excepto el test de monedas peruanas (14) que es del grupo de geriatras de San Martín y San Marcos, José Francisco Parodi y Teodoro Oscanoa, han validado el eurotest, es una prueba muy sensible, la gran diferencia es que ellos la hacen en consultorio mientras que nuestros estudios son de campo, es decir, nosotros vamos a buscar pacientes que no tienen ninguna queja sintomática. En cambio, cuando tú los haces en consultorio tú ya vas pensando que tienes un síntoma y ello altera la sensibilidad de la prueba cognitiva en el estudio.

Antes de describir en detalle las PCBs, yo les decía que tenemos problemas cognitivos que se pueden detectar por dichas pruebas, pero también tenemos compromiso de la funcionalidad y el test que se llama cuestionario de actividades funcionales Pfeffer (PFAQ por las siglas en inglés de Pfeffer Functional Activities Questionnaire), que lo conocen muy bien nuestros amigos, los geriatras, es muy útil y esto lo pueden completar los cuidadores/familiares en la cola, mientras están esperando la consulta. Es un test que lo único que pregunta es, por ejemplo, si maneja bien su propio dinero o maneja sus propios medicamentos o puede salir y dejarlo en casa seguro. Si el paciente tiene más de 7 puntos en este cuestionario de Pfeffer, tiene compromiso funcional. No está validado en Perú, pero Cecilia Albala y Quiroga en Chile (17) lo validaron y es muy sensible. Más de 7 puntos, dice que el paciente tiene compromiso funcional, no define Alzheimer, no define demencia vascular. Define compromiso en la funcionalidad. Pero si tienes una PCB como la prueba del reloj positiva más un Pfeffer, ya tienes el diagnóstico de demencia.

El test de alteración de memoria (T@M) es un test muchísimo más sensible, define quienes tienen cognición sana (CDR=0) de deterioro cognitivo leve amnésico (CDR=0.5) y de enfermedad de Alzheimer en estadios iniciales (CDR=1). La curva ROC del T@M es superior a la del MMSE y para su aplicación no les lleva mucho tiempo (13). Observen ustedes, 4 minutos 37 segundos para los normales, 5 minutos 14 segundos para deterioro cognitivo leve amnésico y 6 minutos para los que tienen enfermedad de Alzheimer leve. La prueba puntúa sobre 50 puntos; 37 para abajo, el paciente podría tener deterioro cognitivo leve amnésico; mientras que de 27 para abajo podría tener enfermedad de Alzheimer en estadios iniciales. El talón de Aquiles del T@M, es que define casos de Alzheimer, pero se nos escaparían casos, si alguien está pensando en demencia fronto-temporal o demencia vascular, porque no evalúa funciones ejecutivas ni funciones de atención y concentración (13).

Otra prueba que evaluamos en Lima es el Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE), que ha demostrado ser superior al MMSE para detectar demencia; 86 puntos (de 100 puntos posibles) por debajo define mejor los casos de demencia que el MMSE y comparando enfermedad de Alzheimer con demencia fronto-temporal hay un índice de VLOM que define mejor los casos de demencia fronto-temporal versus enfermedad de Alzheimer (12).

Este es el INECO frontal screening (IFS) que también se comparó con el Frontal Assessment Battery (FAB) del profesor Bruno Dubois de Salpetiere y tiene mejor sensibilidad para definir demencia y mejor aún, para definir demencia fronto-temporal. Es decir, si usted tiene un paciente que tiene sospecha de demencia fronto-temporal, yo le recomendaría que realice el IFS, define demencia y además define quién tiene demencia fronto-temporal versus enfermedad de Alzheimer (15).

El Test de Alteración de Memoria y todos las PCBs que estamos trabajando, estábamos realizándolo en gente que tiene por lo menos educación secundaria (11-15). Nuestro país, todavía tiene el 5% población iletrada, 14% solo con educación primaria y el 32% en zonas rurales sobre todo si son mujeres, tienen bajo nivel de educación. De tal manera que nosotros fuimos a Carabayllo a averiguar en gente que tenía menos de 4 años de educación regular y encontramos que el T@M fue superior al PDR-M y al MMSE para definir casos de deterioro cognitivo leve amnésico y casos de enfermedad de Alzheimer (18). Lo que no le va a gustar a Lorena Rami y a José Luis Molinuevo de la universidad de Barcelona, los creadores del T@M es que hay que variar los puntos de corte; y cada vez que hay que variar los puntos la prueba tambalea un poco, porque se afecta su sensibilidad y valores predictivos. Entonces, nosotros tuvimos que variar los puntos en los pobladores de menos de 4 años de educación.

Se acuerdan que yo les dije 37 y 27 como puntos de corte para definir deterioro cognitivo leve amnésico y EA en población con educación secundaria; en este grupo de Carabayllo, nosotros tuvimos que bajar a 35 y 26 respectivamente. Observamos un efecto de piso en dos ítems de la memoria semántica, es decir que el 100% de evaluados no pueden contestar. En el T@M un ítem dice: ¿cuántos días tiene un año que no sea bisiestro? Creo que el 60% de acá también se equivocarían. Los iletrados no pueden decir 365. El otro punto en que el 100% de iletrados se equivoca es: dónde va la aguja del reloj cuando son las 11 en punto. Y dentro de las otras preguntas que es: cuándo se celebra la navidad, cómo les llamamos a las personas que se dedican a arreglar autos, es muy fácil para ellos, lo pueden realizar (13, 18). Y si me preguntan en iletrados ¿qué hemos hecho?, nada. Pero nuestro trabajo del Doctorado de Neurociencias precisamente es buscar una prueba cognitiva breve para iletrados y parece ser que el Rowland Universal Dementia Assessment Scale (RUDAS) y el Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT)-parte visual podrían ayudarnos mucho. Pero yo les contaré más adelante cuáles son sus resultados.

El proceso de diagnóstico de deterioro cognitivo leve y demencia

Entonces, ya tenemos pruebas cognitivas breves que sugieran que tiene deterioro cognitivo leve o demencia y que otras que expresan compromiso funcional y ustedes podrían decir, esto es demencia. Qué tipo de demencia es?, antes de decir, esto es una enfermedad de Alzheimer, primero tengo que responder estas preguntas: 1) este "deterioro cognitivo", es demencia?, 2) esta demencia, no es demencia reversible?, 3) cuál es el estadio de esta demencia y 4) esta demencia, es una enfermedad de Alzheimer?. Este deterioro cognitivo ¿es demencia realmente? No se trata de una depresión, no será un problema reversible como un hipotiroidismo o un déficit de vitamina B-12 (19). Y en qué estadio está esta demencia, es importante para el enfoque terapéutico, y cómo ya les dije la enfermedad de Alzheimer representa 62% en los casos en los de más de 65 años, apueste por lo más frecuente. Luego, ya después de todos estos años de investigación creo que estamos preparados para proponer un intento de fluxograma para el diagnóstico de demencia (16). Proponemos realizar en la visita inicial al PFAQ que es esta prueba funcional, asociada al PDR-M y MMSE. Si las tres son anormales, yo creo que no hay ninguna posibilidad de no pensar en que esto es una demencia y lo citamos a la siguiente visita. En el otro extremo podríamos tener que todo sea normal y tú le podrás decir a la persona, no se preocupe usted tiene una memoria normal, o lo que usted tiene es un trastorno de memoria asociado a edad, o un trastorno cognitivo asociado a edad, y es parte de su envejecimiento normal (16, 19). Sin embargo, si usted se enfrenta a personas con niveles de alta instrucción como grado de magister o doctorado, obispos, embajadores, no

deberían confiarse. El MMSE va a fallar. Van a tener casos de enfermedad de Alzheimer en estadios moderados con MMSE de 30, es decir normal, debido probablemente a su alta reserva cognitiva. Pero si usted aplica una prueba más amplia como el ACE y el INECO Frontal Screening con seguridad no se les va a escapar el diagnóstico. En medio de los dos extremos, podrían tener los resultados de las PCBs con resultados límites, como que parece y no parece. Eso se llamaría deterioro cognitivo leve, y si es del tipo amnésico, el T@M va a ayudar mucho. Entonces, los de más de 65 años de edad, suficiente con tres pruebas que no les va a llevar más de 15 minutos ustedes ya podrían citarlo a la siguiente para evaluar sus pruebas de sangre, si no es un déficit de vitamina B-12, o no es un problema de tiroides, o en la noche anterior a la evaluación no tomó algún medicamento que interfiera con la evaluación. Hay que tener en cuenta que los pacientes que toman biperideno, pueden bajar 2 a 3 puntos en su rendimiento en MMSE, que mejoran cuando usted le quita el medicamento. Es decir, que hay algunos medicamentos que pueden disminuir su rendimiento en las PCBs y erróneamente el clínico puede asumir un caso de demencia sin serlo. También hay que descartar depresión y siempre utilicen un índice de Hachinski que les va a sugerir hacia trastorno cognitivo vascular. Cuando tenga todo confirmado, es decir, no está deprimido, no tiene déficit de vitamina B-12, no tiene un hipotiroidismo y tampoco tiene puntuación de más de 7 en el índice de Hachinski para problemas vasculares, usted apueste por enfermedad de Alzheimer. Aplique los criterios del DSM 5 y del National Institute of Aging-Alzheimer's Association (NIA-AA) y usted va a tener altas probabilidades de diagnosticar enfermedad de Alzheimer (16, 19).

El otro problema, como les decía, es el grupo de demencia en aquellos con de menos de 65 años de edad. Allí, ya no apostaría por casos de enfermedad de Alzheimer, porque Alzheimer baja al 31%, pues en este grupo etéreo, quienes son más frecuentes, son los casos de DFT y DV (7). Entonces, si yo aplico estas 3 PCBs, y encontramos que todos son anormales, entonces, es un caso claro de demencia y lo cito a la siguiente visita. Pero lo que nosotros recomendamos, es que todos vayan a una evaluación neuro-psicológica especializada. Con los individuos de menos de 65 años, habría que tener muchísimo cuidado, porque los casos de depresión o estados bipolares van a ser más frecuentes y ese es el error de diagnóstico que tenemos que evitar. Igual tienen que ver si no es un hipotiroidismo, un déficit de vitamina B-12, los medicamentos que producen bajo rendimiento cognitivo, hay que hacer evaluación neuropsicológica en todos, el índice de Hachinski, la evaluación psiquiátrica es una necesidad en los pacientes de menos de 65 años de edad. Aquí debemos aplicar otra escala distinta para funcionalidad como la Fronto-Temporal Demencia Rating Scale (1). Nosotros solo por investigación, realizamos punción lumbar y genética con la universidad de Pensilvania en todos los casos

de menos de 65, estamos buscando si hay alguna mutación en progranulina o proteínas asociadas a migrotúbulos; como en este grupo etéreo es más frecuente los casos de DFT, yo aplicaría criterios de Rascosky para demencia fronto-temporal (1, 19).

La importancia del informe neuropsicológico en deterioro cognitivo

El informe neuropsicológico es muy importante como habrán visto en las partes finales de mi exposición. Yo siempre digo que hay que hacer que el neuropsicólogo realice todas estas pruebas (la batería mínima en evaluación neuropsicológica, basada en las adaptaciones latinoamericanas del National Alzheimer's Coordinating Center-NACC), porque en Lima los neuropsicólogos nos envían informes basados en pruebas cognitivas breves. Hay muchos neuropsicólogos que informan basados en Minimental (MMSE), o basado en Montreal Cognitive Assessment (MoCA) o basado en el Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE), o basado en cualquier otra prueba cognitiva breve, ni siquiera adaptada y validada para Perú. Los neuropsicólogos no basan su diagnóstico en pruebas cognitivas breves. Los psicólogos realizan pruebas cognitivas largas, de por lo menos 4 horas, una sesión de una hora cada vez. Y cuando hay dudas, ellos pueden aportar en el diagnóstico de consenso. De hecho, en nuestro programa de investigación, ellos son los ciegos de las PCBs a investigar. Ellos dicen, este es el diagnóstico y lo confrontamos con las pruebas cognitivas breves que estamos validando. Vean la importancia entonces, que tiene la evaluación neuropsicológica (1, 7, 19).

Les dije que los problemas de memoria episódica son fundamentales para el diagnóstico de la demencia más frecuente (1, 19). Recordar, ¿cuáles son las etapas de la memoria episódica?, ellas involucran al registro, almacenamiento y recuperación (8, 13, 18). El registro no es otra cosa que el ingreso de cualquier estímulo visual o un estímulo auditivo o el hecho vivido que se va a registrar a nivel del hipocampo. Esta es una resonancia magnética de 7 teslas, donde sí podemos visualizar con precisión el almacenamiento de dicho registro en hipocampo, y más adelante, al minuto o a las 2 horas o a los 10 años... cuando se produce la recuperación de esa información a partir de dicho estímulo, eso se llama memoria episódica. Qué pasa con la gente que anda muy preocupada por muchas cosas, los que tienen problema de atención o ansiedad o depresión, nunca registran nada pueden estar frente a ustedes conversando, mirándolos, pero ellos están pensando en otra cosa. Más adelante, qué van a recuperar si no guardaron nada en su hipocampo. O sea, son un problema de falla en el input, o sea, en el ingreso del estímulo hacia el hipocampo. Y la gente dice, tengo problemas de memoria, creo que tengo Alzheimer. Generalmente es un déficit de atención no

diagnosticado en la niñez, o un déficit de atención secundario a ansiedad o secundario a depresión. Los casos de problemas en el almacenamiento, si son los casos donde tú te aseguras de que el paciente registra bien y más adelante, a pesar que registro bien, no logra recordar. Estos son los clásicos problemas del lóbulo temporal, es la enfermedad de Alzheimer (8). Y en otros casos las personas de edad tendrán problemas para la recuperación, son problemas del lóbulo frontal, es el envejecimiento normal. O sea, registró bien, depositó bien, pero le cuesta sacar el estímulo. Eso puede ser normal (1). Hay dos formas de encontrar esto, como demostrar a la gente que tiene problemas en el registro o problemas en almacenamiento y recuperación. Son unas pruebas que nosotros les llamamos pruebas de recuerdo simple espontáneo y con claves. Por ejemplo, en el Test de alteración de Memoria (13, 18) les decimos, repita usted las siguientes palabras: cereza, hacha, elefante, piano, verde, se le repite varias veces; y luego le voy a decir algunas claves para que usted se acuerde... dentro de ellas hay una fruta, ¿cuál era? El paciente me dice cereza. Tiene que acordarse porque dentro de las otras 4 no hay ninguna otra fruta. Entonces, con esas claves el paciente debe recordar. Si yo le digo al paciente después de 3 minutos o 5 minutos, se acuerda las 5 palabras que usted me dijo, no recuerda ninguna, y yo me digo... ¿no registró nada?, pero le empiezo a dar las claves, ¿se acuerda usted de la fruta pequeña? Aaah! Cereza. ¿Te acuerdas del animal grande?, ah! Elefante. Ese es un problema de atención (13, 18). O sea, no ha registrado adecuadamente. En otros casos además de esto ni siquiera recuerda con las claves, es un problema mayor, es decir un problema del recuerdo espontáneo y con claves, lo cual me sugiere un problema en el hipocampo (13, 18).

El lugar donde se juega la batalla es el hipocampo. Allí se registra, almacena y recupera la información..., es el CPU de nuestro cerebro, hay que tener en cuenta que la memoria es muy emocional, la amígdala nomas está en frente del hipocampo. Entonces, ¿por qué recordamos más lo que nos emociona? Ustedes recordarán mejor la graduación, porque estuvo toda su familia y eso es emoción, y es por eso que lo recuerda mejor que... cuando casi lo atropellan también podría recordar, porque es una emoción muy impresionante, de tal manera que por eso es que la memoria es tan emocional, la amígdala tiene que ver con eso, y también tiene una conexión hacia abajo con el lóbulo temporal inferior muy cercana a este hipocampo y es por eso que la información visual es muy importante. Además, el hipocampo también se conecta con el lóbulo frontal, básicamente con la corteza pre-frontal dorsal y anterior y es por eso que se conecta para conformar lo que se llama memoria de trabajo y las funciones ejecutivas (20). En ese sentido, yo les comentaba, que en los pacientes con problemas vasculares son pacientes que no van a tener problemas de memoria episódica. Ellos van a tener problemas dis-ejecutivos y problemas de memoria de

trabajo. Y por qué yo les cuento y ¿qué relación tienen con los problemas vasculares? Porque no hay ningún lugar a duda, que las biopsias por anatomía patológica de los pacientes hipertensos crónicos tienen lesión de sustancia blanca o microinfartos o multi-isquemias en el lóbulo frontal más que en el lóbulo occipital. Y ¿por qué es importante esto? Porque las conexiones pre-frontales sub-corticales van a ser interrumpidas por esta lesión de sustancia blanca, entonces, la información de la memoria de trabajo y de la función ejecutiva se va a ver alterada. Por lo tanto, por qué se caracteriza un paciente con demencia vascular (1, 10). Por trastornos dis-ejecutivos, y ¿por qué? Porque altera este circuito que es el circuito pre-frontal sub-cortical. Por lo tanto, la enfermedad de Alzheimer y la demencia vascular isquémica sub-cortical se pueden diferenciar clínicamente (10). Los síntomas son de inicio gradual en Alzheimer, y súbito o gradual en vascular isquémica sub-cortical (DVISC). La progresión es constante, insidiosa en EA y acá en DVISC es lenta o escalonada hacia abajo. Signos focales usualmente ausentes en el Alzheimer en cambio acá (DVISC) están presentes, la memoria no se compromete, o muy levemente en DVISC; mientras que las funciones ejecutivas se comprometen tempranamente y de manera muy severa en DVISC. Y en las neuro imágenes seguramente van a haber o infartos lacunares, o lesión de sustancia blanca en DVISC, mientras que en la enfermedad de Alzheimer van a observar básicamente atrofia del lóbulo temporal medial y cuando avance la enfermedad, la atrofia se van a extender hacia atrás, es decir, de distribución parieto-occipital (1, 10).

¿Por qué yo tengo que decir que este informe neuropsicológico me debe ayudar mucho? Y es un tema de constante discusión con mis amigos los neurólogos, pues asumen que el neuro-psicólogo debería enviar el informe que diga Alzheimer, o demencia vascular o fronto-temporal o demencia con cuerpos de Lewy. Yo le digo, no, el neuropsicólogo te debe decir cuál es el perfil cognitivo que tiene este paciente. Tu como clínico, como neurólogo, como geriatra o como psiquiatra tienes que interpretar el informe neuropsicológico. Entonces para ayudar en este embrollo, aquí les planteo algunas ayudas. Si el neuropsicólogo te informó que hay problemas en el compromiso de memoria episódica por que demostró fallas en la consolidación, tu puedes apostar por problemas relacionados a enfermedad de Alzheimer. Y tú, en el Test de Alteración de Memoria te vas a dar cuenta, porque el paciente con enfermedad de Alzheimer tú le dices, ¿se acuerda las 5 palabras que usted me dijo hace 5 minutos? Y se acuerda 1 o 2 por allí; entonces, tú dirás algo está pasando acá. A ver vamos a darle la clave. ¿Se acuerda que había un animal grande?, y el paciente te dice... ah! Un perro (siendo que la respuesta correcta era elefante). Entonces, este es un paciente con probable enfermedad de Alzheimer, porque no recuerda ni de manera espontánea, ni con claves (13, 18) . Mientras que el paciente con demencia

vascular sí mejora con las claves. O sea, espontáneamente no recuerda, pero mejora cuando tú le das las claves. Igual pasa con el deprimido o con el paciente con problemas de tipo bipolar (13, 18).

Finalmente, en el mundo real, no hay nada puro. Vamos a tener pacientes con deterioro cognitivo amnésico que posteriormente irán a enfermedad de Alzheimer. O tendrás pacientes con trastorno cognitivo vascular sin demencia y luego a demencia vascular y en medio los mixtos; probablemente los más frecuentes. Hoy en día no hablamos de trastorno cognitivo vascular sin demencia, o demencia vascular. A todo le llamamos trastorno cognitivo vascular. ¿Por qué? Porque ya les dije que la demencia vascular es la única demencia que se puede prevenir y podemos cambiar el destino de un paciente tan sólo con medidas no farmacológicas.

Referencias bibliográficas:

1. Custodio N, Montesinos R, Alarcon JO. Evolución histórica del concepto y criterios actuales para el diagnóstico de demencia. *Rev Neuropsiquiatr* 2018; 81 (4): 236-250.
2. Custodio N, García A, Montesinos R, Escobar J, & Bendezú L. Prevalencia de demencia en una población urbana de Lima-Perú: estudio puerta a puerta. *Anales de La Facultad de Medicina* 2008; 69(4): 233. <https://doi.org/10.15381/anales.v69i4.1110>
3. Custodio N, Lira D, Herrera-Perez D, Nuñez del Prado L, Parodi, Guevara-Silva, et al. Informal caregiver burden in middle-income countries: Results from memory centers in Lima-Peru. *Dement Neuropsychol* 2014; 8(4): 376-383.
4. Custodio N, Castro S, Lazo-Velásquez J, Lira D, Montesinos R. ¿"Viejitos verdes", o el inicio de la expresión clínica de un tipo de demencia escasamente reconocida? La degeneración lobar frontotemporal. *Interciencia* 2012; 3 (4): 10-20.
5. Custodio N, Castro-Suárez S, Herrera-Pérez E, Lira D, Nuñez del Prado L, Cortijo P, et al. Afasias progresivas primarias: las afasias de lenta evolución a demencia. *Rev Neuropsiquiatr* 2012; 75 (3): 93-100.
6. Custodio N, Lira D, Herrera-Pérez E, Montesinos R, Guevara-Silva E, Nuñez del Prado L, et al. Dos casos de atrofia cortical posterior, la demencia que inicia con síntomas visuales. *Rev Neuropsiquiatr* 2013; 76 (4): 273-280.
7. Custodio NS, Wheelock A, Thumala D and Slachevsky A. Dementia in Latin america: epidemiological evidence and implications for public policy. *Front Aging Neurosci* 2017;10.3389/fnagi.2017.00221.
8. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, DeKosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 2007; 6: 734-746.
9. Petersen R, Stevens J, Ganguli M, Tangalos E, Cummings J, DeKosky S. Practice parameter: early detection of dementia: Mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56: 1133-1142.
10. Custodio N, Montesinos R, Alva-Díaz C, Mejía-Rojas K, Becerra-Becerra Y, Lira D. Nuevos términos clínicos, prevención y tratamiento del trastorno cognitivo vascular: revisión de la literatura basada en la evidencia. *Rev Neuropsiquiatr* 2016; 79(3): 152-165.
11. Custodio N, García A, Montesinos R, Lira D. and Bendezú L. Validación de la prueba de dibujo del reloj-versión de Manos como prueba de cribado para detectar demencia en una población adulta mayor de Lima, Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* 2011; 28(1): 29-34.
12. Custodio N, Lira D, Montesinos R, Gleichgerrcht E and Manes, F. Utilidad del Addenbrookes's Cognitive Examination versión en español en pacientes peruanos con enfermedad de Alzheimer y demencia frontotemporal. *Vertex Rev Arg de Psiquiat* 2012; XXIII: 165-172.
13. Custodio N, Lira D, Herrera-Perez E, Nuñez del Prado L, Parodi J, Guevara-Silva E, et al. The Memory Alteration Test discriminates between Cognitively Healthy Status, Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *Dementia Geriatric and Cognitive Disorder Extra* 2014; 4: 314-321.
14. Oscanoa TJ, Cieza E, Parodi JF and Paredes N. Evaluación de la prueba de la moneda peruana en el tamizaje de trastorno cognitivo en adultos mayores. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* 2016; 33(1): 67-73.
15. Custodio N, Herrera-Perez E, Lira D, Roca M, Manes F, Báez S et al. Evaluation of the INECO Frontal Screening and the Frontal Assessment Battery in Peruvian patients with Alzheimer's disease and behavioral variant Frontotemporal dementia. *eNeurological Sci* 2016; 5: 25-29.
16. Custodio N, Alva-Díaz C, Becerra-Becerra Y, Montesinos R, Lira D, Herrera-Pérez, et al. Rendimiento en pruebas cognitivas breves de adultos mayores con demencia en estadios avanzados, residentes de una comunidad urbana de Lima, Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* 2016; 33(4): 662-669.
17. Quiroga P, Albala C, Klaasen G. Validación de un test de tamizaje para el diagnóstico de demencia asociada a edad, Chile. *Rev Med Chile* 2004; 132: 467-478.
18. Custodio N, Lira D, Herrera-Perez E, Montesinos R, Castro-Suarez S, Cuenca-Alfaro J and Valeriano-Lorenzo L. Memory alteration test to detect amnesic mild cognitive impairment and early Alzheimer's dementia in population with low educational level. *Front Aging Neurosci* 2017; 9: 278. doi:10.3389/fnagi.2017.00278.
19. Parra Rodriguez M, Baez S, Allegri R, Nitrini R, Lopera F, Slachevsky A, et al. Dementia in Latin America: Assessing the present and envisioning the future. *Neurology* 2018; 90:1-10. doi:10.1212/WNL.0000000000004897.
20. McEwen BS, Nasca C, Gray JD. Stress effects on neural structure: hippocampus, amygdala and prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology* 2016; 41(1): 3-23.