

## **Perfil clínico neuropsicológico del deterioro cognitivo subtipo posible Alzheimer**

Clinical and Neuropsychological Profile of Possible Alzheimer subtype  
neurocognitive disorder

Dra. Carmen María Ocaña Montoya<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-0398-0708>

Dr. Arquímedes Montoya Pedrón<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0001-9415-4585>

Dr. Guillermo Antonio Bolaño Díaz<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0001-9807-6254>

<sup>1</sup>Hospital Infantil Sur Dr. Antonio María Béguez César, Universidad de Ciencias  
Médicas. Santiago de Cuba, Cuba.

<sup>2</sup>Hospital General Docente Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso, Universidad de Ciencias  
Médicas. Santiago de Cuba, Cuba.

\*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: [arquimedesm@infomed.sld.cu](mailto:arquimedesm@infomed.sld.cu)

### **RESUMEN**

**Introducción:** La enfermedad de Alzheimer se presenta con diferentes fenotipos neuropsicológicos y se considera que el deterioro de la memoria es su afectación más sobresaliente; no obstante, estudios recientes sugieren que los trastornos en las funciones ejecutivas pueden constituir marcadores muy tempranos de la enfermedad.

**Objetivos:** Caracterizar los perfiles clínicos y neuropsicológicos que constituyen marcadores fenotípicos de los trastornos neurocognitivos subtipo posible Alzheimer.

**Métodos:** Se realizó un estudio descriptivo y transversal de 39 enfermos con edades comprendidas entre 57-85 años, clasificados según los criterios del DSM-5, con deterioro cognitivo leve y mayor, catalogados desde el punto de vista etiológico en el subtipo posible Alzheimer. Se evaluaron múltiples dominios cognitivos (atención compleja, memoria y aprendizaje, funciones ejecutivas, lenguaje, funciones motoras y perceptuales)

y se hizo una evaluación detallada de las funciones ejecutivas mediante un grupo de test neuropsicológicos específicos.

**Resultados:** El análisis estadístico demostró que entre los dos grupos de estudio con deterioro cognitivo existen diferencias significativas en cuanto al nivel de funcionamiento cognitivo en todos los dominios explorados, excepto en la percepción y funciones motoras. Así mismo, los resultados demostraron que el nivel de rendimiento para cada función evaluada dentro del dominio de las funciones ejecutivas es significativamente diferente entre ambos grupos con deterioro cognitivo, excepto para la orientación espacial.

**Conclusiones:** El perfil neuropsicológico del deterioro cognitivo subtipo posible Alzheimer se caracterizó por una afectación en múltiples dominios, con predominio de la disfunción ejecutiva focalizada en las áreas de la flexibilidad mental e inhibición de automatismos.

**Palabras clave:** deterioro cognitivo leve; deterioro cognitivo mayor; demencia; Alzheimer.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Alzheimer disease is presented with different neuropsychological phenotypes and it is considered that the memory disorder is its most important one; however, recent studies suggest that the dysfunctions in the executive functions can constitute very early markers of the disease.

**Objectives:** To characterize the clinical and neuropsychological profiles that constitutes phenotypical markers of the neurocognitive disorders possible Alzheimer subtype.

**Methods:** A descriptive and cross-sectional study of 39 sick persons with ages between 57-85 years, classified according to the DSM-5 criteria, with cognitive mild and major disorder, classified from the etiological point of view in the possible Alzheimer subtype was carried out. Multiple cognitive domains were evaluated (complex attention, memory and learning, executive functions, language, motor and perceptual functions) and a detailed evaluation of the executive functions was made by means of a group of specific neuropsychological tests.

**Results:** The statistical analysis demonstrated that comparing the two study groups with cognitive disorder, significant differences exist as for the level of cognitive performance in all the explored domains, except in the perception and motor functions. Likewise, the results demonstrated that the yielding level for each function evaluated within the domain of the executive functions is significantly different between both groups with cognitive disorder, except for the space orientation.

**Conclusions:** The neuropsychological profile of the cognitive disorder Alzheimer possible subtype was characterized by a disorder in multiple domains, with predominance of the focused executive dysfunction in the areas of the mental flexibility and inhibition of automatisms.

**Key words:** mild cognitive disorder; major cognitive disorder; dementia; Alzheimer.

Recibido: 07/06/2019

Aprobado: 24/08/2019

## Introducción

El envejecimiento poblacional asociado a la presencia de múltiples factores de riesgo para las enfermedades neurodegenerativas y vasculares, ha condicionado que el número de personas con trastornos neurocognitivos o síndromes demenciales se haya incrementado progresivamente en los últimos años, de manera que constituye uno de los principales problemas de salud a nivel nacional e internacional.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) informó en el 2015 alrededor 47 millones de personas afectadas en todo el orbe por las diferentes formas de demencia. Las predicciones estiman que el número de enfermos se elevará a 75 millones en el 2030 y continuará con una tendencia creciente que alcanzará los 132 millones en el 2050. Revisiones recientes estiman que 9,9 millones de personas desarrollarán el síndrome demencial cada año y que 60 % de las personas con

demencia viven actualmente en países subdesarrollados o de ingresos medio o bajo.<sup>(1)</sup>

Según estimaciones de la Asociación Internacional de Alzheimer, de los 36 millones de afectados por este tipo de demencia, 28 millones aún no han sido diagnosticadas y no tienen acceso al tratamiento, cuidados e información. Se considera que esta enfermedad continuará afectando a la población alrededor del mundo y los países subdesarrollados recibirán un mayor impacto.<sup>(2,3)</sup>

La prevalencia del síndrome demencial en Cuba se estima en 10,2 por cada 100 personas de 65 años y más, y la enfermedad de Alzheimer constituye la causa más frecuente. De acuerdo con las tasas registradas, aproximadamente 160 000 personas padecen esta enfermedad y esta cifra se incrementará en 2,3 veces para el 2040, es decir a 300 000 personas con demencia, lo que equivale 2,7 % de la población cubana si no se logra alcanzar una cura efectiva (Llibre Rodríguez J. Conferencia de actualización sobre la enfermedad de Alzheimer. Sociedad de Neurociencias de Cuba, La Habana, 2017).

La enfermedad de Alzheimer es la forma más común de trastorno neurocognitivo, la cual se produce por el depósito de proteínas anómalas (p-tau y  $\beta$  amiloide 42) en la corteza cerebral; asimismo, se pueden identificar marcadores genéticos como la presenilina 1 (cromosoma 19) y 2 (cromosoma 1), así como la apolipoproteína E (cromosoma 14). El deterioro de la memoria es la afectación más frecuente y se presenta con diferentes fenotipos neuropsicológicos. Esta heterogeneidad también caracteriza las etapas preclínicas de la enfermedad de Alzheimer, por ejemplo, se han identificado diferentes fenotipos de deterioro cognitivo leve y cada uno ha sido asociado con un riesgo diferente para la enfermedad de Alzheimer.<sup>(4,5)</sup>

Los diferentes patrones clínicos en que se presentan los trastornos cognitivos permiten agrupar a la población afectada o en riesgo en 3 grandes grupos: el envejecimiento normal, el deterioro cognitivo leve (DCL) y el deterioro cognitivo mayor (DCM). Las formas más comunes de DCM son de tipo Alzheimer (EA) que comprenden entre 50-75 %; las de tipo vascular, entre 20-30 %; por cuerpos de Lewy, 5 % y las de tipo frontotemporal, entre 5-10 %.<sup>(6,7)</sup>

El estudio de individuos con deterioro cognitivo leve ha demostrado que aquellos que tienen deterioro de memoria como una asociación prominente en su perfil cognitivo tienen más probabilidad de desarrollar enfermedad de Alzheimer en el futuro.<sup>(4)</sup>

El diagnóstico resulta complejo, pues existen muchos síntomas clínicos comunes a todas las formas clínicas o al menos se manifiestan de una forma muy similar, que particularmente en las etapas tempranas no son útiles para la clasificación diagnóstica y causal.<sup>(8)</sup>

Como criterio diagnóstico estandarizado internacionalmente se utiliza el DSM-5, a partir del desempeño en los test neuropsicológicos y las habilidades psicosociales.<sup>(9)</sup> Es importante señalar que la versión actualizada del DSM-5 del 2015 sustituye el término síndromes demenciales por trastornos neurocognitivos, e incluye la clasificación del deterioro cognitivo leve en subtipos causales, como el Alzheimer probable o posible, basado en el hallazgo o no de marcadores genéticos.<sup>(10)</sup>

Por otra parte, el diagnóstico precoz o, incluso, preclínico o predictivo, es importante para lograr la prevención o, al menos, enlentecimiento de la progresión del deterioro cognitivo.<sup>(6)</sup>

Resulta de interés que solo un número reducido de investigaciones estudian la predicción de la evolución de la forma leve del deterioro cognitivo a la enfermedad de Alzheimer,<sup>(6,11,12,13)</sup> por lo que no se ha llegado a un acuerdo en cuanto a los criterios que indiquen el progreso evolutivo de la enfermedad.

En la bibliografía revisada, resulta evidente que no existe consenso en un algoritmo diagnóstico internacionalmente aceptado que permita identificar tempranamente, en sus formas clínicas más leves a los trastornos neurocognitivos de posible tipo Alzheimer, etapa en la cual serían altamente efectivos los tratamientos de rehabilitación cognitiva, así como las terapias con fármacos específicos. Por estas razones los autores se propusieron caracterizar los perfiles clínicos y neuropsicológicos que constituyen marcadores fenotípicos de los trastornos neurocognitivos del subtipo posible Alzheimer.

## Métodos

Se realizó un estudio descriptivo y transversal de 39 enfermos en rango de edades entre 57-85 años, clasificados según los criterios del DSM-5 de acuerdo con su rendimiento cognitivo en dos grupos: el primero con deterioro cognitivo leve y el segundo con deterioro cognitivo mayor, ambos clasificados desde el punto de vista causal como subtipo posible Alzheimer.

Se evaluaron múltiples dominios cognitivos (atención compleja, memoria y aprendizaje, funciones ejecutivas, lenguaje, funciones motoras y perceptuales) y se hizo una evaluación detallada de funciones ejecutivas, mediante test neuropsicológicos específicos: test de *Stroop*, *Trail Making* parte B, test del reloj, test de fluidez verbal FAS y de categorías de animales, test de dígitos en orden inverso, test de *Wisconsin*, test de repetición de dígitos en la forma directa y el test de aprendizaje de lista de 10 palabras.

Las habilidades perceptuales motoras, praxis y gnosia se evaluaron mediante el examen clínico neurológico. En todos los pacientes la evaluación neuropsicológica se realizó de forma integrada con el examen clínico neurológico, que incluyó, además, la entrevista a familiares o cuidadores y la respuesta del enfermo ante situaciones problemáticas.

Para definir el diagnóstico etiológico se realizó la evaluación clínica neurológica y neuropsiquiátrica. Se registraron estudios de neuroimágenes (resonancia magnética nuclear y tomografía axial computarizada de cráneo), así como electroencefalograma cuantitativo. Se excluyeron los enfermos con lesiones vasculares, con patrones eléctricos cerebrales compatibles con disfunciones corticales focales y/o signos clínicos de lesiones neurológicas focales o de trastornos neuropsiquiátricos.

La significación estadística de los resultados se evaluó mediante la aplicación de la prueba de homogeneidad de  $\chi^2$  al cuadrado con 5 % de significación.

## Resultados

Al analizar las características sociodemográficas de la muestra estudiada (tabla 1) se observó que no existen diferencias significativas en cuanto al valor medio e intervalos de confianza (IC) de la edad entre los dos grupos de estudio, lo que confirma que ambos son equivalentes. Con referencia al sexo, en el grupo con deterioro cognitivo leve hubo una ligera primacía de las féminas (53,3 %); mientras que en el grupo con deterioro cognitivo mayor se evidenció un predominio muy significativo de estas últimas (70,8 %).

**Tabla 1.** Características sociodemográficas de la muestra de estudio

Nivel cognitivo	No. de observaciones	Rango de edad				Sexo			
		Valor medio	Desviación estándar	IC 95 %		Masculino		Femenino	
				Límite inferior	Límite superior	No.	%	No.	%
DC L	15	67,7	8,2	62,0	73,4	7	46,6	8	53,3
DCM	24	69,6	7,6	64,9	74,2	7	29,1	17	70,8
Efecto edad: $p > 0,05$				Efecto sexo $p = 0,017$					

Como se muestra en la tabla 2, en el grupo con deterioro cognitivo leve se obtuvo un perfil neuropsicológico con predominio de trastornos disejecutivos (con disminución en 93,3 %). El segundo dominio más afectado fue el de atención compleja y el tercero, el lenguaje (26,6 %). Resulta de interés la elevada normalidad en el dominio de memoria y aprendizaje, así como también de las funciones perceptuales y motoras (93,3 %, respectivamente).

Los resultados demuestran que la característica principal del perfil neuropsicológico del deterioro cognitivo leve, del subtipo posible Alzheimer, es la afectación de las funciones ejecutivas.

En el grupo con deterioro cognitivo mayor prevaleció el nivel de funcionamiento deficitario en todos los dominios explorados, excepto en el de percepción y funciones motoras, donde sobresalió el funcionamiento normal en 58,3 % de los afectados y el disminuido en 33,3 %. Obsérvese que el nivel de funcionamiento deficitario en las funciones ejecutivas resultó ser el de mayor frecuencia en este grupo de enfermos. Por tanto, el perfil neuropsicológico del nivel de deterioro cognitivo mayor se

caracterizó por un funcionamiento deficitario en todos los dominios, más acentuado en las funciones ejecutivas, excepto en las funciones perceptuales y motoras, donde el nivel de funcionamiento prevalente osciló entre normal y disminuido.

**Tabla 2.** Perfil neuropsicológico de los enfermos con deterioro cognitivo.

	Nivel funcional	Atención compleja		Funciones ejecutivas		Aprendizaje memoria		Lenguaje		Percepción funciones motoras	
		No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
DCL	Normal	9	60,0	1	6,6	14	93,3	11	73,3	14	93,3
	Disminuido	6	40,0	14	93,3	1	6,6	4	26,6	1	6,6
	Total	15	100,0	15	100,0	15	100,0	15	100,0	15	100,0
DCM	Normal	1	4,1					3	12,5	14	58,3
	Disminuido	7	29,1	1	4,1	11	45,8	8	33,3	8	33,3
	Déficit	16	66,6	23	95,8	13	54,1	13	54,1	2	8,3
	Total	24	100,0	24	100,0	24	100,0	24	100,0	24	100,0
		p=0,000		p=0,000		p=0,000		p=0,000		p=0,067	

El análisis estadístico demostró (tabla 3) que el nivel de rendimiento para cada función cognitiva dentro del dominio de las funciones ejecutivas tuvo una diferencia significativa entre los grupos con deterioro cognitivo leve y mayor, excepto para la orientación espacial, donde los niveles de funcionamiento fueron principalmente normales en ambos grupos de estudio.

Obsérvese, además, que en los pacientes con deterioro cognitivo leve primaron las respuestas normales en las funciones ejecutivas de orientación espacial, planificación y fluidez verbal; pero anormales para la memoria de trabajo (53,3 %). Por otra parte, fue significativo que en las funciones de flexibilidad mental e inhibición de automatismos también sobresalieran estas últimas.

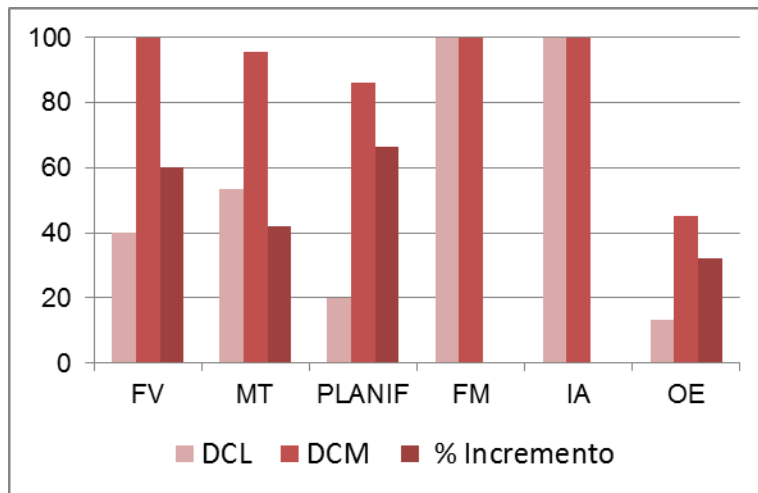
En el grupo con deterioro cognitivo mayor, el porcentaje de afectación fue muy significativo con respuestas anormales superiores a 80,0 % en todas las funciones ejecutivas evaluadas, excepto en la orientación espacial, con 45,4 %; asimismo, el principal nivel de disfunción ejecutiva se obtuvo para las funciones de flexibilidad mental e inhibición de automatismos con 100,0 % de respuestas anormales para ambas funciones, con patrón de disfunción similar en el grupo con DCL. En este grupo el nivel de disfunción se restringe a la disminución de estas funciones; mientras que en el grupo con DCM predomina la disfunción a nivel de déficit.



**Tabla 3.** Evaluación neuropsicológica de las funciones ejecutivas en pacientes con deterioro cognitivo

Nivel cognitivo	Nivel funcional	Funciones ejecutivas											
		Fluidez verbal		Memoria de trabajo		Planificación		Flexibilidad mental		Inhibición de automatismos		Orientación espacial	
		No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
DCL	Normal	9	60,0	7	46,6	12	80,0					13	86,6
	Disminuido	6	40,0	8	53,3	3	20,0	15	100,0	15	100,0	2	13,3
	Total	15	100,0	15	100,0	15	100,0	15	100,0	15	100,0	15	100,0
DCM	Normal			1	4,5	3	13,6					12	54,5
	Disminuido	10	45,4	10	45,4	12	54,5	1	4,5	1	4,5	9	40,9
	Déficit	12	54,5	11	50,0	7	31,8	21	95,4	21	95,4	1	4,5
	Subtotal anormal	22	100,0	21	95,4	19	86,3	22	100,0	22	100,0	10	45,4
Total		22	100,0	22	100,0	22	100,0	22	100,0	22	100,0	22	100,0
		p=0,000		p=0,001		p=0,000		p=0,000		p=0,000		p=0,115	

Al comparar el número de respuestas anormales de las funciones ejecutivas entre los niveles de DCL y de DCM (Fig.) se observó un patrón de incremento muy significativo para los dominios fluidez verbal (60,0 %), memoria de trabajo (42,1 %), planificación (66,3 %) y orientación espacial (32,1 %).



**Fig.** Comparación de las respuestas anormales en la exploración de las funciones ejecutivas Fluidez verbal (FV); memoria de trabajo (MT); planificación (PLANIF); inhibición de automatismos (IA); orientación espacial (OE)

En las funciones ejecutivas de flexibilidad mental e inhibición de automatismos no hubo incremento de respuestas anormales entre ambos niveles, pues se presentó el mismo nivel de anormalidad en los grupos con DCL y DCM (100 % de respuestas anormales). La diferencia entre ambos grupos se manifestó en la gravedad del nivel de funcionamiento, lo cual se restringió a disminución de las funciones en el grupo con DCL; mientras que en el grupo con DCM se registraron respuestas anormales con signos de disfunción en los niveles de disminución o déficit, con predominio significativo del déficit en las funciones de flexibilidad mental e inhibición de automatismos (95,4 %).

## **Discusión**

En la presente investigación, las características sociodemográficas de la muestra permiten controlar el efecto de la variable edad en el nivel de funcionamiento cognitivo, al obtenerse rangos de edades con valores medios e intervalos de confianza similares entre los 2 grupos de estudio. Por tanto, las diferencias encontradas en los niveles de funcionamiento cognitivo entre los grupos no se atribuyen al efecto de la edad.

Por otra parte, en cuanto al efecto del sexo como un factor de riesgo predisponente para el desarrollo de los trastornos neurocognitivos varios autores señalan el predominio del sexo femenino.<sup>(4)</sup> Estos resultados concuerdan con los del presente estudio, donde se encontró un ligero predominio del sexo femenino en el grupo con DCL y un predominio muy significativo de este mismo sexo en el grupo con DCM; no obstante, debe considerarse que el diseño de esta investigación no está orientado a la caracterización epidemiológica de pacientes con estos trastornos, por lo que estos hallazgos no deben ser considerados como representativos de la población general de la cual proviene la muestra de estudio.

La evaluación clínico-neuropsicológica realizada en esta casuística ha estado focalizada en la cuantificación del dominio de las funciones ejecutivas y el diseño neuropsicológico aplicado ha sido fundamentado en las consistentes evidencias de

que los trastornos dentro de este dominio resultan particularmente sensibles para el diagnóstico del DCL.<sup>(4)</sup>

Por su parte, la exploración de los trastornos en el dominio de la memoria y del aprendizaje, así como del lenguaje han sido ampliamente estudiadas en el diagnóstico de los trastornos neurocognitivos.<sup>(4)</sup> Sin embargo, se ha demostrado que la afectación en estos dominios suele resultar tardía y aunque en muchas ocasiones constituyen el motivo de consulta inicial de estos enfermos, en realidad la exploración neuropsicológica detallada puede detectar trastornos de manera precoz, principalmente en la esfera de las funciones ejecutivas.<sup>(4)</sup>

Los resultados del presente estudio en cuanto a la evaluación de las funciones ejecutivas demostraron que en el grupo clasificado en el nivel de DCL prevalecieron las respuestas anormales en las funciones de flexibilidad mental, inhibición de automatismos y, en menor grado, fluidez verbal; mientras que en el grupo con DCM el porcentaje de afectación fue superior en todas las funciones y persistió un mayor nivel de disfunción para la flexibilidad mental y la inhibición de automatismos. Estos hallazgos se corresponden con la mayoría de los estudios que describen trastornos en el dominio de las funciones ejecutivas en ambos niveles del deterioro neurocognitivo.<sup>(4)</sup>

El protocolo de evaluación del dominio cognitivo de las funciones ejecutivas permitió obtener dos subgrupos de funciones ejecutivas: el primero, constituido por la memoria de trabajo, orientación espacial y la planificación, con respuestas predominantemente normales en el nivel de deterioro cognitivo leve y una marcada progresión de la disfunción en el grupo de deterioro cognitivo mayor (posibles factores de progresión); el segundo, por la flexibilidad mental y la inhibición de automatismos marcadamente afectadas en ambos niveles y con un escaso índice de progresión entre ambos niveles (posibles factores de predicción). Estos resultados, permiten plantear la hipótesis de que existe al menos un subtipo clínico dentro del dominio de las funciones ejecutivas con afectación selectiva de las funciones de flexibilidad mental e inhibición de automatismos, el cual podría tener una mayor probabilidad de evolucionar desde la forma leve del deterioro cognitivo hacia la mayor, a partir de considerar la similitud entre el patrón neuropsicológico entre los

grupos con deterioro cognitivo en ambos niveles. Esta hipótesis requiere obligatoriamente de la fase longitudinal de este estudio para ser confirmada o rechazada.

La determinación de subtipos clínicos del DCL se estableció en la bibliografía médica internacional y por muchos años ha mantenido su aceptación la clasificación propuesta por Rae-Grant *et al*<sup>(4)</sup> y Petersen *et al*,<sup>(5)</sup> quienes distinguen 4 tipos de DCL: el amnésico (afectación exclusiva de la memoria), el amnésico multidominio (alteración de otras funciones, además de la memoria, por ejemplo, el lenguaje, las funciones ejecutivas, la función práxica y la función gnósica, entre otras), el no amnésico (afectación exclusivamente de una función que no sea la memoria) y el no amnésico multidominio (alteración de más de una función que no sea la memoria); sin embargo, pese a las clasificaciones los límites clínicos entre los diferentes dominios y niveles de deterioro cognitivo no están completamente definidos.

Resulta oportuno destacar que los subtipos clínicos descritos se refieren a la preponderancia de un dominio cognitivo afectado (subtipos interdominios cognitivos); mientras que los resultados del presente estudio sugieren la presencia de un subtipo clínico interno dentro del dominio de las funciones ejecutivas (subtipo intradominio). Los resultados demostraron que el protocolo de evaluación selectivo de las funciones ejecutivas aplicado en este estudio, permite diferenciar con precisión entre los grupos con deterioro cognitivo leve y mayor.

La identificación de biomarcadores con valor predictivo desde la fase del DCL para el desarrollo de la demencia de tipo Alzheimer, ha sido uno de los aspectos más investigados en los últimos años; no obstante, la exploración de patrones clínicos y neuropsicológicos con valor predictivo ha sido poco explorada. Al respecto, se ha publicado recientemente un estudio de revisión y actualización que considera que los subtipos clínicos del DCL pueden predecir con una sensibilidad aceptable la conversión del DCL a enfermedad de Alzheimer con DCM, donde se señala que las formas clínicas de DCL amnésica y la forma con afectación de múltiples dominios, son las que evolucionan con mayor probabilidad a la forma de DCM.<sup>(4)</sup> Estos autores han propuesto un perfil clínico de predicción de la demencia de tipo Alzheimer desde

la fase de DCL, al clasificarla en DCL estable y DCL progresivo, a la vez que definen a esta última como la forma que con mayor probabilidad progresa al DCM.<sup>(4)</sup>

Igualmente, debe considerarse que la evaluación neuropsicológica en las etapas tempranas del deterioro cognitivo tiene algunas limitaciones que deben complementarse con otros métodos clínicos y de diagnóstico: en primer lugar, tanto el nivel educacional como el escolar de los afectados introduce un factor de error en las respuestas; en segundo lugar, otros factores como las funciones sensoriales (visual y auditivas), así como el control motor, pueden modificar las respuestas, la necesidad de estandarización y la validación de los test en los diferentes contextos socioculturales, lo que limita su generalización.<sup>(14,15)</sup>

Por otra parte el desarrollo de novedosos métodos de diagnóstico, que se extienden desde la biología molecular hasta los más modernos métodos de neuroimágenes funcionales, han establecido una tendencia actual en el diagnóstico y clasificación del deterioro cognitivo leve y tienden a considerar de forma creciente la utilización de biomarcadores objetivos, tales como la determinación de beta amiloide (A $\beta$ 42), proteína Tau total y fosforilada, estudios de patrones de codificación genómica, estudios de neuroimágenes funcionales y métodos funcionales electrofisiológicos (potenciales relacionados con eventos cognitivos).<sup>(4)</sup>

Los resultados de la presente investigación, confirman el valor del desarrollo de la línea de clasificación del DSM-5 en el contexto clínico- epidemiológico nacional. Así, la estrategia de diagnóstico clínico utilizada ha permitido definir el perfil neuropsicológico del deterioro cognitivo posible tipo Alzheimer. A pesar de ello, la aplicación del DSM-5 como línea de clasificación de los trastornos neurocognitivos fue polémica a partir del momento de publicación, considerando todas las dificultades que implica la evaluación selectiva de cada uno de los dominios cognitivos, la necesidad de utilizar una amplia batería de estudios neuropsicológicos y de auxiliarse en métodos de diagnóstico complementarios.<sup>(16)</sup>

No obstante lo anterior, su aplicación progresiva durante los últimos 5 años, así como las precisiones y modificaciones que han sido emitidas progresivamente, han permitido que se haya establecido y aceptado a escala internacional como la principal línea de clasificación de los trastornos neurocognitivos o síndromes demenciales.<sup>(16)</sup>

Entre los principales aportes de esta línea de clasificación se encuentra su mayor sensibilidad para detectar y caracterizar a los pacientes con trastornos neurocognitivos desde una etapa bien temprana, así como la identificación de los déficits cognitivos en cada uno de los dominios cognitivos y la posibilidad de aportar criterios de clasificación del subtipo etiológico desde la etapa leve del deterioro cognitivo, fundamentado principalmente en datos clínicos y neuropsicológicos.<sup>(16)</sup>

De acuerdo con los razonamientos que se han venido realizando, el valor predictivo que pudiera atribuirse a los patrones clínicos y neuropsicológicos caracterizados en la presente investigación es limitado, al incluirse únicamente un estudio de tipo transversal; sin embargo, los resultados aportan elementos que deben ser evaluados con un posible valor predictivo en un futuro estudio longitudinal de seguimiento a enfermos con DCL.

En esta dirección, el perfil neuropsicológico que afecta las funciones ejecutivas en la etapa de deterioro cognitivo leve, particularmente en la flexibilidad mental e inhibición de automatismos y su similitud con el patrón neuropsicológico del deterioro cognitivo mayor, pudiera ser evaluado como un subtipo clínico de alta probabilidad de conversión de la forma leve a la mayor.

Los resultados del presente estudio permiten concluir que la combinación de la evaluación clínica-neuropsicológica en múltiples dominios cognitivos posibilita distinguir y caracterizar precozmente los trastornos neurocognitivos de posible tipo Alzheimer. El perfil neuropsicológico del deterioro cognitivo leve, subtipo posible Alzheimer, se caracteriza por la disminución en los dominios de atención compleja, lenguaje y trastornos en las funciones ejecutivas, focalizados en las áreas de flexibilidad mental e inhibición de automatismos; en tanto, el perfil neuropsicológico del deterioro cognitivo mayor se destaca por el déficit funcional en todos los dominios, con predominio de la disfunción ejecutiva y la relativa integridad de las funciones perceptuales y motoras.

## Referencias bibliográficas

1. World Health Organization The epidemiology and impact of dementia: current stage and future trends. Geneva: WHO; 2015 [citado 27/05/2019]. Disponible en: [https://www.who.int/mental\\_health/neurology/dementia/dementia\\_thematicbrief\\_epidemiology.pdf](https://www.who.int/mental_health/neurology/dementia/dementia_thematicbrief_epidemiology.pdf)
2. Prince M, Wimo A, Guerchet M, Claire MG, Tzu Wu Y, Prina M. World Alzheimer Report. The global impact of dementia an analysis of prevalence, incidence, cost and trends. London: Alzheimer's Disease International; 2015 [citado 27/05/2019]. Disponible en: <https://www.alz.co.uk/research/worldalzheimerreport2015summary.pdf>
3. Alzheimer Society of Canada. Normal aging vs dementia, 2016 [citado 27/05/2019]. Disponible en: <https://alzheimer.ca/en/Home/About-dementia/What-is-dementia/Normal-aging-vs-dementia>
4. Rae-Grant A, Fedorowics Z, Ehrlich A. Mild cognitive impairment [citado 19/06/2018]. Disponible en: <https://www.alzheimers.org.uk/about-dementia/types-dementia/mild-cognitive-impairment-mci>
5. Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, Getchius TSD, Ganguli M, Gloss D, *et al.* Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018 [citado 19/06/2018];90(3):126-35. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29282327>
6. Dimitriadis S, Laskaris N, Bitzidou M, Trananas I, Tsokali M, *et al.* A novel biomarker of amnesic MCI based on dynamic cross-frequency coupling patterns during cognitive brain responses. *Front Neurosci*. 2015 [citado 02/10/2018]; 9:350. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4611062/>
7. Prince M, Albanesse E, Guertchet M, Prina M. World Alzheimer Report 2014, [citado 12/02/2018] Disponible en: <https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2014.pdf>

8. Colloby S, Cromarty R, Peraza L, Johnsen K, Jóhannesson G, Bonanni L, et al. Multimodal EEG-MRI in the differential diagnosis of Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. *J Psychiatry Res.* 2016; 78: 48-55.
9. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)*. 5<sup>th</sup> ed. Arlington: American Psychiatric Publishing; 2013.
10. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (versión actualizada)*. Arlington: American Psychiatric Association; 2015.
11. Contreras J, Goñi J, Risacher S, Sporns O, Saykin AJ. The structural and functional connectome and prediction of risk for cognitive impairment in older adults. *Curr Behav Neurosci Rep.* 2015 [citado 02/10/2018];2(4):234-45. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4809258/>
12. Babiloni C, Triggiani AI, Lizio R, Cordone S, Tattoli G, Bevilacqua V, et al. Classification of single normal and Alzheimer's Disease Individuals from cortical sources of resting state EEG Rhythms. *Front Neurosci.* 2016 [citado 02/10/2018]; 23; 10:47. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26941594>
13. López ME, Turrero A, Cuesta P, López-Sanz D, Bruña R, Marcos A. Searching for primary predictors of conversions from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: a multivariate follow-up study. *J Alzheimers Dis.* 2016 [citado 02/10/2018]; 52(1):133-43. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27060953>
14. Díaz Mardomingo MDC, García Herranz S, Rodríguez Fernández R, Venero C, Peraita H. Problems in Classifying Mild Cognitive Impairment (MCI): one or multiple syndromes? *Brain Sci.* 2017; 7(9): 111.
15. Tamayo M, Casals Colla G, Sánchez Benavidesa M, Quintana RM, Manero T, Rognonia L, et al. Estudios normativos españoles en población adulta joven (Proyecto Neurona Jóvenes): normas para las pruebas span verbal, span visuoespacial, Letter-Number Sequencing, Trail Making Test y Symbol Digit Modalities Test. *Neurología.* 2012 [citado 02/10/2018];27(6):319-29. Disponible en: [https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0213485312000217.pdf?locale=es\\_ES&searchIndex](https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0213485312000217.pdf?locale=es_ES&searchIndex)



16. Siberski J. Dementia and DSM-5: Changes, cost, and confusion. Aging Well. 2012 [citado 02/10/2018];5(6). Disponible en: <https://www.todaysgeriatricmedicine.com/archive/110612p12.shtml>



Esta obra está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).