



Abordaje diagnóstico del paciente con deterioro cognitivo en el primer nivel de atención

Diagnostic approach of the patients with cognitive deterioration in the first level of care.

José Alberto Choreño-Parra,¹ Tania De la Rosa-Arredondo,² Parménides Guadarrama-Ortiz³

Resumen

La demencia es un trastorno neurológico cada vez más frecuente en todo el mundo debido a la transición demográfica y epidemiológica por la que atraviesa la población. Este trastorno genera disminución de la capacidad funcional en los individuos afectados, lo que repercute en su independencia y calidad de vida. La enfermedad de Alzheimer y la demencia vascular son las principales causas de demencia; sin embargo, un amplio espectro de alteraciones neurológicas y sistémicas potencialmente reversibles también pueden estar relacionadas. El diagnóstico oportuno permite al paciente recibir un tratamiento que retrase o detenga la evolución de la enfermedad. El médico familiar juega un papel de especial importancia porque constituye el primer eslabón en la cadena de procedimientos dirigidos a confirmar la existencia del deterioro cognitivo, evaluar su gravedad y referir al paciente para que reciba un manejo especializado. Lo anterior revela la necesidad de que el médico familiar se encuentre bien informado respecto a las características clínicas y herramientas diagnósticas útiles en el abordaje del paciente con disminución de la función cognitiva. Por tanto, el objetivo de este artículo es proveer la información necesaria para facilitar ese proceso a través de una revisión de los aspectos clínicos más relevantes para el diagnóstico de las demencias en el primer nivel de atención.

PALABRAS CLAVE: Demencia; deterioro cognitivo leve; enfermedad de Alzheimer; demencia vascular; neuropsicología; neurología; medicina familiar.

Abstract

Dementia is a neurological disorder of increasingly frequency due to the demographic and epidemiological transition that the world population is going through. This disorder generates a decrease in the functional capacity of affected individuals, impacting their independence and quality of life. Alzheimer's disease and vascular dementia are the main causes of cognitive decline; however, a wide spectrum of potentially reversible neurological and systemic disorders may also be related. The timely diagnosis allows the patient to receive a treatment that delays or stops the evolution of the disease. Thus, family physicians play a particularly important role as they are the first link in the chain of procedures aimed to confirm the presence of cognitive impairment, assessing its severity and referring the patient for specialized management. This remarks the need for the family physician to be well informed about the clinical characteristics and diagnostic tools useful in the approach to a patient with decreased cognitive function. Therefore, the aim of this article is to provide the necessary information to facilitate this process through a review of the most relevant clinical aspects for the diagnosis of dementias in the first level of care.

KEYWORDS: Dementia; Mild cognitive impairment; Alzheimer's disease; Vascular dementia; Neuropsychology; Neurology; Family medicine.

¹ Departamento de Investigación.

² Departamento de Neuropsicología.

³ Departamento de Neurocirugía.

Centro Especializado en Neurocirugía y Neurociencias México (CENNM), Ciudad de México.

Recibido: 18 de mayo 2019

Aceptado: 12 de agosto 2019

Correspondencia

Parménides Guadarrama Ortiz
dr.guadarrama.ortiz@cennm.com

Este artículo debe citarse como

Choreño-Parra JA, De la Rosa-Arredondo T, Guadarrama-Ortiz P. Abordaje diagnóstico del paciente con deterioro cognitivo en el primer nivel de atención. Med Int Méx. 2020; 36 (6): 807-824.
<https://doi.org/10.24245/mim.v36i6.3203>

ANTECEDENTES

El término demencia engloba un conjunto de afecciones clínicas caracterizadas por deterioro en diferentes áreas de la función cognitiva, de progresión y severidad variables, y que generalmente culmina en la incapacidad para realizar actividades cotidianas en el individuo afectado.¹ La demencia es un problema de salud cada vez más frecuente debido a la transición demográfica por la que atraviesa la población, especialmente en países en vías de desarrollo, ya que sus principales causas se asocian con el envejecimiento. No obstante, la disminución de la capacidad cognitiva también afecta a adultos jóvenes que constituyen el grupo etario que más se beneficia de un diagnóstico temprano, porque en algunos casos es posible identificar una causa potencialmente tratable.² Por tanto, el estudio de la demencia adquiere importancia mayor debido a que hoy día muchos pacientes afectados no son identificados de forma oportuna y, por ende, no reciben un tratamiento que retrase o detenga la evolución de la enfermedad. En ambos procesos, el médico familiar juega un papel fundamental porque constituye el primer eslabón en la cadena de procedimientos diagnósticos dirigidos a confirmar la demencia, evaluar su gravedad y derivar al paciente a un nivel de atención superior para que reciba un manejo especializado.³

Debido a la necesidad urgente por mejorar el conocimiento de los médicos generales y familiares acerca de los trastornos que cursan con disminución en las funciones cognitivas, en este artículo se abordan de manera general las principales características clínicas de estos trastornos neurológicos, proveyendo al lector una herramienta para facilitar el abordaje del enfermo mediante un algoritmo clínico.

DEFINICIONES

El primer objetivo en el abordaje de un paciente con demencia es identificar la existencia de

ese trastorno. Para este propósito se debe saber que existe cierto grado de deterioro cognitivo propio de la edad que no es causado por un proceso fisiopatológico y que tiene su sustento en la degeneración normal que ocurre con el envejecimiento. En personas de edad avanzada existe pérdida de la densidad sináptica que se traduce en disminución del volumen encefálico en regiones específicas, como el hipocampo, la corteza prefrontal y el núcleo dentado.^{4,5} Por tanto, es necesario diferenciar el grado de deterioro cognitivo que es clínicamente significativo para la edad del paciente y que no puede ser explicado por la degeneración normal del sistema nervioso.

En general, el patrón cognitivo del envejecimiento es heterogéneo porque solo algunos individuos muestran deterioro leve en la resolución de problemas, razonamiento, memoria de trabajo y aprendizaje, conservando la memoria a largo plazo, la capacidad de reconocimiento y el vocabulario.⁶ Por el contrario, el término demencia se define como el deterioro de uno o más dominios cognitivos (aprendizaje y memoria, función ejecutiva, atención compleja, lenguaje, habilidades visuoespaciales, cognición social) que impide realizar actividades de la vida cotidiana de manera satisfactoria y obliga al individuo afectado a recibir asistencia.¹

El deterioro cognitivo leve se refiere a un grado menor de disminución en las capacidades mentales que no lleva a la pérdida de la independencia funcional, pero que es mayor a lo esperado para la edad del sujeto afectado. Se considera una afección intermedia en el continuo que lleva de un estado cognitivo normal a la demencia.^{7,8} Su importancia radica en que constituye el estadio en el que algunos pacientes podrían beneficiarse de terapias dirigidas a detener la progresión del trastorno subyacente. Sin embargo, debido a que generalmente ocurre a una edad menos avanzada y sus manifestaciones clínicas son difíciles de detectar, su abordaje



clínico aún sigue siendo deficiente inclusive en el consultorio del especialista.

Recientemente, el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales de la Asociación Americana de Psiquiatría en su quinta edición (DSM-V) sustituyó los términos demencia y deterioro cognitivo leve por trastorno neurocognitivo mayor y trastorno neurocognitivo menor, respectivamente, lo anterior con el objetivo de homogeneizar criterios diagnósticos y mejorar la detección de estos padecimientos.¹ Su definición y características se resumen en el **Cuadro 1**.

EPIDEMIOLOGÍA

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) alrededor de 50 millones de personas

en el mundo padecen demencia y 60% de los casos viven en países subdesarrollados. Se estima que cada año ocurren casi 10 millones de casos nuevos y para los años 2030 y 2050 se proyectan 75 y 132 millones de personas afectadas, respectivamente.⁹ La prevalencia global varía entre 2 y 8.5%, es más alta en países de América Latina y mayor en mujeres a partir de la séptima década de la vida.¹⁰ De acuerdo con el reporte de la carga global de enfermedades, se estima que la demencia contribuye con 12% de años vividos con discapacidad en personas mayores de 60 años.¹¹

Respecto a la edad, la incidencia de demencia es mayor en sujetos ancianos y se ha establecido a los 65 años como el punto de corte para diferenciar a los sujetos con demencia de inicio temprano

Cuadro 1. Criterios diagnósticos de trastorno neurocognitivo según el DSM-V

Criterio	Trastorno neurocognitivo mayor (demencia)	Trastorno neurocognitivo menor (deterioro cognitivo leve)
A	Deterioro cognitivo significativo en uno o más dominios, basado en: <ol style="list-style-type: none"> Preocupación acerca del deterioro cognitivo expresada por el paciente o un informante confiable, u observado por el médico Deterioro sustancial documentado por una evaluación neuropsicológica objetiva 	Deterioro cognitivo moderado en uno o más dominios, basado en: <ol style="list-style-type: none"> Preocupación acerca del deterioro cognitivo expresada por el paciente o un informante confiable, u observado por el médico Deterioro moderado documentado por una evaluación neuropsicológica objetiva
B	Interferencia con la independencia en las actividades de la vida diaria	No hay interferencia en la independencia en las actividades de la vida diaria, aunque estas actividades requieren más tiempo y esfuerzo, acomodación o estrategias compensatorias
C	Las manifestaciones no ocurren únicamente durante un evento de delirio	
D	Las manifestaciones no pueden explicarse mejor por algún otro trastorno mental	
E	Una o más causas específicas: <ul style="list-style-type: none"> Enfermedad de Alzheimer Demencia vascular Demencia frontotemporal Demencia por cuerpos de Lewy Enfermedad de Parkinson Enfermedad de Huntington Traumatismo craneoencefálico Infección por VIH Enfermedad por priones Otras causas 	

Modificada de: Hugo J, Ganguli M. Dementia and cognitive impairment. Epidemiology, diagnosis and treatment. Clin Geriatr Med 2014; 30 (3): 421-442.

de aquéllos con inicio tardío. Sin embargo, esta división es arbitraria porque corresponde a la edad de jubilación en muchos países occidentales y no tiene ningún valor clínico-patológico. En individuos más jóvenes la prevalencia de demencia es de 98 por cada 100,000 habitantes si se considera un intervalo de edad de 45 a 64 años y de 54 por cada 100,000 habitantes en el caso de sujetos de 30 a 64 años.¹² Existen pocos datos de la epidemiología de la demencia en la población mexicana. En 2007 el Grupo de Investigación de Demencia 10/66 estimó que la prevalencia de demencia en nuestro país es de 7.4% y la incidencia es de 25.55 casos nuevos al año por cada 1000 habitantes, afectando más a personas que viven en regiones rurales.¹³

Asimismo, la prevalencia global de deterioro cognitivo leve varía de 5 a 36%, pero la mayor parte de los estudios epidemiológicos se realizaron antes de que se adoptara el término trastorno neurocognitivo menor, por lo que no es posible conocer la situación actual de este padecimiento.¹⁴

FACTORES DE RIESGO

La edad y el antecedente familiar de cualquier grado de deterioro cognitivo son los principales factores de riesgo de padecer algún tipo de demencia.^{15,16} Sin embargo, solo un porcentaje menor de los casos de demencia pueden atribuirse directamente a causas genéticas. Asimismo, algunos genes tienen fuerte correlación con la evolución del deterioro cognitivo leve hacia la aparición de demencia, el ejemplo más claro es la contribución del alelo E4 de la apolipoproteína E al riesgo de enfermedad de Alzheimer y otras causas de demencia en sujetos portadores.¹⁷ A pesar de ello, su existencia no es sinónimo de demencia porque no todos los pacientes portadores del alelo padecen alteraciones de la función cognitiva.

Entre otros factores de riesgo destacan la obesidad, la inactividad física, la hipertensión, diabetes,

dislipidemia y tabaquismo, que se cree pueden contribuir directamente por daño vascular a ciertas regiones cerebrales o, bien, como causantes de estrés oxidativo en el tejido nervioso.¹⁸ Además, existen algunos factores que se cree contribuyen disminuyendo la reserva cognitiva y haciendo al individuo más propenso a la pérdida de las funciones mentales provocada por una enfermedad degenerativa subyacente, tal es el caso de la baja escolaridad, el aislamiento social y la existencia de alguna deficiencia sensorial, principalmente disminución de la agudeza auditiva o sordera.^{19,20} Por el contrario, el papel de la depresión es menos claro porque se desconoce si es causa o consecuencia de la demencia.²¹

Por último, también se han descrito factores protectores contra la demencia, entre los que destacan la reserva cognitiva, que juega un papel moderador entre la enfermedad y el funcionamiento cognitivo.¹⁹ Otros mecanismos protectores se relacionan con el estilo de vida, como el ejercicio y la dieta. En el **Cuadro 2** se enlistan los factores de riesgo de demencia y los que ejercen un efecto protector.

CAUSAS

La enfermedad de Alzheimer es el tipo de demencia más común en todo el mundo, seguida en orden decreciente por la demencia vascular, la demencia frontotemporal y la demencia con cuerpos de Lewy.²² Este mismo patrón se observa incluso en individuos con demencia de inicio temprano.¹² No obstante, a medida que disminuye la edad de manifestación del déficit, otros trastornos genéticos, metabólicos y autoinmunitarios son más frecuentes. Algunos estudios han observado que antes de los 30 años los trastornos metabólicos (muchos de ellos de origen genético) son la causa más importante de demencia, mientras que las enfermedades autoinmunitarias representan la causa principal a la edad de 30 a 45 años.^{23,24} Sin embargo, un



Cuadro 2. Factores de riesgo y protectores en el desarrollo de demencia

Factores de riesgo de demencia	Factores de riesgo de progresión de deterioro cognitivo leve a demencia	Factores protectores
Edad Nivel de escolaridad bajo Alelo E4 de apolipoproteína E Hipertensión Hipercolesterolemia Obesidad Diabetes mellitus Insuficiencia cardiaca Fibrilación auricular Apnea obstructiva del sueño Enfermedad vascular cerebral isquémica Depresión Ansiedad Estrés postraumático Traumatismo craneoencefálico o encefalopatía traumática crónica Tabaquismo Alcoholismo Pérdida de la audición Aislamiento social	Edad Nivel de escolaridad bajo Alelo E4 de apolipoproteína E Hipertensión Enfermedad vascular cerebral Deterioro cognitivo en más de dos dominios Depresión	Coeficiente intelectual alto Bilingüismo Administración de estatinas Consumo moderado de alcohol Dieta mediterránea Actividad física Participación en actividades de ocio

amplio espectro de trastornos neurológicos y no neurológicos puede cursar con demencia y deben considerarse en el diagnóstico diferencial de los trastornos neurodegenerativos primarios. Estas posibles causas se muestran en el **Cuadro 3**.

ABORDAJE DIAGNÓSTICO DE LAS DEMENCIAS

Identificación del deterioro de la función cognitiva

El primer paso en el abordaje de un paciente con deterioro de las funciones cognitivas consiste en corroborar que existe esa alteración. En la mayor parte de los casos un familiar o cuidador es quien informa al médico sobre su preocupación por la disminución en la funcionalidad del paciente, porque este último frecuentemente no es consciente de su deterioro. No obstante, muchas de las observaciones realizadas por el familiar son poco claras, por

lo que el médico debe documentar de manera objetiva el deterioro de la actividad mental. Para esto existen diferentes pruebas neuropsicológicas que ayudan al tamizaje y detección de los individuos con deterioro cognitivo. La más usada en todo el mundo es el miniexamen del estado mental (MMSE, *mini-mental state examination*, **Cuadro 4**). Esta prueba es relativamente sencilla de aplicar en el consultorio y consta de una serie de preguntas y actividades que el paciente debe realizar, las cuales evalúan la orientación, memoria a corto plazo, atención, cálculo, lenguaje, lectura, escritura y habilidades visuoespaciales.²⁵ El puntaje máximo es de 30 y se usa un punto de corte de 24 para detectar el deterioro cognitivo en sujetos con escolaridad alta (5 a 8 años de estudio) o, bien, de 22 para individuos con escolaridad baja (0 a 4 años de estudio). Existe mayor dificultad para identificar el deterioro en el funcionamiento mental en personas con alta reserva cognitiva, porque ésta les permite hacer uso de estrategias compensatorias que modifican

Cuadro 3. Causas primarias y secundarias de deterioro cognitivo leve y demencia (continúa en la siguiente página)

Categoría	Ejemplos
Trastornos neurocognitivos primarios	
Enfermedad de Alzheimer	
Demencia frontotemporal	
Demencia con cuerpos de Lewy	
Demencia vascular	
Enfermedades por priones (enfermedad de Creutzfeldt-Jakob)	
Causas secundarias de deterioro cognitivo leve y demencia	
Hipovitaminosis	Tiamina B ₁ (encefalopatía de Wernicke/demencia de Korsakoff) Cobalamina B ₁₂ (degeneración combinada subaguda) Ácido nicotínico B ₃ (pelagra)
Enfermedad endocrina	Hipotiroidismo Síndrome de insuficiencia suprarrenal Síndrome de Cushing Hipoparatiroidismo Hiperparatiroidismo
Insuficiencia de otros órganos	Insuficiencia renal Insuficiencia hepática Insuficiencia pulmonar
Infecciones crónicas	Encefalopatía por VIH Neurosífilis Papovirus (leucoencefalopatía multifocal progresiva, virus de John Cunningham) Tuberculosis Micosis Infección por protozoarios Enfermedad de Whipple
Traumatismo craneoencefálico y lesión cerebral difusa	Demencia pugilística Hematoma subdural crónico Estado ulterior a anoxia Estado ulterior a encefalitis Hidrocefalia normotensa
Neoplasias	Tumor cerebral primario Metástasis de tumor cerebral Encefalitis límbica paraneoplásica
Trastornos toxicológicos	Intoxicación por drogas o fármacos Intoxicación por metales pesados Demencia de la diálisis (por aluminio) Toxinas orgánicas
Cuadros psiquiátricos	Depresión Esquizofrenia Reacción de conversión Otros
Enfermedades neurológicas crónico-degenerativas	Enfermedad de Huntington Parálisis supranuclear progresiva Atrofia de múltiples órganos Ataxias hereditarias Esclerosis lateral amiotrófica Degeneración corticobasal Esclerosis múltiple Síndrome de Down del adulto Complejo demencia/esclerosis lateral amiotrófica/Parkinson de Guam

**Cuadro 3.** Causas primarias y secundarias de deterioro cognitivo leve y demencia (continuación)

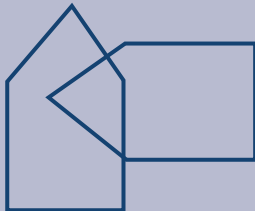
Categoría	Ejemplos
Trastornos neurocognitivos primarios	
Trastornos metabólicos	Enfermedad de Wilson Enfermedad de Leigh Leucodistrofias Enfermedades por almacenamiento de lípidos Enfermedades mitocondriales
Uso de medicamentos	Anticolinérgicos Antihistamínicos Benzodiacepinas Analgésicos opiáceos Antiparkinsonianos Anticonvulsivos
Otras causas	Sarcoidosis Vasculitis Arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía Porfiria intermitente aguda Epilepsia no convulsiva recurrente Neurodegeneración por pantotenato cinasa Panencefalitis esclerosante subaguda

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Cuadro 4. Examen mini mental de Folstein (continúa en la siguiente página)

Dominio	Puntaje
Orientación en tiempo y espacio	
¿Qué día de la semana es hoy? ¿En qué año estamos? ¿En qué mes estamos? ¿Cuál es la fecha de hoy? ¿En que estación del año estamos? (Un punto por cada respuesta correcta)	0-5
¿Dígame en qué lugar estamos? ¿En qué piso estamos? ¿En qué ciudad estamos? ¿En qué estado estamos? ¿En qué país estamos? (Un punto por cada respuesta correcta)	0-5
Fijación	
Repita las siguientes palabras: caballo, peso, manzana. (Un punto por cada palabra correcta) Intente ahora memorizarlas	0-3
Concentración y cálculo	
Si tiene 100 pesos y me los va dando de 7 en 7, ¿cuántos le van quedando? (Un punto por cada diferencia correcta, aunque la anterior fuera incorrecta)	0-5
Memoria	
¿Recuerda las tres palabras que le dije antes? (Un punto por cada palabra que recuerde)	0-3

Cuadro 4. Examen mini mental de Folstein (continuación)

Dominio	Puntaje
Lenguaje y construcción	
¿Qué es esto? (mostrarle un reloj) ¿Y esto? (mostrarle un bolígrafo) (Un punto por cada respuesta correcta)	0-2
Repita la siguiente frase: “ni si, ni no, ni pero”	0-1
“Tome el papel con la mano izquierda, dóblelo por la mitad y póngalo en el suelo” (Un punto por cada orden bien ejecutada)	0-3
Lea esto y haga lo que dice: “cierre los ojos”	0-1
Escriba una frase como si estuviera contando algo en una carta	0-1
Copie el siguiente dibujo 	0-1

El médico deberá registrar si el paciente sabe leer y escribir, así como los años de escolarización, para valorar la reserva cognitiva del sujeto y evaluar la validez de los resultados de la prueba.

Deterioro cognitivo leve: 19 a 23 puntos; deterioro cognitivo moderado: 14-18 puntos; deterioro cognitivo grave: menor a 14 puntos.

Modificado de: Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 19: 189-98.

la expresión clínica de la enfermedad.²⁶ Estos individuos requieren ser evaluados en más de una ocasión o someterse a otros exámenes neuropsicológicos más complejos con el fin de registrar cambios sutiles en la función mental que no pueden ser evidenciados en el MMSE. En estos casos puede usarse la evaluación cognitiva de Montreal (*MoCA, Montreal cognitive assessment*) o la prueba Neuropsi, aunque estas últimas deben ser estrictamente aplicadas por un neuropsicólogo capacitado.^{27,28} El MMSE, el MoCA y el Neuropsi están validados para su aplicación en idioma español y pueden realizarse cada seis meses a un año. El MoCA tiene mayor sensibilidad para detectar demencia en sus fases iniciales por lo que se recomienda no solo para personas con alta reserva cognitiva, sino también para sujetos con sospecha de deterioro cognitivo leve, debido a que incluye una

evaluación del funcionamiento ejecutivo y de las tareas visuoconstructivas más complejas.²⁷

Determinación del grado de deterioro cognitivo: deterioro cognitivo leve vs demencia

Una vez identificada la existencia de afectación en la función cognitiva, el siguiente paso en el abordaje del paciente es determinar si cursa con deterioro cognitivo leve o demencia. Como ya se mencionó, esta categorización depende del grado de afectación en la realización de actividades de la vida diaria. No obstante, es difícil evaluar la funcionalidad de un sujeto de forma objetiva y aunque algunos pacientes acuden al consultorio con deterioro avanzado y evidente, otros están en una fase inicial de su padecimiento, lo que dificulta su clasificación especialmente en el primer nivel de atención. Hoy día existen algunas



escalas para tal propósito, pero la mayor parte de éstas se han diseñado para valorar sujetos ancianos, lo que limita su uso cuando se trata a un paciente con inicio del deterioro en edad temprana. Un ejemplo es el índice de Katz, que es de gran ayuda en la evaluación de la independencia de sujetos mayores a 65 años.²⁹ Además, históricamente las escalas de funcionalidad, así como las definiciones de deterioro cognitivo leve y demencia se han planeado para diagnosticar a los pacientes afectados por la enfermedad de Alzheimer, lo que representa una limitante para el estudio y clasificación de otros tipos de demencia. Pese a ello, podría ser útil el uso de herramientas, como la escala FAST (*functional assessment staging*) propuesta por Reisberg en 1988 para la evaluación funcional de la demencia de tipo enfermedad de Alzheimer.³⁰

Identificación del patrón de manifestación y el dominio cognitivo afectado

Ya que se ha corroborado la existencia y el grado de deterioro de la función cognitiva, es importante definir su patrón de manifestación. En este sentido, algunos pacientes tienen un establecimiento súbito y evolución aguda (días o semanas) del cuadro clínico, mientras que otros inician de forma insidiosa y su progresión es crónica (meses o años). El inicio y la evolución rápida sugieren en primer lugar una causa no neurodegenerativa potencialmente reversible, como un trastorno metabólico, inflamatorio, infeccioso o toxicológico agudo y, en segundo lugar, limita las posibilidades diagnósticas de una causa neurodegenerativa a afecciones como la demencia vascular (cuando existe el antecedente de enfermedad cerebrovascular y factores de riesgo cardiovascular), algunas variantes genéticas de enfermedad de Alzheimer y la enfermedad por priones. La evolución crónica es propia de la enfermedad de Alzheimer y la demencia frontotemporal, aunque también puede observarse en neoplasias, trastornos endocrinos

o algunas enfermedades neurológicas, como la enfermedad de Huntington.^{2,31}

Asimismo, debe determinarse la edad en que aparecieron las primeras manifestaciones. La demencia de origen secundario es más frecuente en sujetos jóvenes. La enfermedad de Alzheimer generalmente se manifiesta en edades avanzadas, excepto sus formas de inicio temprano, como la familiar y la autosómica dominante (EAAD). Antes de los 65 años la probabilidad de demencia frontotemporal es comparable con la de enfermedad de Alzheimer. Además, a medida que avanza la edad también es posible encontrar enfermedades subyacentes mixtas, porque en muchos pacientes de la octava o novena décadas de la vida puede existir un componente patológico clásico de la enfermedad de Alzheimer que se acompaña de estigmas de enfermedad cerebrovascular o demencia con cuerpos de Lewy.^{2,31}

Respecto al dominio cognitivo afectado, excepto por la demencia vascular, la mayor parte de las demencias de tipo degenerativo se produce por alteraciones patológicas caracterizadas por depósitos de proteínas modificadas o mal plegadas que resultan tóxicas y llevan a pérdida neuronal irreversible, con afectación de diversos circuitos sinápticos específicos, lo que genera cuadros clínicos característicos de cada enfermedad según sea el sitio anatómico de mayor daño.³² Mientras tanto, otros trastornos secundarios que cursan con alteraciones cognitivas no tienen un patrón bien definido de afectación a algún dominio y pueden, incluso, causar una afectación global (trastornos toxicológicos, deficiencias de vitaminas, infecciones, neoplasias, medicamentos, alteraciones metabólicas, endocrinas o inflamatorias, etc.).³³ Desafortunadamente, la mayor parte de las veces no es sencillo identificar el dominio cognitivo afectado de forma primaria en el consultorio del médico de primer contacto, por lo que se requiere una valoración neuropsicológica exhaustiva usando pruebas

que evalúen las principales áreas de la función cognitiva. Pese a lo anterior, existen datos clínicos que pueden sugerir el diagnóstico y ayudar al clínico a establecer una posible causa. En el **Cuadro 5** se muestran algunas características clínicas distintivas de las causas más frecuentes de demencia, resalta su patrón específico de afectación a diferentes áreas de la función mental.

Algunos sujetos (especialmente los de edad avanzada) tienen alteraciones patológicas mixtas que pueden traducirse en patrones clínicos complejos, dificultando la identificación de la posible causa primaria de la demencia o deterioro cognitivo leve. Tal es el caso de la coexistencia de datos clínicos e incluso hallazgos imagenológicos de enfermedad de Alzheimer y demencia vascular en un mismo individuo.³⁴ En esta circunstancia es de especial utilidad la escala de isquemia de Hachinski, que tiene sensibilidad y especificidad

cercanas a 90% para diferenciar la enfermedad de Alzheimer de la enfermedad multiinfarto, aunque su capacidad de distinguir esta última de un verdadero trastorno mixto es mucho menor.³⁵

Asimismo, pese a que la identificación de la existencia, severidad y patrón de manifestación de la demencia es decisiva en el abordaje diagnóstico, la obligación del médico de primer nivel de atención en ocasiones se limita únicamente a corroborar que existe disminución en la función cognitiva del paciente y a derivarlo de forma oportuna. La clasificación de la gravedad del cuadro y la determinación de los dominios cognitivos afectados requiere la evaluación estricta por un especialista bien capacitado en la aplicación de pruebas neuropsicológicas. Sin embargo, el médico familiar sí puede descartar causas reversibles de demencia y hacer una aproximación diagnóstica hacia la causa potencial

Cuadro 5. Patrones de manifestación clínica que orientan a algunas causas específicas de deterioro cognitivo leve o demencia, así como condiciones que pueden simular o cursar con deterioro cognitivo reversible

Causa de demencia	Características clínicas
Enfermedad de Alzheimer	Deterioro cognitivo lento y progresivo, comúnmente afecta en primer lugar el dominio de memoria a corto plazo. Acompañada de conducta inapropiada, agresividad, labilidad emocional. Inicio en edades avanzadas. No hay alteraciones del movimiento ni de la marcha
Demencia vascular	Múltiples factores de riesgo cardiovascular. Existencia de enfermedad cerebrovascular extensa en estudios de imagen. Deterioro sin un patrón específico respecto a la afectación de diversos dominios cognitivos, ya que depende del sitio de las lesiones isquémicas
Demencia frontotemporal	Trastornos de comportamiento, lenguaje o ambos prominentes al inicio en pacientes jóvenes (< 65 años). Euforia, consumo compulsivo de alimentos, agresividad, afasia
Demencia por cuerpos de Lewy	Parkinsonismo. Alucinaciones visuales. Anormalidades en el sueño de movimientos oculares rápidos. Síndrome de Capgras
Demencia por priones	Deterioro rápidamente progresivo (semanas o meses). Rigidez motora, movimientos mioclonícos, mutismo acinético
Depresión (pseudodemencia depresiva)	Inicio en semanas, síntomas afectivos. Memoria afectada en forma de lagunas mentales, se conserva la memoria de hechos recientes. Coincide con sucesos importantes en la vida del paciente. Sin alteración de la atención, aunque existen lagunas mentales selectivas. Lenguaje normal. Desorientación selectiva. Mejora tras una prueba terapéutica con antidepresivos
Delirio	Inicio súbito, alteraciones del estado de conciencia, déficit en la atención y concentración, alucinaciones con intervalos de lucidez, todo en contexto de alteraciones sistémicas, metabólicas o infecciones. Lenguaje incoherente. Amnesia solo de hechos recientes
Trastornos del sueño	Disminución del estado de alerta, somnolencia diurna, lentitud, apatía, bradilalia, trastornos de la atención, cansancio excesivo que impide la actividad física



de las manifestaciones del paciente, con base en la temporalidad del inicio de los síntomas (cuyo significado se describió en la sección anterior), así como en los datos obtenidos de la historia clínica, la exploración física y algunas pruebas complementarias.

Historia clínica

Debe realizarse un interrogatorio completo de los antecedentes del paciente desde su primera visita al consultorio, ya sea mediante entrevista directa o a través de un familiar confiable. Los datos más relevantes que deben obtenerse y la información que aportan para el diagnóstico del deterioro cognitivo leve o demencia se resumen en el **Cuadro 6**.

Examen físico y exploración neurológica

El examen físico general debe ser ordenado, evaluando cada uno de los órganos y sistemas, con el objetivo de documentar datos relevantes que puedan sugerir algún trastorno reversible o sistémico como causa del deterioro de la función cognitiva. La exploración debe incluir la evaluación extensa de la piel en busca de estigmas de vasculitis, enfermedades del tejido conectivo, infecciones crónicas como la sífilis, e incluso melanoma como causa de metástasis cerebrales. La palidez, así como la queilosis, queilitis y glositis son datos de deficiencia de vitaminas. El examen del fondo de ojo puede revelar datos de retinopatía hipertensiva o diabética, que junto con otros factores de riesgo cardiovascular pueden orientar el diagnóstico hacia demencia vascular. Asimismo, el papiledema debe levantar la sospecha de tumores o masas intracraneales. La catarata es importante en pacientes jóvenes porque se observa de forma frecuente en diversos trastornos mitocondriales.² La evaluación del sistema cardiovascular debe incluir la medición de la presión arterial en sujetos con sospecha de hipertensión y probable demencia vascular. El

examen cardiaco puede revelar arritmias, soplos o datos sugerentes de enfermedad valvular que pueden relacionarse con embolismo cerebral. La exploración del abdomen puede poner en evidencia esplenomegalia en algunos trastornos infecciosos y metabólicos, como la enfermedad de Niemann-Pick tipo C, una causa rara de demencia en sujetos jóvenes.³⁶ Por último, la fiebre persistente en el contexto de demencia de evolución aguda apoya el diagnóstico de una infección del sistema nervioso central o de una enfermedad inflamatoria crónica, así como cáncer.

El examen neurológico debe ser completo, evaluando la integridad de los nervios craneales, la función sensitiva y motora de las extremidades, la marcha y la función cerebelosa. El daño de los nervios craneales, aunado a datos focales sensitivos o motores de las extremidades, sugiere una causa no neurodegenerativa y descarta la probabilidad de enfermedad de Alzheimer, demencia frontotemporal, demencia con cuerpos de Lewy o enfermedad por priones.^{2,33} Los signos piramidales pueden sugerir demencia vascular, demencia frontotemporal con enfermedad de motoneurona u otras causas secundarias de demencia, como la esclerosis lateral amiotrófica, neoplasia cerebral, esclerosis múltiple, entre otras. La ataxia es frecuente en la enfermedad por priones, ataxia espino-cerebelosa, enfermedades metabólicas hereditarias y en ocasiones puede ser un signo paraneoplásico. La distonía es clásica de la enfermedad de Huntington, aunque también puede observarse en la degeneración corticobasal, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y enfermedad de Wilson. La rigidez puede sugerir demencia con cuerpos de Lewy, enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Huntington, degeneración corticobasal y demencia pugilística, aunque también es un dato de enfermedad de Alzheimer avanzada. Si hay hallazgos compatibles con neuropatía periférica en un paciente con alteraciones cognitivas puede pensarse en alcoholismo crónico,

Cuadro 6. Datos relevantes de la historia clínica del paciente con demencia

Antecedente	Información diagnóstica aportada
Edad	Mayor a 65: enfermedad de Alzheimer, demencia frontotemporal, demencia vascular, demencia con cuerpos de Lewy Entre 30 y 64 años: enfermedad de Alzheimer, demencia frontotemporal, demencia vascular. Considerar enfermedades inflamatorias y otras causas secundarias Menor a 30: descartar causas secundarias reversibles, considerar trastornos metabólicos hereditarios
Sexo	Las demencias de origen primario no tienen predilección por algún sexo, pero hay mayor prevalencia en mujeres después de los 70 años
Lugar de residencia	Identificar potenciales fuentes de exposición ambiental a tóxicos
Ocupación	Identificar exposición laboral a tóxicos y agentes infecciosos
Estado socioeconómico	La pobreza puede estar relacionada con trastornos nutricionales, así como mayor riesgo de causas infecciosas
Antecedentes heredofamiliares	Identificar antecedentes familiares de demencia, especialmente enfermedad de Alzheimer, así como trastornos metabólicos. Se recomienda realizar un familiograma para identificar si existe algún patrón de herencia. Las dos formas hereditarias de enfermedad de Alzheimer son la familiar y la autosómica dominante (EAAD)
Enfermedades previas	Interrogar el antecedente de insuficiencia renal, hepática, enfermedades inflamatorias crónicas, endocrinas, infección por VIH, cáncer. La existencia de factores de riesgo cardiovascular es especialmente frecuente en pacientes con demencia vascular, así como aquellos con enfermedad de Alzheimer
Traumatismos	Investigar antecedente de traumatismos craneales repetidos como causa de demencia pugilística, o hematoma subdural crónico, así como hidrocefalia normotensa
Administración de medicamentos	La administración de algunos medicamentos causa deterioro cognitivo especialmente en pacientes ancianos: benzodiazepinas, neurolépticos, antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos, antiparkinsonianos, antiespasmódicos, antiarrítmicos
Cirugías previas	Investigar antecedente de cirugías cerebrales. El antecedente de resección intestinal puede orientar a síndrome de intestino corto con deficiencia nutricional como potencial causa del deterioro cognitivo
Antecedentes transfusionales	Investigar riesgo de exposición a sífilis y VIH
Toxicomanías	El alcoholismo crónico severo puede ser causa de deterioro cognitivo por diferentes mecanismos. El consumo de drogas intravenosas puede sugerir infección por VIH

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

deficiencia de vitaminas, porfiria, trastornos mitocondriales o infección por VIH. Las mioclonías son sumamente indicativas de enfermedad por priones, aunque también pueden observarse en enfermedad de Alzheimer y demencia con cuerpos de Lewy. La disautonomía ocurre igualmente en algunas formas de enfermedad por priones y en la demencia con cuerpos de Lewy. Por último, la parálisis de la mirada es sugerente de parálisis supranuclear progresiva, trastornos mitocondriales, enfermedad de Niemann-Pick tipo C y síndromes paraneoplásicos.^{2,31,37}

Estudios de laboratorio

El papel de los estudios hematológicos y bioquímicos realizados en muestras de sangre es detectar comorbilidades y datos que puedan apoyar el diagnóstico de una causa no neurodegenerativa o sistémica de demencia. Su uso debe basarse en la información clínica obtenida a través del interrogatorio y la exploración física. No obstante, algunos autores recomiendan incluir en el protocolo de estudio de todos los pacientes con probable demencia una biometría hemática completa, así como la evaluación de



la función hepática, renal, perfil tiroideo, electrolitos séricos, concentraciones de vitamina B₁₂ y folatos, además de estudios para confirmar la infección por *Treponema pallidum* y VIH en pacientes con factores de riesgo.^{37,38} Otras pruebas deberán ordenarse de forma racional de acuerdo con las características de cada individuo y pueden incluir autoanticuerpos ante la sospecha de enfermedades autoinmunitarias, especialmente en sujetos jóvenes con demencia rápidamente progresiva y signos sistémicos.

Estudios de imagen

Los estudios de imagen cerebrales ayudan a descartar la existencia de masas ocupantes de espacio intracraneales, así como infartos o hemorragias que pudieran estar en relación con o ser la causa de la demencia. La tomografía axial computada (TAC) de cráneo es especialmente útil para tal propósito debido a su amplia disponibilidad. Por tanto, todos los pacientes en protocolo de estudio por demencia deben someterse a una TAC. En el caso de los sujetos ancianos cuya demencia sea potencialmente causada por un trastorno neurocognitivo primario, la resonancia magnética nuclear (RMN) para determinar patrones de atrofia en las diferentes regiones cerebrales podría ser de utilidad; sin embargo, este estudio suele tener diferentes limitaciones, como su alto costo y su baja disponibilidad, por lo que debe ser solicitado por el especialista después de una evaluación clínica y neuropsicológica completa.³⁹ En fechas recientes también se ha popularizado el uso de marcadores radioactivos detectables en la tomografía por emisión de positrones (PET) que indican la actividad metabólica cerebral. Tal es el caso de la 18-fluoro-desoxiglucosa (18FDG), que puede mostrar diferentes patrones de hipometabolismo en áreas funcionales de la corteza cerebral específicos de las diferentes demencias neurodegenerativas.^{32,39}

Electroencefalograma

Su uso es limitado en el contexto de la demencia. No obstante, sigue siendo un estudio de gran valor en el diagnóstico de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica porque revela los clásicos complejos punta-onda trifásicos periódicos que tienen sensibilidad y especificidad altas para el diagnóstico de la enfermedad.⁴⁰ En la enfermedad de Alzheimer se observa un enlentecimiento inespecífico y generalizado de la actividad cerebral con pérdida del ritmo alfa.⁴¹

Estudio del líquido cefalorraquídeo

El examen del líquido cefalorraquídeo (LCR) se ordena frecuentemente por el especialista una vez que el paciente ha sido derivado a un segundo o tercer nivel de atención. A pesar de ello, es de suma importancia que el médico de primer contacto esté familiarizado con el uso de esta herramienta diagnóstica en el contexto del estudio de la demencia. El análisis del LCR es de especial relevancia en el abordaje de sujetos jóvenes con demencia. El estudio citológico y citoquímico puede aportar datos que orienten el diagnóstico hacia enfermedades inflamatorias, como la esclerosis múltiple y algunas vasculitis.² Asimismo, estas pruebas en conjunto con tinciones especiales, cultivo y PCR pueden confirmar una infección crónica del sistema nervioso central, como la panencefalitis esclerosante primaria, la criptococosis, la tuberculosis, entre otras.

Asimismo, existe interés creciente por encontrar biomarcadores que puedan medirse en el líquido cefalorraquídeo y ayuden al diagnóstico específico de alguna de las demencias de origen neurodegenerativo. Aunque actualmente estos biomarcadores se usan solo con fines de investigación, algunas autoridades en diferentes países del mundo han empezado a aprobar su uso para propósitos diagnósticos.^{32,38} Sin embar-

go, no están indicados para todos los pacientes con demencia y deben ser solicitados por un especialista. Su valor en el contexto clínico se resume en el **Cuadro 7**.

Diagnóstico histopatológico

La realización de una biopsia pocas veces está indicada en el estudio de un paciente con demencia y se reserva para los casos en los que no es posible determinar una causa del cuadro clínico con el abordaje diagnóstico previamente descrito. En esta situación el especialista solicita tal estudio. Esta herramienta debe usarse con cautela, especialmente porque en muchas enfermedades degenerativas no aporta ningún beneficio a la evolución de la enfermedad. Por el contrario, en otros casos puede ser la única forma de conocer la causa del padecimiento. El análisis histopatológico de tejido cerebral también se usa para confirmar el diagnóstico de forma *postmortem* en pacientes con enfermedad de Alzheimer, demencia frontotemporal, demencia con cuerpos de Lewy, enfermedad por priones y otros trastornos neurológicos crónico-degenerativos, especialmente con fines estadísticos, legales y de investigación. En estos trastornos, el estudio histológico se complementa con otras técnicas inmunológicas y moleculares, como la inmunohistoquímica, inmunofluorescencia y el Western

blot, para evidenciar la existencia de depósitos de proteínas anómalas o mal plegadas que subyacen a cada enfermedad. En el **Cuadro 8** se describen algunos hallazgos histopatológicos característicos de las causas de demencia más frecuentes en el mundo.^{32,42}

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Existen algunas condiciones clínicas que pueden simular un cuadro de demencia o sobreponerse a una enfermedad neurodegenerativa subyacente y exacerbar sus manifestaciones clínicas. Estos trastornos deben ser identificados por el médico familiar y tratados por él mismo o por el especialista con el objetivo de realizar una evaluación neuropsicológica más acertada y establecer el diagnóstico preciso. Entre estos trastornos deben evaluarse los siguientes:

Depresión

La depresión puede disminuir las capacidades cognitivas de un individuo y al mismo tiempo esta afección puede ser secundaria a la enfermedad neurodegenerativa de base.⁴³ Independientemente de lo anterior, la depresión debe diagnosticarse y tratarse antes de evaluar la función mental. Para su identificación pueden usarse las escalas de depresión de Beck

Cuadro 7. Biomarcadores en líquido cefalorraquídeo para el estudio de la demencia

Causa de demencia	Biomarcadores
Enfermedad de Alzheimer	Proteína tau total elevada Proteína tau fosforilada elevada Beta amiloide 42 disminuida Índice beta amiloide 42/40 disminuido Proteína neurofilamento ligero elevada
Demencia frontotemporal	Elevación inespecífica de proteína tau total
Demencia vascular	No disponibles
Demencia con cuerpos de Lewy	Alfa sinucleína disminuida
Enfermedad por priones (Creutzfeldt-Jakob)	Enolasa neurona específica elevada Proteína 14-3-3 elevada Proteína tau total elevada

**Cuadro 8.** Hallazgos histopatológicos de las principales causas de demencia

Causa de demencia	Hallazgos en el estudio histopatológico de tejido cerebral
Enfermedad de Alzheimer	Existencia de deposición de proteína A β en placas neuríticas aunado a la evidencia de conglomerados de proteína tau hiperfosforilada en marañas neurofibrilares
Demencia frontotemporal	Se observa pérdida neuronal y astrocitosis con cuerpos de Pick o sin ellos, o pérdida neuronal con espongiosis y astrocitosis mínima sin cuerpos de Pick
Demencia con cuerpos de Lewy	El diagnóstico se establece mediante la observación de cuerpos de Lewy, que son acúmulos de α -sinucleína intracelulares que pueden detectarse con ácido peryódico de Schiff o anticuerpos dirigidos contra dicha proteína
Enfermedad por priones	Se observa pérdida neuronal, vacuolización (llamada en este caso cambio esponjiforme), gliosis y depósitos de la proteína priónica (PrP ^{Sc}). Clásicamente para el diagnóstico definitivo se requiere la identificación de PrP ^{Sc} resistente a proteasas con inmunohistoquímica o Western blot

A β : beta amiloide; PrP^{Sc}: proteína priónica.

en sujetos menores de 65 años y la escala de depresión geriátrica (GDS, por sus siglas en inglés) de Yesavage para sujetos mayores de esa edad. Algunas características clínicas útiles para diferenciar entre depresión y otras causas de demencia se muestran en el **Cuadro 5**. Una vez diagnosticada, se recomienda tratar la depresión con un inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina durante cuatro a seis semanas antes de repetir o realizar por primera vez las pruebas neuropsicológicas.⁴⁴

Trastornos del sueño

Diferentes alteraciones del sueño, incluido el síndrome de apnea/hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS), insomnio, síndrome de movimientos periódicos de las extremidades durante el sueño y síndrome de piernas inquietas, pueden simular o agravar la demencia.⁴⁵ Por tanto, es necesario buscar intencionadamente la existencia de estos padecimientos en sujetos que acudan a valoración por disminución en sus capacidades mentales. En el caso del SAHOS, éste puede identificarse con alto grado de precisión haciendo uso de los cuestionarios de Epworth y Berlín.

Delirio

Este padecimiento es sinónimo de una alteración sistémica aguda potencialmente mortal y puede manifestarse como única causa de demencia o añadida a una enfermedad neurodegenerativa de base como la enfermedad de Alzheimer. El delirio debe investigarse extensamente para determinar su causa y prescribir un tratamiento inmediato que generalmente requiere hospitalización.⁴⁶

Por último, el médico familiar deberá derivar al paciente a un nivel de atención mayor para que reciba un tratamiento especializado. Las guías nacionales han establecido ciertos criterios de referencia enfocados únicamente en la población geriátrica mayor a 70 años. Sin embargo, los autores de este documento consideran que independientemente de la causa, todos los sujetos con algún grado documentado de deterioro de la función cognitiva deben valorarse en un centro hospitalario de segundo o tercer nivel. Lo anterior no implica el final de la participación del médico de primer contacto porque éste deberá dar seguimiento que permita evaluar de forma continua la progresión de la enfermedad, así

como detectar la aparición de comorbilidades que puedan influir en el tratamiento establecido o que requieran un manejo específico adicional, además de identificar la aparición de posibles efectos adversos de los medicamentos prescritos para el manejo del padecimiento subyacente. Por tanto, deberá mantener estrecha comunicación con el especialista y atender sus recomendaciones. El manejo farmacológico y no farmacológico de la demencia está mas allá de los objetivos de esta revisión, pero existen trabajos previos que abordan de forma amplia el tema.^{47,48}

CONCLUSIONES

La demencia tiene gran efecto en la calidad de vida de los individuos afectados, por lo que su identificación oportuna en el primer nivel de atención puede proporcionar a los pacientes la oportunidad de tener un diagnóstico certero y un tratamiento especializado dirigido a disminuir la carga de la enfermedad y a enlentecer la progresión de la misma. Debido a la transición demográfica y epidemiológica que atraviesa la población mundial, cada vez será más común que el médico general o familiar se enfrente a pacientes con problemas cognitivos durante su práctica diaria. Por tanto, revisiones como ésta representan una herramienta para la difusión de la información clínica útil en el abordaje de pacientes con demencia y deben estimular la continua capacitación del personal de salud en el manejo de éste y otros trastornos neurológicos frecuentes.

REFERENCIAS

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edn (DSM-V). Washington DC, USA: American Psychiatric Association, 2013.
2. Rossor MN, Fox NC, Mummery CJ, Schott JM, Warren JD. The diagnosis of young-onset dementia. *Lancet Neurol* 2010; 9 (8): 793-806. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70159-9
3. Moore A, Frank C, Chambers LW. Role of the family physician in dementia care. *Can Fam Physician* 2018; 64 (10): 717-719.
4. Raz N, Gunning-Dixon FM, Head D, Dupuis JH, Acker JD. Neuroanatomical correlates of cognitive aging: evidence from structural magnetic resonance imaging. *Neuropsychology* 1998;12(1):95-114. doi: 10.1037//0894-4105.12.1.95
5. Raz N, Rodrigue KM, Head D, Kennedy KM, Acker JD. Differential aging of the medial temporal lobe: a study of a five-year change. *Neurology* 2004; 62 (3): 433-438. doi: 10.1212/01.wnl.0000106466.09835.46
6. Harada CN, Natelson Love MC, Triebel KL. Normal cognitive aging. *Clin Geriatr Med* 2013; 29 (4): 737-752. doi: 10.1016/j.cger.2013.07.002
7. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characteristics and outcome. *Arch Neurol* 1999; 56: 303-308. doi: 10.1001/archneur.56.3.303
8. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7 (3): 270-279. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.008
9. Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2018: the state of the art of dementia research. Alzheimer's Disease International. London, UK. 2018. Disponible en: <https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2018.pdf?2>
10. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement* 2013; 9 (1): 63-75. doi: 10.1016/j.jalz.2012.11.007
11. World Health Organization. World Health Report 2003. Shaping the Future. Geneva: World Health Organization; 2003. Disponible en: https://www.who.int/whr/2003/en/whr03_en.pdf?ua=1
12. Harvey RJ, Skelton-Robinson M, Rossor MN. The prevalence and causes of dementia in people under the age of 65 years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74 (9): 1206-1209. doi: 10.1136/jnnp.74.9.1206
13. Libre Rodriguez JJ, Ferri CP, Acosta D, Guerra M, Huang Y, Jacob KS, et al. Prevalence of dementia in Latin America, India, and China: a population-based cross-sectional survey. *Lancet*. 2008; 372 (9637): 464-474. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61002-8
14. Sachdev PS, Lipnicki DM, Kochan NA, Crawford JD, Thalamuthu A, Andrews G, et al. The prevalence of mild cognitive impairment in diverse geographical and ethnocultural regions: The COSMIC Collaboration. *PLoS One* 2015; 10 (11): e0142388. doi: 10.1371/journal.pone.0142388
15. Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, Andersen K, Di Carlo A, Breteler MM, et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology* 2000; 54 (11 Suppl 5): S4-9.



16. Scarabino D, Gambina G, Broggio E, Pelliccia F, Corbo RM. Influence of family history of dementia in the development and progression of late-onset Alzheimer's disease. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2016; 171B (2): 250-6. doi: 10.1002/ajmg.b.32399
17. van der Lee SJ, Wolters FJ, Ikram MK, Hofman A, Ikram MA, Amin N, et al. The effect of APOE and other common genetic variants on the onset of Alzheimer's disease and dementia: a community-based cohort study. *Lancet Neurol* 2018; 17 (5): 434-444. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30053-X
18. Viswanathan A, Rocca WA, Tzourio C. Vascular risk factors and dementia: how to move forward? *Neurology*. 2009; 72 (4): 368-374. doi: 10.1212/01.wnl.0000341271.90478.8e
19. Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2012; 11 (11): 1006-12. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70191-6
20. Thomson RS, Auduong P, Miller AT, Gurgel RK. Hearing loss as a risk factor for dementia: A systematic review. *Laryngoscope Investig Otolaryngol* 2017; 2 (2): 69-79. doi: 10.1002/lio2.65
21. Byers AL, Yaffe K. Depression and risk of developing dementia. *Nat Rev Neurol* 2011; 7 (6): 323-331. doi: 10.1038/nrneurol.2011.60
22. Kalaria RN, Maestre GE, Arizaga R, Friedland RP, Galasko D, Hall K, et al. Alzheimer's disease and vascular dementia in developing countries: prevalence, management, and risk factors. *Lancet Neurol* 2008; 7 (9): 812-826. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70169-8
23. Kelley BJ, Boeve BF, Josephs KA. Young-onset dementia: demographic and etiologic characteristics of 235 patients. *Arch Neurol* 2008; 65 (11): 1502-1508. doi: 10.1001/archneur.65.11.1502.
24. Sampson EL, Warren JD, Rossor MN. Young onset dementia. *Postgrad Med J* 2004; 80 (941): 125-139. doi: 10.1136/pgmj.2003.011171
25. Haubois G, Annweiler C, Launay C, Fantino B, de Decker L, Allali G, et al. Development of a short form of Mini-Mental State Examination for the screening of dementia in older adults with a memory complaint: a case control study. *BMC Geriatr* 2011; 11: 59. doi: 10.1186/1471-2318-11-59
26. O'Bryant SE, Humphreys JD, Smith GE, Ivnik RJ, Graff-Radford NR, Petersen RC, et al. Detecting dementia with the mini-mental state examination in highly educated individuals. *Arch Neurol* 2008; 65 (7): 963-967. doi: 10.1001/archneur.65.7.963.
27. Trzepacz PT, Hochstetler H, Wang S, Walker B, Saykin AJ. Relationship between the Montreal Cognitive Assessment and mini-mental state examination for assessment of mild cognitive impairment in older adults. *BMC Geriatr*. 2015; 15: 107. Doi: 10.1186/s12877-015-0103-3
28. Ostrosky-Solís F, Ardila A, Rosselli M. NEUROPSI: A brief neuropsychological test battery in Spanish with norms by age and educational level. *J Int Neuropsychol Soc* 1999; 5 (5): 413-433. DOI: 10.1017/S1355617799555045
29. Katz S, Downs TD, Cash HR, Grotz RC. Progress in development of the index of ADL. *Gerontologist* 1970; 10 (1): 20-30.
30. Sclan SG, Reisberg B. Functional assessment staging (FAST) in Alzheimer's disease: reliability, validity, and ordinality. *Int Psychogeriatr* 1992; 4 Suppl 1: 55-69. doi: 10.1017/s1041610292001157
31. Masellis M, Sherborn K, Neto P, Sadovnick DA, Hsiung GY, Black SE, et al. Early-onset dementias: diagnostic and etiological considerations. *Alzheimers Res Ther* 2013; 5 (Suppl 1): S7. doi: 10.1186/alzrt197
32. Elahi FM, Miller BL. A clinicopathological approach to the diagnosis of dementia. *Nat Rev Neurol* 2017; 13 (8): 457-476. doi: 10.1038/nrneurol.2017.96
33. Tripathi M, Vibha D. Reversible dementias. *Indian J Psychiatry* 2009; 51 (Suppl. 1): S52-S55.
34. Custodio N, Montesinos R, Lira D, Herrera-Pérez E, Bardales Y, Valeriano-Lorenzo L. Mixed dementia: A review of the evidence. *Dement Neuropsychol* 2017; 11 (4): 364-370. doi: 10.1590/1980-57642016dn11-040005
35. Moroney JT, Bagiella E, Desmond DW, Hachinski VC, Mölsä PK, Gustafson L, et al. Meta-analysis of the Hachinski Ischemic Score in pathologically verified dementias. *Neurology* 1997; 49 (4): 1096-105. doi: 10.1212/wnl.49.4.1096
36. Evans WR, Hendriksz CJ. Niemann-Pick type C disease - the tip of the iceberg? A review of neuropsychiatric presentation, diagnosis and treatment. *BJPsych Bull*. 2017; 41 (2): 109-114. doi: 10.1192/pb.bp.116.054072
37. Scott KR, Barrett AM. Dementia syndromes: evaluation and treatment. *Expert Rev Neurother* 2007; 7 (4): 407-422. doi: 10.1586/14737175.7.4.407
38. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N, et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56 (9): 1143-53. doi: 10.1212/wnl.56.9.1143.
39. Staffaroni AM, Elahi FM, McDermott D, Marton K, Karageorgiou E, Sacco S, et al. Neuroimaging in dementia. *Semin Neurol* 2017; 37 (5): 510-537. doi: 10.1055/s-0037-1608808
40. Wieser HG, Schindler K, Zumsteg D. EEG in Creutzfeldt-Jakob disease. *Clin Neurophysiol* 2006; 117 (5): 935-51. doi: 10.1016/j.clinph.2005.12.007
41. Tsolaki A, Kazis D, Kompatsiaris I, Kosmidou V, Tsolaki M. Electroencephalogram and Alzheimer's disease: clinical and research approaches. *Int J Alzheimers Dis* 2014; 2014: 349249. <https://doi.org/10.1155/2014/349249>
42. Budka H. Neuropathology of prion diseases. *Br Med Bull*. 2003; 66 (1): 121-30. doi: 10.1093/bmb/66.1.121
43. Fischer P. The spectrum of depressive pseudo-dementia. *J Neural Transm Suppl* 1996; 47: 193-203.
44. Koenig AM, Bhalla RK, Butters MA. Cognitive functioning and late-life depression. *J Int Neuropsychol Soc* 2014; 20 (5): 461-467. doi: 10.1017/S1355617714000198

45. Wennberg AMV, Wu MN, Rosenberg PB, Spira AP. Sleep disturbance, cognitive decline, and dementia: A review. *Semin Neurol* 2017; 37 (4): 395-406. doi: 10.1055/s-0037-1604351
46. Marchington KL, Carrier L, Lawlor PG. Delirium masquerading as depression. *Palliat Support Care* 2012; 10 (1): 59-62. doi: 10.1017/S1478951511000599
47. De Oliveira AM, Radanovic M, de Mello PC, Buchain PC, Vizzotto AD, Celestino DL, et al. Nonpharmacological Interventions to reduce behavioral and psychological symptoms of dementia: A systematic review. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 218980. doi: 10.1155/2015/218980
48. Schwarz S, Froelich L, Burns A. Pharmacological treatment of dementia. *Curr Opin Psychiatry* 2012; 25 (6): 542-50. doi: 10.1097/YCO.0b013e328358e4f2

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.