

Título: Entre el deterioro cognitivo leve y la normalidad: la madeja por devanar.

Autor. Ángel L. Martínez Nogueras

En esta ocasión escribiré sobre un tema que ocupa una buena parte de mi quehacer como neuropsicólogo, el cribado o diagnóstico del deterioro cognitivo leve (DCL). Desde ya les anuncio que en este texto no encontrarán referencias a técnicas complementarias como TC, RMN, SPECT, PET-PIB, estudio genético, punción lumbar y proteinopatías, ni otros aspectos tecnológicos por el estilo. Por el contrario, encontrarán el punto de vista y el trabajo de un neuropsicólogo de consulta privada en una pequeña clínica de provincia, que “tan sólo” cuenta con la mejor de las herramientas diagnósticas del DCL, la evaluación neuropsicológica.

¡Vamos allá! Durante el ejercicio de nuestro trabajo en una consulta de neuropsicología, ya sea en sesiones de evaluación o de rehabilitación, es habitual encontrarnos con situaciones en las que resulta muy difícil, aunque muy necesario, determinar si el nivel de rendimiento mostrado por un sujeto en la realización de una tarea se encuentra dentro de lo que podríamos entender como normal, o, por el contrario, es indicativo de que estamos ante un signo de deterioro cognitivo que, posiblemente, pueda ser la manifestación de una enfermedad o lesión neurológica subyacente. Es decir, inevitablemente nos topamos con el concepto de normalidad que, en el contexto de trabajo de un neuropsicólogo, juega un papel no sólo relevante, sino crítico, ya que de su interpretación depende el hecho de que, por ejemplo, emitamos un determinado diagnóstico sindrómico como apoyo a un diagnóstico etiológico, que una función cognitiva sea añadida como prioritaria en nuestro plan de intervención, o nada de lo anterior y que el diagnóstico sea de normalidad, y váyase usted tranquilo a su casa, aunque, si viene por esta consulta dentro de 6 meses para realizar un seguimiento, mejor que mejor.

En la figura 1 se puede observar una representación habitual del continuo normalidad-deterioro cognitivo leve-demencia, en el que existen dos zonas grises o de incertidumbre que son las que complican las predicciones y decisiones clínicas. La primera de ellas se encuentra en el punto que inclinaría el diagnóstico hacia la enfermedad o hacia la normalidad, y la segunda lo haría hacia el Deterioro Cognitivo Leve o el diagnóstico de una demencia. En este texto me voy a centrar en la primera de las zonas grises, que es la zona que correspondería a las primeras quejas y signos leves de deterioro cognitivo que motivarían la visita al neuropsicólogo y al neurólogo, y que, a la postre, podrían ser los primeros signos de una enfermedad neurodegenerativa subyacente. En este sentido, una de las principales líneas de trabajo encaminadas a discernir los límites entre la

normalidad y el deterioro cognitivo incipiente son las investigaciones llevadas a cabo con grandes muestras de sujetos sanos, cuyo objetivo es establecer unos criterios normativos firmes que nos ayuden a determinar los rangos de rendimiento cognitivo normal a lo largo del ciclo vital en diferentes grupos de edad y nivel educativo (Grober et al., 2015; Harrington et al., 2017). Aunque quizás, en el esfuerzo por marcar el punto de inflexión entre lo que se podría considerar rendimiento cognitivo normal de lo que no, destaquen los trabajos realizados en torno al concepto de Deterioro Cognitivo Leve (DCL). El DCL, concepto no exento de críticas (aunque hay que reconocerle que, al menos, genera entendimiento entre profesionales), se considera como un posible estadio de transición entre el envejecimiento normal y la demencia. Remarco lo de “posible”, ya que debe hacerse notar que el diagnóstico de DCL no asegura de forma ineludible la evolución a una demencia ni que se esté padeciendo una enfermedad neurodegenerativa en fase inicial. No obstante, su detección o diagnóstico constituye un hecho más que suficiente para ponernos en alerta y comenzar un proceso de exploración y seguimiento a corto plazo del paciente. Ya sé que lo que voy a decir a continuación es una obviedad, pero lo añado. El DCL, aunque puede ser de ayuda y orientación hacia un posible diagnóstico etiológico, supone tan sólo un diagnóstico sindrómico, es decir, no indica nada más allá del hecho de que una persona presenta un rendimiento de una o varias funciones cognitivas por debajo de lo esperable según su edad y nivel educativo, en tal grado que llega a ser clínicamente relevante y que, por tanto, sería susceptible de ser estudiado con el fin de concretar un diagnóstico etiológico. Por ejemplo, durante los días que he estado escribiendo este texto he diagnosticado DCL de predominio amnésico a tres pacientes de entre 59 y 64 años, y tras recoger todas las pruebas neuropsicológicas y médicas se ha determinado, obviamente en colaboración con el neurólogo, que uno de ellos fue ocasionado por la toma de Fentanilo para el dolor; el otro es de origen vascular, posiblemente relacionado con una historia clínica que incluía factores de riesgo de enfermedad cardiovascular como hipertensión arterial y Diabetes Mellitus II, junto a insuficiencia mitral; y el tercero de ellos un caso de fibromialgia de 10 años de evolución, agravado por un COVID-19 con neumonía bilateral, aunque ya con quejas cognitivas previas al COVID-19. ¡Ay, la fibromialgia! Los disgustos y preocupaciones que ocasionan a los pacientes llegados a cierta edad, muchos llegan a consulta muy asustados por si sus problemas de memoria son la antesala de un Alzheimer. Qué el día de mañana alguno de ellos pueda desarrollar Alzheimer, pues es posible, nadie lo puede descartar, pero, a día de hoy, sus DCL apuntan a causas que no tienen nada que ver con una enfermedad neurodegenerativa. En cualquier caso, tampoco quiero que nadie me malinterprete con los dos ejemplos anteriores, ser diagnosticado de DCL se asocia con una probabilidad elevada de acabar desarrollando una demencia (Petersen y Negash, 2008; Oltra-Cucarella et al., 2018).

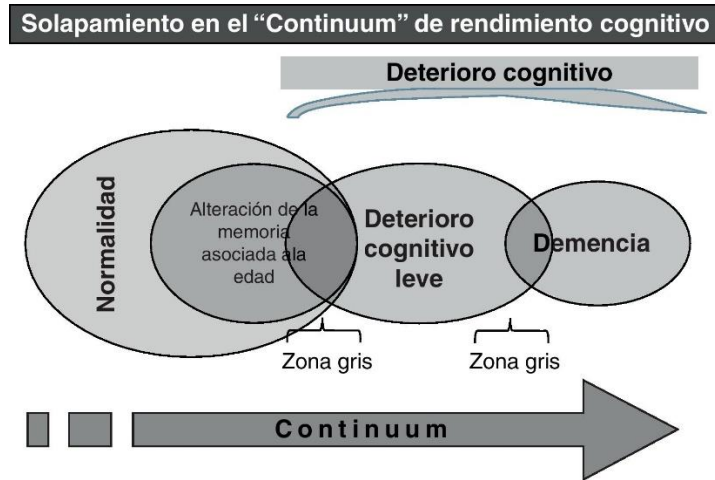


Figura 1. Sustituid la frase “alteración de la memoria asociada la edad” por “declive cognitivo asociado a la edad”. No sólo puede declinar la memoria, es más, con la edad no tiene porqué declinar la memoria y sí hacerlo otras funciones cognitivas. Todavía sigue copando los titulares la tiranía de las pérdidas de memoria.

En cuanto a los criterios diagnósticos del DCL, estos incluyen preocupación con respecto a un cambio en la cognición manifestado por el sujeto y/o un informante, deterioro del rendimiento en una o más funciones cognitivas, dificultades en la realización de actividades de la vida diaria instrumentales complejas y ausencia de demencia (Petersen, 2004; Winblad 2004). De la anterior definición de DCL nos centraremos sólo en uno de sus puntos, a partir del cual surgen un par de preguntas obligada en relación con el texto que hoy nos ocupa, ¿Qué entendemos por deterioro del rendimiento de una función cognitiva? ¿Qué hecho determina que emitamos un diagnóstico de DCL o de normalidad tras valorar a un paciente? Vaya por delante que la respuesta no es nada sencilla. Sobre este asunto, los trabajos sobre DCL ofrecen un punto de vista complementario al de la neuropsicología del envejecimiento normal y responden a esta cuestión proponiendo unos criterios psicométricos de consenso, con el fin de cuantificar y clasificar las variaciones clínicamente significativas del rendimiento cognitivo. Es decir, tratan de encontrar el punto de inflexión que, una vez superado, nos ofrezca la certeza, o la mínima duda razonable, de que un sujeto presenta un declive de su rendimiento cognitivo en tal grado que este deba ser considerado como deficitario. Los criterios psicométricos comúnmente usados establecen que se sospecha de deterioro de una función cognitiva cuando la puntuación de un sujeto en una prueba neuropsicológica se encuentre, según las diferentes propuestas, 1, 1´28, 1´5, e, incluso, 2 desviaciones típicas por debajo de la media según su grupo normativo de referencia (Geurtsen et al., 2014; Oltra-Cucarella et al., 2018). El hecho de que tras muchos años de investigación aún no exista un acuerdo generalmente aceptado sobre qué criterio psicométrico (1, 1´28, 1´5, o 2) refleja con mayor precisión las variaciones clínicamente relevantes del rendimiento cognitivo debe

tomarse como un vivo reflejo de la complejidad que entraña cuantificar y definir qué es la cognición normal y cuándo debemos considerarla como deficitaria. Un inciso, estimado lector, si ha llegado hasta aquí y prevé encontrar en este texto una solución a este dilema, le prevengo ya, no ponga a enfriar aún su mejor cerveza, tan sólo expondré más incertidumbres que certezas sobre este laberinto de decisiones clínicas que es el diagnóstico neuropsicológico.

Junto a los anteriores puntos de corte psicométricos, para dirimir la cuestión que aquí se está tratando, se ha propuesto una solución que, sumada al resto de partes del puzzle, aporta otra interesante pieza para su resolución. Habitualmente, cuando valoramos a un paciente con el fin de diagnosticar un posible deterioro cognitivo empleamos una batería compuesta por varios test y subtest, ¿No es así? Pues esta cuestión trivial genera otro debate no exento de miga. Si de una batería de evaluación con 5, 7 o 10 pruebas, con sus respectivos subtest y puntuaciones, un sujeto rinde por debajo de la media tan sólo en uno, dos o tres de ellos, ¿Debemos diagnosticarle un deterioro cognitivo? ¿Acaso si tomamos al azar a una persona de la calle no hay bastantes posibilidades de que haga mal alguna de las pruebas que le pasásemos? Si alguna vez habéis valorado sujetos control para algún estudio seguro que os habéis encontrado con alguno de ellos que han hecho alguna prueba igual o peor que el grupo de pacientes. Ojo, hablo de sujetos sanos con alto funcionamiento en su día a día, pero que sencillamente son torpes haciendo alguna de nuestras pruebas de evaluación. Complicado ¿Verdad? Para facilitar la toma de decisiones ocasionada por esta cuestión, Oltra-Cucarella et al., (2021) nos proponen un criterio, llamado *Number of Impaired Tests (NIT)*, que viene a decir que podemos sospechar que una persona muestra un rendimiento cognitivo inusual cuando obtiene una o más puntuaciones bajas en baterías con hasta dos medidas, dos o más puntuaciones bajas en baterías con 3 a 9 medidas y tres o más puntuaciones bajas en baterías con 10 medidas, tomando, a su vez, como referencia el criterio psicométrico de 1,5 dt por debajo de la media poblacional. Por si no lo han sospechado aún, con los test breves de cribado, tipo Mini Mental, no se puede hacer este tipo de cálculos, aunque tampoco sirven para diagnosticar un DCL, claro.

En cualquier caso, sin menoscabo de lo anterior y para añadir más leña al fuego, no podemos perder de vista que los datos normativos poblacionales en los que buscar esas diferencias individuales en términos de desviaciones típicas no son infalibles, como mucho, son sólo orientativos, ¿Has dicho sólo orientativos? Si, he dicho sólo orientativos, ¡Ya no podemos fiarnos ni de una tabla de datos objetivos, fíjate tú! Los datos normativos no deben emplearse de forma taxativa, ni debemos basar nuestras decisiones clínicas solamente en ellos. Estos datos suelen estar creados en base a variables como la edad, el género y el nivel educativo, pero la realidad es mucho más compleja de baremar, y estas tres variables tan sólo explican una parte de la variabilidad del rendimiento cognitivo que pueda presentar un sujeto, no ya en relación con otros

sujetos de sus mismas características, sino consigo mismo a lo largo de un periodo de tiempo determinado. Dicha variabilidad está mediada por un complejo amalgama de factores entre los que se incluyen el nivel cultural y socioeconómico, las enfermedades sistémicas actuales o pasadas, la toma de medicamentos, el nivel de rendimiento cognitivo premórbido, la reserva cognitiva y cerebral, el estado de ánimo, la motivación, los estilos de vida, la actividad física, las relaciones sociales, la experiencia vital, los déficits sensoriales o motores, o la carga genética (Deary et al., 2009; Lindenberger, 2014; Melis et al., 2014; Reuter-Lorenz y Cooke, 2016). Y, por añadido, la creación de datos normativos poblacionales tampoco está exenta del sesgo de selección de la muestra. El punto de corte para considerar un diagnóstico de deterioro cognitivo puede variar de forma muy significativa si dichos baremos están creados con una muestra con un alto nivel de funcionamiento cognitivo, o si, por el contrario, la muestra se ha contaminado con sujetos que ya se encuentran en la fase preclínica de una enfermedad neurodegenerativa (Johnson et al., 2009). Por tanto, cuando toda esta complejidad se concreta en un caso clínico particular, es decir, en una persona que se sienta frente a nosotros en nuestra consulta, con sus preocupaciones y su amalgama único de factores mediadores del rendimiento cognitivo, es cuando cobran valor la observación, la entrevista, el arte de confeccionar la anamnesis de cada caso y el razonamiento clínico como partes fundamentales de nuestras decisiones e intervención profesional, a las que se suman otros aspectos técnicos como las aportaciones o soluciones psicométricas antes comentadas. Nadie dijo que fuera fácil hacer una evaluación neuropsicológica. Tampoco baladí, ya que nuestro dictamen puede pesar como una losa tanto en nuestro paciente como en nosotros. ¿Acaso a ninguno de vosotros os ha temblado alguna vez el pulso a la hora de rellenar el diagnóstico sindrómico de un paciente que os consulta por miedo a estar padeciendo los primeros síntomas de un Alzheimer?

Prosigamos por el empedrado camino. Además de los anteriores factores de variabilidad interindividual y del criterio de normalidad cognitiva, también debemos tener en cuenta la variabilidad intraindividual natural tanto en el declive como en el mantenimiento de los distintos procesos cognitivos conforme envejecemos, ya que no todos ellos se ven afectados de la misma forma con el paso de los años. Esto se concreta en el estudio y definición del perfil neuropsicológico característico del envejecimiento normal, que trata de reflejar qué procesos cognitivos suelen declinar y cuáles conservarse durante el avance normal de la edad. Aunque con algunas diferencias, la mayoría de las publicaciones están de acuerdo en afirmar que durante el envejecimiento normal se observa el deterioro de uno o varios de los siguientes procesos cognitivos (Drag y Bieliauskas, 2010; Salthouse, 2010; Harada et al., 2013; Blazer y Yaffe, 2015; Harrington et al., 2017):

- Atención selectiva, atención dividida y span atencional.

- Memoria episódica anterógrada, y declive de los procesos de recuperación espontánea de la información previamente almacenada.
- Funciones ejecutivas como fluidez verbal, memoria de trabajo, formación de conceptos, flexibilidad cognitiva, abstracción y control inhibitorio.
- Lenguaje expresivo, con presencia de disfluencias y el fenómeno de “tener una palabra en la punta de la lengua.
- Velocidad de procesamiento de la información. De forma particular en tareas que implican velocidad de procesamiento con cierta carga cognitiva, como las tareas de Dígito Símbolo, pero no en tareas de tiempo de reacción simples, como las de detección e identificación de estímulos sencillos. En relación con la velocidad de procesamiento, no debemos dejar de mencionar el hecho de que su enlentecimiento, propio de la edad, influye negativamente en el rendimiento del resto de procesos cognitivos (Salthouse, 1996).
- Habilidades visuoperceptivas y habilidades visuoespaciales como atención visuoespacial, memoria visuoespacial, orientación espacial, rotación mental de objetos, o la velocidad de procesamiento visuoespacial también se ven afectadas por la edad. No obstante, también hay quien apunta que parte de este declive del rendimiento visuoespacial puede estar mediado por el deterioro de procesos ejecutivos como la memoria de trabajo, la planificación o la resolución de problemas (Libon et al., 1994).

En cuanto a las habilidades visuoperceptivas y el resto de las gnosias parece existir el acuerdo generalizado de que se mantienen intactas con la edad, por lo que la detección de cualquier signo agnóstico en un sujeto debe hacernos ser cautos y plantearnos llevar a cabo un estudio neuropsicológico y neurológico exhaustivo. Sin embargo, en este punto se hace necesario realizar un inciso y destacar que el estudio de las agnosias no sólo es que haya pasado de puntillas en gran parte de la investigación sobre neuropsicología del envejecimiento normal y el DCL, sino que directamente ha sido casi obviado, por lo que su presencia y relevancia clínica podrían estar siendo subestimadas. Nunca encontraremos aquello que no buscamos, y las agnosias se encuentran orbitando por la periferia de los intereses de los neuropsicólogos, lo que explicaría la pírrica cantidad de bibliografía publicada sobre esta función cognitiva y su deterioro, tanto en envejecimiento normal como en su posible función como marcador cognitivo de deterioro cognitivo leve.

Junto a los aspectos cognitivos, con el paso de los años también se producen una serie cambios neurobiológicos que podrían estar subyaciendo al perfil neuropsicológico observado en el envejecimiento normal. Entre estos cambios, el más evidente es la pérdida de volumen tanto de

sustancia gris, especialmente en lóbulos frontales y lóbulos temporales, como de sustancia blanca, acompañándose del subsiguiente ensanchamiento de los ventrículos cerebrales. No obstante, más allá de las medidas de atrofia cerebral global y regional, en el campo del envejecimiento están ganando relevancia los estudios de conectividad cerebral funcional. Un hallazgo interesante de este tipo de trabajos es el relacionado con la Default Mode Network (DMN) (Red Neuronal por Defecto (RND), en español), formada por distintas áreas de asociación como la corteza prefrontal dorsomedial, corteza prefrontal ventromedial, corteza cingulada posterior, corteza retrosplenial, precuneus, lóbulo parietal inferior, lóbulo temporal lateral y la formación hipocampal, incluyendo córtex entorrinal y córtex parahipocampal (Buckner et al., 2008). La integridad de esta red es sensible al proceso de envejecimiento, observándose que con el avance normal de la edad aparece un patrón de alteración de la conexión entre las subredes anterior y posterior de la DMN, que ocurriría de forma independiente al fenómeno de atrofia cortical, y que se correlaciona con el perfil de declive cognitivo característico del envejecimiento normal (Jones et al., 2011; Sala-Llonch et al., 2015).

En resumen, en la intimidad de una consulta de neuropsicología, sin más medios técnicos ni compañía que nosotros mismos, la decisión de emitir un diagnóstico de DCL o de normalidad requiere tanto de conocimientos técnicos como de un pulso firme. Bueno, en realidad, quizás no estemos tan solos, como compañía tenemos a un montón de gente estudiando e investigando sobre este tema con el fin de allanar nuestro camino. Entre las aportaciones más relevantes que pueden ser de ayuda en nuestras consultas se encuentran los criterios psicométricos (1, 1'28, 1'5, o 2 dt), el criterio *Number of Impaired Tests (NIT)*, la concreción del posible perfil neuropsicológico del envejecimiento normal, la creación de datos normativos cada vez más refinados, la evaluación neuropsicológica por procesos y, cómo no, la experiencia clínica que aglutina la capacidad de observación y de exploración mediante la entrevista, es decir, escuchar, escuchar y escuchar, más preguntar y repreguntar al paciente y su familia, complementado con nuestras baterías de test neuropsicológicos.

Bibliografía

- Grober, E., Mowrey, W., Katz, M., Derby, C., & Lipton, R. B. (2015). Conventional and robust norming in identifying preclinical dementia. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 37(10), 1098-1106.
- Harrington, K. D., Lim, Y. Y., Ames, D., Hassenstab, J., Rainey-Smith, S., Robertson, J., ... & Maruff, P. (2017). Using robust normative data to investigate the neuropsychology of cognitive aging. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 32(2), 142-154.
- Petersen RC, Negash S. Mild cognitive impairment: an overview. *CNS Spectr* 2008.
- Oltra-Cucarella, J., Ferrer-Cascales, R., Alegret, M., Gasparini, R., Díaz-Ortiz, L. M., Ríos, R., Martínez-Nogueras, Á. L., Onandia, I., Pérez-Vicente, J. A., Cabello-Rodríguez, L., & Sánchez-SanSegundo, M. (2018). Risk of progression to Alzheimer's disease for different neuropsychological Mild Cognitive Impairment subtypes: A hierarchical meta-analysis of longitudinal studies. *Psychology and aging*, 33(7), 1007–1021.
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of internal medicine*, 256(3), 183-194.
- Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund L-O, et al. Mild cognitive impairment - beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med* 2004; 256: 240-6.
- Geurtsen, G. J., Hoogland, J., Goldman, J. G., Schmand, B. A., Tröster, A. I., Burn, D. J., & Litvan, I. (2014). Parkinson's disease mild cognitive impairment: application and validation of the criteria. *Journal of Parkinson's disease*, 4(2), 131-137.
- Oltra-Cucarella, J., Sánchez-SanSegundo, M., Rubio-Aparicio, M., Arango-Lasprilla, J. C., & Ferrer-Cascales, R. (2021). The Association Between the Number of Neuropsychological Measures and the Base Rate of Low Scores. *Assessment*, 28(3), 955–963.
- Deary, I. J., Corley, J., Gow, A. J., Harris, S. E., Houlihan, L. M., Marioni, R. E., ... & Starr, J. M. (2009). Age-associated cognitive decline. *British medical bulletin*, 92(1), 135-152.
- Lindenberger, U. (2014). Human cognitive aging: Corriger la fortune? *Science*, 346(6209), 572-578.
- Reuter-Lorenz, P. A., & Cooke, K. A. (2016). Neuropsychology of aging, past, present and future: Contributions of Morris Moscovitch. *Neuropsychologia*, 90, 117-124.
- Melis, R., Marengoni, A., Angleman, S., & Fratiglioni, L. (2014). Incidence and predictors of multimorbidity in the elderly: a population-based longitudinal study. *PloS one*, 9(7), e103120.
- Johnson, D. K., Storandt, M., Morris, J. C., & Galvin, J. E. (2009). Longitudinal study of the transition from healthy aging to Alzheimer disease. *Archives of neurology*, 66(10), 1254-1259.
- Drag, L. L., & Bieliauskas, L. A. (2010). Contemporary review 2009: cognitive aging. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*, 23(2), 75-93.
- Salthouse, T. A. (2010). Selective review of cognitive aging. *Journal of the International neuropsychological Society*, 16(5), 754-760.

- Harada, C. N., Love, M. C. N., & Triebel, K. L. (2013). Normal cognitive aging. *Clinics in geriatric medicine*, 29(4), 737-752.
- Blazer, D. G., & Yaffe, K. (2015). *Cognitive aging: Progress in understanding and opportunities for action*. C. T. Liverman (Ed.). Washington, DC: National Academies Press.
- Harrington, K. D., Lim, Y. Y., Ames, D., Hassenstab, J., Rainey-Smith, S., Robertson, J., ... & Maruff, P. (2017). Using robust normative data to investigate the neuropsychology of cognitive aging. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 32(2), 142-154.
- Salthouse, T. A. (1996). The processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychological review*, 103(3), 403.
- Libon, D. J., Glosser, G., Malamut, B. L., Kaplan, E., Goldberg, E., Swenson, R., & Prouty Sands, L. (1994). Age, executive functions, and visuospatial functioning in healthy older adults. *Neuropsychology*, 8(1), 38-43.
- Buckner, R. L., Andrews-Hanna, J. R., & Schacter, D. L. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease *Ann NY Acad Sci* 2008; 1124: 1-38.
- Jones, S. V., & O'Brien, J. T. (2014). The prevalence and incidence of dementia with Lewy bodies: a systematic review of population and clinical studies. *Psychological medicine*, 44(4), 673-683.
- Sala-Lluch, R., Bartrés-Faz, D., & Junqué, C. (2015). Reorganization of brain networks in aging: a review of functional connectivity studies. *Frontiers in psychology*, 6, 663.