



Facultad de Farmacia – Universidad de Sevilla

Trabajo de Fin de Grado. Grado en Farmacia



INTERVENCIÓN Y MANEJO DEL DETERIORO COGNITIVO LEVE EN FARMACIA COMUNITARIA

Autor/a: Estefanía Guzmán Suárez

Tutor/a: Purificación Muñoz Fernández

Departamento: Farmacia y Tecnología Farmacéutica

Tipología: Revisión bibliográfica

Resumen

Debido al propio envejecimiento, a la genética y a la reserva cognitiva, los adultos mayores pueden quedar expuestos a una disfunción cognitiva con pésimas consecuencias para su salud, para el día a día de sus familiares y para la economía estatal. Se centra el objetivo de esta revisión en constatar pautas generales de abordaje sobre el deterioro cognitivo en esta población, incidiendo en factores relacionados con la etiología o progresión de la enfermedad y en atribuir a la detección precoz la importancia de adelantar intervenciones preventivas en etapas de la cronología clínica aún efectivas terapéuticamente.

Analizamos el primer estudio de detección precoz de deterioro cognitivo desde la farmacia comunitaria: centros de asistencia sanitaria más accesibles y confiables para los pacientes, quienes todavía parecen mostrarse reticentes a evaluarse cognitivamente. Entretanto, la literatura científica concentra en los biomarcadores una idónea apuesta de futuro para el diagnóstico cognitivo detallado, capaz de discernir el desgaste cognitivo que conforma la antesala a una patología de demencia próximamente instaurada.

Palabras clave: Neuroplasticidad, envejecimiento, deterioro cognitivo, deterioro cognitivo leve, farmacia comunitaria, cribado, detección precoz.

Abstract

Due to aging itself, genetics and cognitive reserve, older adults may be exposed to cognitive dysfunction with disastrous consequences for their health, for the daily life of their relatives and for the state economy. The aim of this review is to establish general guidelines for the approach to cognitive impairment in this population, focusing on factors related to the etiology or progression of the disease and attributing to early detection the importance of advancing preventive interventions in stages of clinical chronology that are still therapeutically effective.

We analyzed the first study of early detection of cognitive impairment from community pharmacies: more accessible and reliable health care centers for patients, who still seem to be reluctant to be cognitively evaluated. In the meantime, the scientific literature focuses on biomarkers as an ideal bet for the future for detailed cognitive diagnosis, capable of discerning the cognitive decline that forms the prelude to a dementia pathology soon to be established.

Keywords: Neuroplasticity, ageing, cognitive dysfunction, mild cognitive impairment, community pharmacy, screening, early diagnosis.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1.	INTRODUCCIÓN.....	4
1.1.	CONTEXTUALIZACIÓN GENERAL: PROCESOS DE REGULACIÓN COGNITIVA	4
1.2.	ENVEJECIMIENTO Y LONGEVIDAD.....	4
1.2.1.	Alteraciones morfológicas.....	5
1.2.2.	Alteraciones bioquímicas	5
1.2.3.	Alteraciones funcionales.....	5
1.3.	DETERIORO COGNITIVO LEVE	5
1.3.1.	Sintomatología y signos de detección de deterioro cognitivo leve (DCL)	6
1.4.	JUSTIFICACIÓN.....	7
2.	OBJETIVOS DE INVESTIGACIÓN	7
3.	METODOLOGÍA	8
4.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	9
4.1	IMPORTANCIA DE LA DETECCIÓN PRECOZ DEL DETERIORO COGNITIVO.....	9
4.1.1.	Riesgo de evolución a demencia	10
4.1.1.1.	Demencia de alzheimer	10
4.1.2	Epidemiología del deterioro cognitivo: prevalencia e incidencia del envejecimiento prolongado y su disfuncionalidad cognitiva	12
4.1.2.1.	Proyecciones de futuro	14
4.1.3	Variables categóricas: influencia en el diagnóstico y la evolución de la enfermedad	14
4.1.3.1.	Edad, envejecimiento y esperanza de vida	15
4.1.3.2.	Genética	16
4.1.3.3.	Sexo y género.....	17
4.1.3.4.	Ocupación y funcionamiento social.....	18
4.1.3.5.	Nivel adquisitivo	19
4.1.3.6.	Nivel educativo	20
4.1.3.7.	Distribución geográfica, etnias y razas.....	20

4.1.4. Impacto económico	21
4.1.4.1. Proyecciones de futuro	22
4.2 EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA DEL DETERIORO COGNITIVO	22
4.2.1 Criterios de evaluación diagnóstica en la detección del deterioro cognitivo	22
4.2.1.1. Razones de probabilidad.....	23
4.2.1.2. Sensibilidad y especificidad	23
4.2.1.3. Valores predictivos (VPP, VPN).	23
4.2.2 Instrumentos de detección precoz de deterioro cognitivo. Biomarcadores.	23
4.2.2.1. Biomarcadores del líquido cefalorraquídeo (LCR)	24
4.2.2.2. Biomarcadores plasmáticos	24
4.2.2.3. Biomarcadores estructurales de imágenes	25
4.2.2.4. Biomarcadores de imágenes funcionales.....	25
4.2.2.5. Biomarcadores electrofisiológicos.....	26
4.3 PROYECTO DE INTERVENCIÓN.....	26
4.3.1 Proyecto Neuraxcare.....	26
4.3.2 Diseño y método del proyecto.....	28
4.3.2.1 Validez del método de recolección de datos.....	28
4.3.2.2. Procedimiento.....	30
5. CONCLUSIONES	32
6. BIBLIOGRAFÍA	33

1. INTRODUCCIÓN

1.1. CONTEXTUALIZACIÓN GENERAL: PROCESOS DE REGULACIÓN COGNITIVA

El sistema cerebral cuenta con una reserva intrínseca e innata predispuesta por factores biológicos y genéticos. El volumen de nuestro cerebro, así como su número de neuronas y densidad sináptica, serán características inamovibles.

No obstante, el encéfalo humano dispone de la capacidad de regular el correcto funcionamiento de sus redes neuronales, así como de revertir y contrarrestar daños neurológicos que puedan acontecer durante el proceso vital (Arriola-Manchola et al.,2017). Acoge entre sus componentes una corteza superficial rugosa de significativa importancia en la captación y acumulación de somas neuronales (materia gris), que garantizarán la recepción y transferencia informacional entre los diversos sistemas del organismo.

Cabe resaltar en ella la integración de diversas estructuras (ínsula, corteza cingulada y corteza prefrontal) indispensables como base neurocognitiva en el circuito nervioso más complejo.

Como añadido, la estructura hipocámpica dispone de herramientas para la reparación de conexiones neuronales. La ampliación del árbol dendrítico neuronal y su densidad ('arborización') sumado a un incremento de células gliales, otorgan a la estructura una capacidad de neuroplasticidad presente incluso a avanzada edad y deterioro orgánico.

Estas adaptaciones compensatorias discurren patentes en cada proceso y etapa coexistentes a lo largo de la vida. El desequilibrio entre los procesos de neuro-regulación demandados y los recursos neuro-protectores disponibles sirven de excepción ante este efecto. El estado de compensación no podrá efectuarse, desencadenando daños cerebrales no resueltos que serán traducidos a modo de deterioro cognitivo.

1.2. ENVEJECIMIENTO Y LONGEVIDAD

La edad (de igual modo que los factores hereditarios) no constituye un elemento alterable, e integra la razón primaria en la relación entre envejecimiento y desórdenes patológicos en el área de la cognición. Desde la farmacia comunitaria, Climent & Molinero (2017) consolidan la importancia de descubrir tales desbarajustes a tiempo, procurando frenar la tendencia que exhibe la demencia a duplicar su probabilidad cada 5 años entre los 65 y 85 años de vida.

La neurofisiología implicada en la etapa gerontológica nos permite considerar una secuencia de cambios estructurales posiblemente inductores del detrimento cognitivo. Alteraciones somáticas interconectadas entre sí que el análisis de Borrás-Blasco & Viña-Ribes (2016) secciona y clasifica según las siguientes categorías:

1.2.1. Alteraciones morfológicas

La reducción del número de neuronas, dendritas y espinas dendríticas y su consecuente simplificación en transmisión sináptica tendrán un efecto global a nivel del sistema nervioso. Las células envejecidas tienden, además, a acumular depósitos de sustancias que, en niveles excedentes, trastornan la funcionalidad del sistema cerebral.

Sin mecanismos compensatorios, ambos eventos (posiblemente combinados con lesiones arterioscleróticas obstructivas o con rotura de capilares) determinarán una mayor asociación a patologías neurodegenerativas.

1.2.2. Alteraciones bioquímicas

La senectud evidencia una menor producción de factores de crecimiento neurotrófico (BDNF y GDNF) y de moléculas de adhesión (integrinas, cadherinas y selectinas) necesarias para mantener la capacidad de neuroplasticidad cerebral.

A nivel de reacción metabólica, la vejez somatiza dificultades circulatorias vinculadas con la cantidad de glucosa y oxígeno disponibles para las células del cerebro. Las disfunciones sinápticas desequilibran el nivel de neurotransmisores. Esta supresión podrá acelerar el riesgo de padecer enfermedades degenerativas por hipoxia, isquemia o interrupción neurológica.

1.2.3. Alteraciones funcionales

El envejecimiento se extiende hacia un mayor riesgo de deformación cognitiva y de acontecimiento de patologías neurológicas. Las pruebas de electroencefalografía realizadas en sujetos de tal grupo etario denotan alteraciones fisiológicas complementadas por signos, posteriormente mencionados, característicos y representativos de modo frecuente en personas de esta población.

En materia de factores causantes, la cronificación de procesos inflamatorios unida a la escasez de mecanismos que lidien contra un estrés oxidativo intensificado podrá menguar la adaptación del sistema nervioso frente a los daños cerebrales acontecidos, ocasionando una degeneración en funciones sinápticas, cognitivas y conductuales capaz de conducir a un deterioro cognitivo manifiesto y sintomático (Fernández-Viadero et al., 2016).

1.3. DETERIORO COGNITIVO LEVE

A fin de poner en conocimiento la cuestión principal de esta revisión, una explicación concisa a la par que completa permite precisar la definición de deterioro cognitivo leve como una entidad clínica multifactorial y heterogénea en cuanto a etiología, sintomatología y curso. Se sujeta a una amplia variabilidad interindividual y de factores fisiológicos y ambientales.

Hace referencia a una situación de disfunción cognitiva superior a la que cabría esperar en una persona en función de su edad y nivel intelectual, que no llega a constatar alteración en las actividades de la vida diaria y que, en el mayor de los casos, aumenta con el transcurso del tiempo (Arriola-Manchola et al.,2017).

1.3.1. Sintomatología y signos de detección de deterioro cognitivo leve (DCL)

Como desencadenante principal ante la consideración de una evaluación clínica: una preocupación cognitiva expresada por el paciente, cuidador o especialista (Albert et al.,2011).

Estas alteraciones deben ser adquiridas (en meses o años de evolución) y objetivables mediante test psicométricos respecto del grupo de la misma edad y nivel cultural, determinando a través de ellos el grado de minusvalía, de ser caso afirmativo.

Conocer los signos y formas de manifestación de la enfermedad nos permitirá constatar la aparición de afectaciones relacionadas con agravios en contexto de deterioro cognitivo, y que son a su vez consecuencia de procesos, posteriormente debatidos, como la relación que mantiene la longevidad como factor de causa (a pesar incluso de corresponder a una etapa que, por lo general, presume de mayor perfeccionamiento léxico-semántico (mayor razonamiento verbal y amplitud de vocabulario) y de mejoras en la memoria de conocimiento objetivo).

De entre las observaciones sintomáticas, serán potenciales indicativos de deterioro cognitivo leve la presencia de alteración en uno o más de los siguientes dominios psico-conductuales:

- **Reducción en la velocidad de procesamiento de información y capacidad psicomotriz:** Menor flexibilidad mental, enlentecimiento motor y limitado lenguaje y/o inteligencia no verbal.
- **Afectación en la funcionalidad de las vías frontales y de la sustancia blanca:** Efecto por el cual los pacientes con deterioro cognitivo sostienen dificultades en la atención multifocal y habilidades visoespaciales, así como quejas en la memoria episódica y consecuentes dificultades de aprendizaje y recuerdo de información reciente, principal indicativo para discernir entre los posibles modelos de manifestación del deterioro cognitivo (amnésico y no amnésico). Siendo esta la afección más común en progresión a demencia.
- **Funcionamiento social u ocupacional:** Alteraciones lo suficientemente leves como para no ser consideradas evidencias significativas.
- **Tareas ejecutivas:** Trastornos leves en el razonamiento y manejo de tareas complejas (capacidad de pensar, tomar decisiones, pagar facturas, preparar comidas, hacer la compra...), sin llegar a perderse la independencia de sus funciones cotidianas. El paciente

sabe valerse por sí mismo, aunque con mayor número de errores. Requisito indispensable no presentar evidencias de demencia.

1.4. JUSTIFICACIÓN

El periodo evolutivo del deterioro cognitivo permanece asociado a un mal pronóstico, empeora con el tiempo y puede desembocar en enfermedad y consecuencias graves. El riesgo de mortalidad llega a intensificarse dos veces en pacientes cuyas capacidades cognitivas progresan hacia el desarrollo de demencia, y los tratamientos anti-demenciales existentes continúan siendo generalmente ineficaces para abordar su detención (López-Mongil & López-Trigo, 2016).

Estudios de investigación centrados en esta temática recogen que el porcentaje de evolución a demencia en pacientes sometidos a un año de seguimiento abarca entre un 15- 41% (Geslani et al., 2005), y establecen el grado de progresión anual a su vez en un 11% por mediación de estudios realizados en pacientes durante cuatro años (Mitchell & Shire-Feshki, 2008).

La sociedad española de geriatría y gerontología, contemplando entre los factores demográficos de la población española una sociedad envejecida, decreta un reto de futuro que otorgue importancia a profundizar sobre el impacto que puede envolver el deterioro cognitivo leve en la salud mental de nuestros mayores.

El compromiso social, sanitario y ético implícito en la profesión farmacéutica acentúan tal exigencia en la protección de la salud del paciente que, como profesionales del colectivo, se convierte su participación en dicho desafío en un deber de cumplimiento obligado.

2. OBJETIVOS DE INVESTIGACIÓN

Resulta necesario abordar estrategias de detección e intervención precoces ligadas a encontrar procedimientos de actuación y garantías de efectividad para el paciente y sus cuidadores. El problema de investigación se centra en la inquietud de saber si existe la posibilidad de emprender diagnósticos de detección de deterioro cognitivo desde establecimientos comunitarios como las oficinas de farmacia. Por ende, las decisiones dirigidas a la resolución del mismo implican los siguientes objetivos de investigación:

- Conocer el estado de la cuestión de deterioro cognitivo y demencia en adultos mayores.
- Advertir la problemática de factores de riesgo y variables categóricas como posibles influyentes en la involución del progreso terapéutico.
- Trazar líneas de actuación para el diagnóstico precoz de la enfermedad, recurriendo a instrumentos y evaluaciones que permitan advertir un posible estado patológico neuropsiquiátrico incluso en etapas preclínicas.

- Intervenir mediante educación sanitaria en materia de prevención, incluyendo la consideración de habitar estilos de vida que permitan controlar el progreso de la enfermedad antes incluso de su aparición.

3. METODOLOGÍA

La literatura científica analizada mantiene su centro en PubMed como una de las bases de datos más prestigiosas a nivel biomédico, de cara a representar la mayor parte de la información aportada. Tras ello, se completa la búsqueda en Scopus y Web of Science para englobar áreas de conocimiento centradas en el ámbito de las ciencias sociales.

Nuestro objeto de estudio, tanto en castellano como en idioma anglosajón, ha sido nombrado por multitud de términos, lo que dificulta la delimitación conceptual del mismo y, con esta, la búsqueda de información relativa a él. Por ello, se diferenciarán dos búsquedas:

- La búsqueda en PubMed solo será en inglés.
- La búsqueda en Scopus y Web of Science será doble, en castellano e inglés.

La búsqueda en ambos casos se inicia con el uso de los operadores booleanos.

La cadena de búsqueda conformada en inglés ha sido: “cognitive dysfunction*” **OR** “cognitive impairment*”.

La cadena de búsqueda conformada en castellano ha sido “deterioro de cognitivo*” **OR** “disfunción cognitiva*”.

Se ha añadido el asterisco para incluir en la búsqueda palabras con raíz similar como, por ejemplo, los plurales de ambos términos.

Respecto de la información obtenida, la orientación del contexto se ha alcanzado guiando la búsqueda mediante la aplicación de dos filtros principales: humanos (humans) y adultos mayores (older adults), cribando este último según edad (“65+ years” y “80 and over”).

Con la pretensión, además, de hacer de esta revisión bibliográfica una redacción científica con carácter reciente, se han aplicado filtros temporales tales como “1 year” y “5 years” para proporcionar las actualizaciones de cada materia.

Esta búsqueda primaria se ha sometido a un proceso de selección según tipología de estudio para encauzar aún más la perspectiva. La aplicación del filtro “revisiones sistemáticas” garantiza este efecto.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 IMPORTANCIA DE LA DETECCIÓN PRECOZ DEL DETERIORO COGNITIVO

Los pacientes no suelen buscar atención médica por demencia temprana (López & Kuller, 2019), y datos recabados a través de la Oficina Censal de Salud y Envejecimiento de Chicago (Rajan et al., 2021) y de estudios sobre envejecimiento, demografía y memoria (Hudomiet et al., 2019) demostraron que, fuera del entorno de investigación, una porción sustancial de aquellos que reúnen criterios de diagnóstico no está siendo diagnosticada con demencia.

El hecho de envejecer expone a la población a acumular neurodegeneración y mayor riesgo de problemas cognitivos, y los pacientes se muestran cada vez más preocupados ante la idea de deterioro.

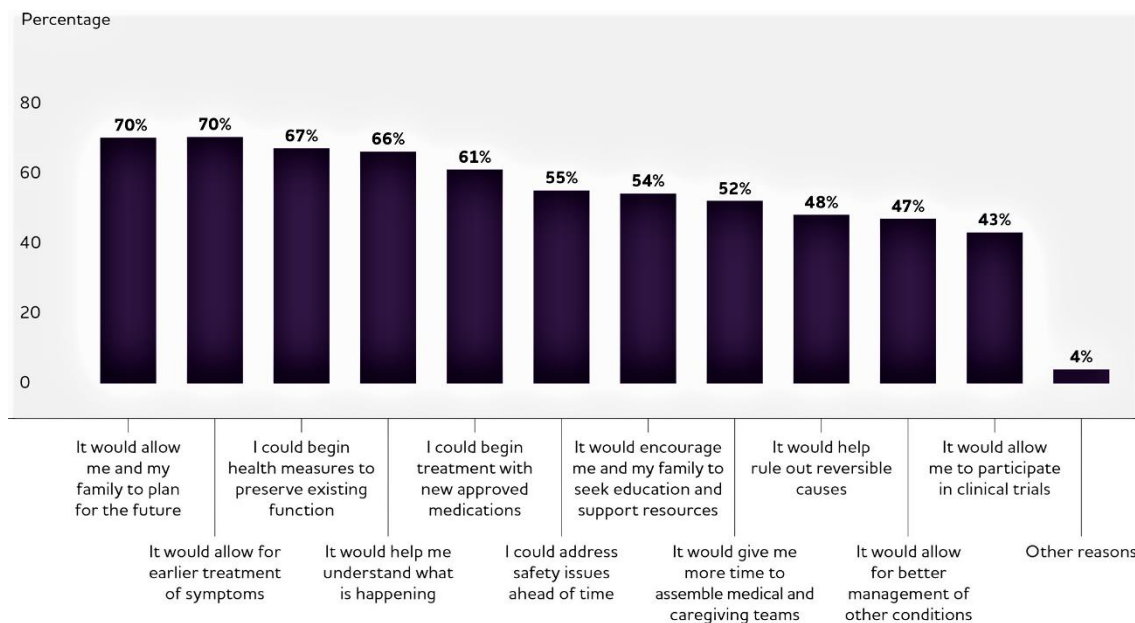


Figura 1. Gráfica de las razones implicadas en la importancia de un diagnóstico precoz de deterioro cognitivo o Alzheimer entre adultos estadounidenses

Más de un 20% de las personas en edades posteriores a 60 años sufren afecciones neurales, conformando el 6,6% de la discapacidad presente en ese grupo aquellos trastornos mentales y del sistema nervioso (Rueda-Hernández, 2022).

No obstante, la historia natural de la enfermedad sólo podrá ser manejada a través de modelos preventivos basados en el diagnóstico precoz. Gil-Gregorio (2016) encuentra en ello una premisa para establecer un plan de cuidados, de proyecto vital y económico que permita al paciente un tratamiento adecuado, así como un amparo en forma de apoyo psicosocial y educativo. Propuesta de fundamental importancia para contrarrestar la tendencia del 50-70% de pacientes con DCL con riesgo de evolucionar a demencia en un periodo de 5 años, y/o de mostrarse más vulnerables ante cualquier otro tipo de trastornos.

4.1.1. Riesgo de evolución a demencia

Se precisa conocer el proceso evolutivo de una enfermedad para adquirir la capacidad de derivar su pronóstico hacia una mejor intervención orientada a la resolución del conflicto.

La enfermedad de Alzheimer (EA) continúa copando la mayoría de los casos de demencia en el mundo junto a la demencia vascular, inclusive en actualizaciones recientes (Wang et al., 2021).

4.1.1.1. Demencia de Alzheimer

Su sucesión de etapas clínicas conlleva una demencia progresiva, y según los puntajes de clasificación en la escala de demencia clínica (CDR) presentan la siguiente correspondencia cronológica:

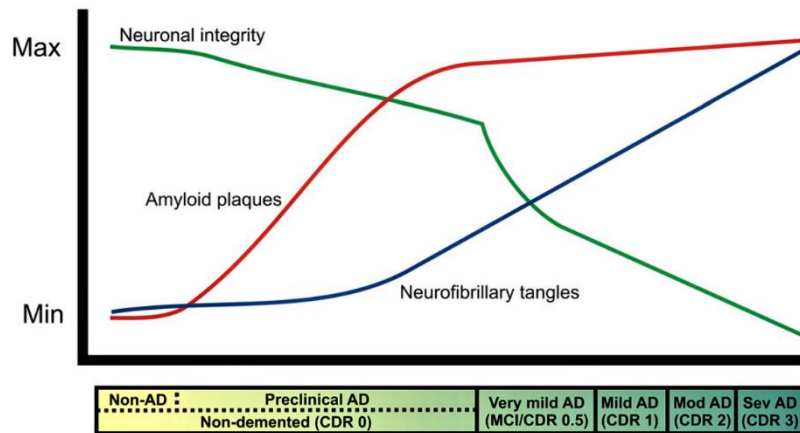


Figura 2. Gráfica de evolución temporal de estadios patológicos y clínicos de la enfermedad de Alzheimer. (Extraída de Tarawneh & Holtzman, 2010).

CDR 0. Etapa preclínica de la enfermedad.

Sucede un tiempo anterior a la pérdida neuronal irreversible y abarca el inicio de tres condiciones patológicas.

1.- A cuenta de la enzima β -secretasa (BACE1): se activa la vía amiloidogénica. Las isoformas del péptido A β amiloide (A β 40 y A β 42) inician una etapa de acumulación que se extiende 10-15 años en el cerebro sin demencia (formando placas seniles junto a neuritas distróficas, microglías y astrocitos reactivos), dañando procesos sinápticos. [Línea roja]

2.- Se inicia una reducción progresiva hasta llegar a pérdidas neuronales dramáticas en regiones cerebrales, asociadas con la instauración de la demencia. [Límite verde]

3.- A su vez, la proteína tau localizada en los axones experimenta una hiperfosforilación anormal y se contrapone a su objetivo habitual de estabilizar el citoesqueleto neuronal. Dicha interacción con neurofilamentos y microtúbulos irá conduciendo a una acumulación gradual de NFT u ovillos neurofibrilares. [Línea azul]

CDR 0.5, 1, 2 y 3. El inicio de las etapas de deterioro cognitivo se corresponde con esta correlación, y se presenta por su parte acompañado de síntomas. Cada uno de ellos con origen primario en un efecto de atrofia característico de la enfermedad.

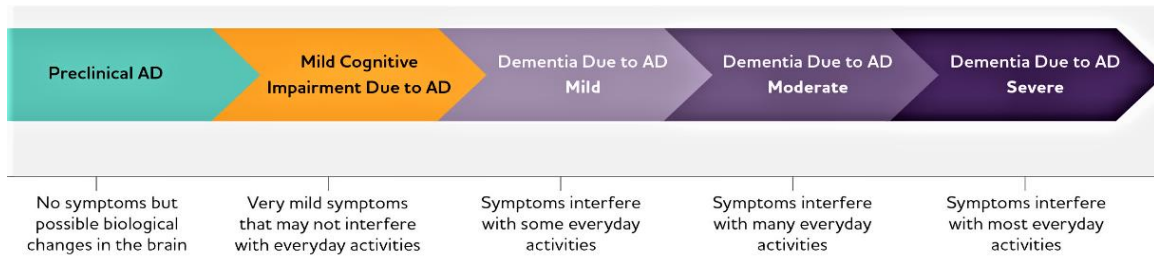


Figura 3. Continuidad sintomática en la EA. (Extraído de Asociación Americana de Alzheimer, 2022)

La causalidad de esta atrofia ha sido recurrente objeto de estudio a lo largo de la historia científica. Bechterew (1900) ya asociaba la sucesión de desórdenes cognitivos con la afectación del proceso de formación del hipocampo, consecuencia resultante por efectos lesivos en una corteza entorrinal (C.E) que demostró ser el principio de todo (Braak & Braak, 1992; Hyman et al., 1984), y desencadenante, a su vez, de una afección en la memoria anterógrada debido a la asociación ésta también presenta con la formación hipocámpica (Zola-Morgan et al., 1986). No obstante, cabe resaltar que, a pesar de constituir el mayor factor de riesgo, el envejecimiento no se constituye como causa única y suficiente capaz de provocar la atrofia característica de la demencia Alzheimer. Así quedó recogido por Sobreviela y colaboradores (1997):

Tabla 1. Importancia de la corteza entorrinal como desencadenante de la atrofia de EA. Comparativa entre funcionalidad en deterioro por envejecimiento y por enfermedad de Alzheimer (Elaboración propia).

ANÁLISIS DE LA CORTEZA ENTORRINAL EN EL ENVEJECIMIENTO	ANÁLISIS DE LA CORTEZA ENTORRINAL EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER
El área de la C.E medida disminuyó un 11'4% en personas mayores de 65 años sin demencia.	El área de la C.E medida disminuyó un 20% comparativamente con el grupo control de más de 65 años sin demencia.
El aspecto histológico es comparable a lo largo de las décadas. Únicamente en las dos últimas décadas examinadas (de 91-110 años) se aprecia una reducción de células por una aparente disminución del grosor de la corteza entorrinal, siendo esta atrofia además armónica y uniforme.	El aspecto histológico muestra que el mayor despoblamiento neuronal corresponde a una mayor duración de la enfermedad, y que afectaba más intensamente a las regiones laterales y caudales. Además de asociarse reducciones neuronales del 60% y del 40% en sus capas II y V respectivamente, siendo las de mayor reflejo de degeneración neurofibrilar (Gómez-Isla et al., 1996).

Estas consideraciones, unidas al refuerzo de investigaciones como las realizadas por Braak & Braak (1992), mantienen en las cortezas entorrinal y perirrinal el origen de estas lesiones. No sorprende que la pérdida de memoria sea el primer signo de alerta (Sobreviela et al., 1997).

La memoria declarativa (aquella relacionada con el recuerdo) se presentará deteriorada en pacientes con deterioro amnésico; y, a su vez, permite la apreciación de dos subtipos sobre los que se descompone su concepto: memoria semántica y episódica (Squire, 2004).

Será la memoria semántica la única que el paciente de demencia amnésica preservará, manteniendo intacto su concepto acerca de elementos del mundo. La memoria episódica, sin embargo, refleja el almacenamiento de eventos autobiográficos que dependen de un contexto temporal o espacial, y otorgará buenos resultados incluso como buen marcador evolutivo del deterioro cognitivo leve (Gil-Gregorio, 2016).

La revisión sistemática efectuada por Petersen y colaboradores (2001) verifica mediante recolección de estudios que un bienio basta para que un estado de DCL prevalezca hacia demencia, respaldando el concepto que Morris y colaboradores (2001) atribuyeron desde la Universidad de Washington, y que sostiene al DCL como una “etapa prodrómica de demencia”.

4.1.2 Epidemiología del deterioro cognitivo: prevalencia e incidencia del envejecimiento prolongado y su disfuncionalidad cognitiva

La identificación de un caso es fundamental para registrar la propia epidemiología de la enfermedad y para impedir una progresión a demencia en el paciente capaz de aumentar su vulnerabilidad frente a otros trastornos (López & Kuller, 2019).

En 2019, el número de personas mayores de 60 años ascendía a 1000 millones. Lo recoge así la Organización Mundial de la Salud (OMS) evidenciando que los residentes en etapa de vejez siguen creciendo en todas las regiones, y que seguirá precipitándose en países desarrollados.

Se calcula en un 5-8% la población general de 60 años o más que sufre demencia en un determinado momento, representando el 11,9% de los años vividos con discapacidad debido a una enfermedad no transmisible. Es por ello por lo que, sumado a la creciente proporción de envejecidos, se convierte a la demencia en un problema mundial de salud pública en rápido crecimiento, registrando cada año 10 millones de casos nuevos y proyectando una estimación esperada de 82 y 125 millones de personas afectadas con demencia entre 2030 y 2050.

Entre la población afectada por demencia, España contó con 800.000 enfermos en 2017. Siendo de esperar que las previsiones apunten una cifra incrementada de 1.800.000 incluso para 2050, lo que podría involucrar consecuencias graves para pacientes, familiares y para la sostenibilidad del propio Sistema Nacional de Salud (Climent & Molinero, 2017).

Los datos recogidos por el Censo de Salud y Envejecimiento de Chicago en el informe más contemporáneo de la Asociación Americana de Alzheimer (2022) nos permite un reflejo real de prevalencia e incidencia actual en dichos trastornos cognitivos (tabla 2; figura 4):

Entre los residentes estadounidenses, aproximadamente 910 mil mayores de 65 años desarrollaron demencia en 2011. Distribuyéndose así en una incidencia de 0.4% entre la población de 65-74 años; registrando entre 75-84 años 32 nuevos casos de diagnóstico de cada 1000 personas de dicho rango etario con demencia; y manteniendo una tendencia al alza que se continúa con una incidencia de 7,6% en mayores de 85 años (76 diagnósticos recientes de cada 1000 personas mayores de 85). Un informe publicado en el volumen 13 de la revista Alzheimer's & Dementia sobre datos y cifras de la enfermedad en 2017 estimó una incidencia con 14-16 millones de nuevos casos de demencia para 2050.

Tabla 2. Prevalencia del DCL en estadounidenses mayores de 60 según edad (Petersen et al., 2018).

Age	Prevalence
60-64	6.7%
65-69	8.4%
70-74	10.1%
75-79	14.8%
80-84	25.2%

En materia de deterioro cognitivo, la prevalencia también aumenta a medida que la edad progresa. Como efecto desfavorable, la OMS estima que la porción global de adultos mayores de 80 años será capaz de triplicarse entre 2020 y 2050, llegando a alcanzar los 426 millones.

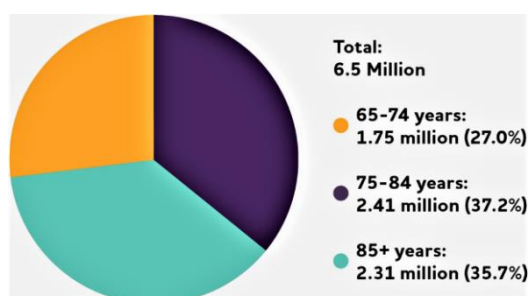


Figura 4. Estimación numérica y proporcional de la población estadounidense mayor de 65 años que presenta EA en 2022 (Rajan et al., 2021).

Se precisan diagnósticos precoces y detallados capaces de registrar cuántos de aquellos, además, se encontrarán en la antesala a una demencia mayor, distinguiendo así el deterioro cognitivo ocasionado por un sutil Alzheimer de inicio temprano. Como ejemplo, la proyección que Rajan y colaboradores (2021) pronosticaron para 2022 con cifra de 6.5 millones de americanos con Alzheimer. La última actualización de la Asociación Americana de Alzheimer puntualiza un alcance de 9.5 millones de americanos en riesgo, si tenemos en cuenta a aquellos

casos de deterioro cognitivo que estén resultando ser la sombra de un inicio de demencia temprana.

La prevalencia de deterioro cognitivo leve acontece con una durabilidad media de 3.5 años según refiere el análisis sobre cognición del estudio de salud cardiovascular de EE.UU (CHS-CS) (López et al., 2012), traducándose así en una etapa de 4-5 años el periodo de progresión desde estado normal a demencia instaurada (López & Kuller, 2019) y manteniendo en el deterioro cognitivo de tipo amnésico una tasa de prevalencia dos veces mayor en comparación con el deterioro no amnésico (Rocca et al., 2011), así como un riesgo cuadruplicado en comparación con aquellos que presentan estados de cognición estables (Ganguli et al., 2004).

4.1.2.1. Proyecciones de futuro

La tasa de incidencia, no obstante, parece encontrarse en estado decreciente gracias a las mejoras sobre los factores de riesgo establecidas durante el siglo XX. Queda registrado entre los datos de 2016 una disminución del 20% en la incidencia de demencia (Matthews et al., 2016; Grasset et al., 2016) en distintas poblaciones europeas.

Si bien, la prevalencia seguirá aumentando debido al reflejo de una menor mortalidad en aquellos pacientes con demencia mantenida, resultante del avance en los recursos logísticos aplicados a la atención sanitaria (Ahmadi-Abhari et al., 2017). A menos que se desarrollen avances médicos para prevenir, retrasar o curar la enfermedad, la prevalencia proliferará.

El Manual de práctica clínica publicado por la Academia Americana de Neurología (AAN) en 2011, sumado a estudios ejecutados por Petersen y colaboradores (2001) demuestran, además, que un rango aproximado de 55-65% de los pacientes que consiguen revertir la demencia a cognición normal, terminan contribuyendo a una proporción de prevalencia elevada al mantener una evolución mayormente ligada a altas tasas finales de conversión a demencia (Petersen et al., 2018; Petersen et al., 2001). Englobando, inclusive, a 119.0 por cada 100 mil habitantes del mundo en el rango etario de 30-64 años con demencia de inicio joven (correspondiente a 3.9 millones de afectados más). Y llegando a proyectar en la población estadounidense mayor de 65 un 11% más de lo referido actualmente para 2025 y/o una cifra de 13.8 millones adicional para 2060.

4.1.3 Variables categóricas: influencia en el diagnóstico y evolución de la enfermedad

La mayoría de las enfermedades presentan incidencia y prevalencia con distribuciones bajas o altas según las diferencias de exposición y características idiosincrásicas del huésped. La importancia de evaluar estas variaciones reside en que frecuentemente conduce a la identificación de posibles agentes causales.

4.1.3.1. Edad, envejecimiento y esperanza de vida

En la actualidad, la población supera las barreras cronológicas que el hombre ha definido como una etapa de la vejez (Rueda-Hernández, 2022). Sin diferenciación entre regiones se observa un crecimiento en la esperanza de vida promedio.

Según los datos del Banco Mundial correspondientes a 2020 para Europa y Sudamérica, España mantiene en una media de 82.4 años la longevidad de sus habitantes, precedido únicamente por Suiza en una escala de los 6 países europeos con mayor durabilidad; estableciéndose además la calidad de vida de su población mayor de 60 años (índice global de envejecimiento) hacia un rango de 90.09-52.89% frente al bienestar de 67.6-35.91% que percibe América del Sur.

Tabla 3. Países de Europa y América del Sur con mayor esperanza de vida. Información extraída del Banco Mundial (2020) y Help Age International (2015).

País	Esperanza de vida	Población	Tasa de mortalidad%	Índice Global de Envejecimiento
España	82,40	47,394,223	10,38	61,77
Suiza	83,20	8,667,088	8,80	90,09
Portugal	81,10	10,298,252	12,00	52,89
Italia	82,40	59,257,566	12,60	53,51
Francia	82,30	67,439,599	9,90	71,21
Luxemburgo	81,80	634,730	7,30	69,53
Chile	80,04	19,107,000	6,6	66,27
Panamá	78,33	4,279,000	5,08	67,67
Uruguay	77,77	3,461,732	9,47	59,83
Colombia	77,11	50,374,000	5,56	54,29
Ecuador	76,80	17,268,000	5,11	50,89
Argentina	76,52	44,939,000	7,61	57,53
Perú	76,52	32,510,453	5,79	49,70
Brasil	75,67	210,147,000	6,45	46,16
Paraguay	74,13	7,153,000	5,50	38,87
Venezuela	72,13	28,515,829	6,98	35,91
Bolivia	71,24	11,513,000	6,77	46,21

El informe abordado por Global Health Metrics en 2018 ejecutaba un pronóstico para 2040 en el que 59 de los 195 países analizados superarían, incluso, la esperanza de vida de 80 años. Sumado a un aumento de 4.4 años de media, de entre los cuales, España encabezaría la clasificación: España (85.8), Japón (85.7), Singapur (85.4), Suiza (85.2), Portugal (84.5), Italia (84.5), Israel (84.5), Francia (84.3), Luxemburgo (84.1), Australia 84.1 (Foreman et al., 2018; Rueda-Hernández, 2022).

Esto hace imprescindible que los gobiernos cuenten con políticas públicas que permitan garantizar años de vida saludable en una población mundial afectada por un continuo crecimiento de la esperanza media de vida.

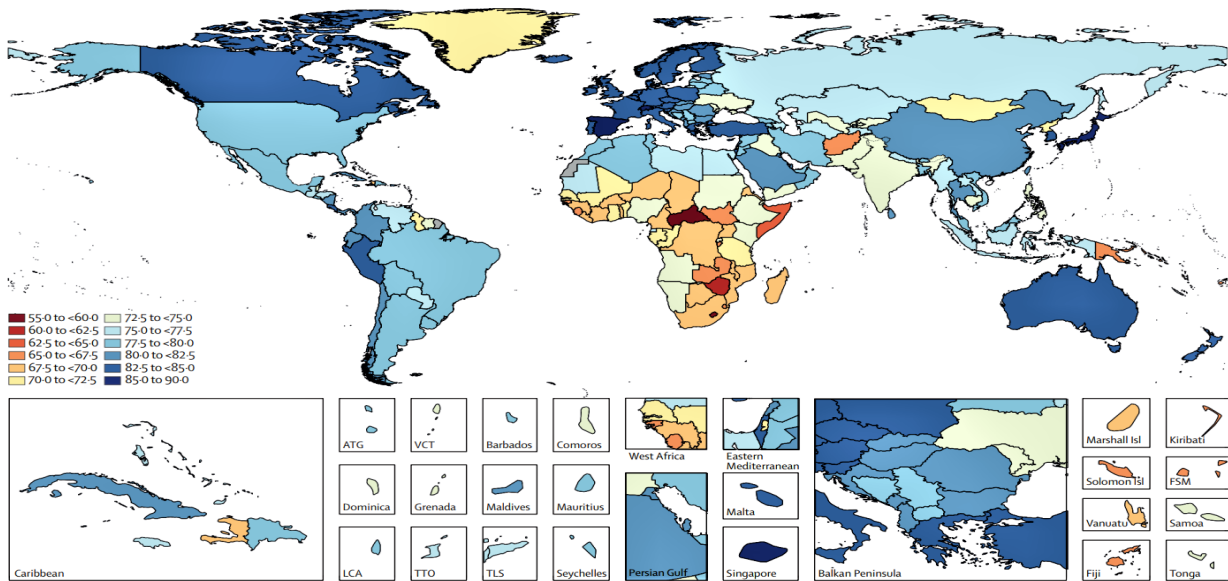


Ilustración 1. Proyecciones mundiales para 2040. Mapa de esperanza de vida para ambos sexos (Extraída de Foreman et al., 2018).

4.1.3.2. Genética

Analizando prototipos de moléculas capaces de unirse a β -amiloides presentes en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de personas con Alzheimer, el genetista Allan Roses encuentra en la apolipoproteína E (APOE) un probable, aunque poco creíble, factor causante.

Heredamos una copia alélica de APOE por cada padre, lo que permite ampliar la variedad y posibilidad genética individual. Sin embargo, el descubrimiento aportaba relevancia cuando los datos mostraban que la herencia de al menos una copia del alelo $\epsilon 4$ aumentaba tres veces el riesgo de desarrollar Alzheimer, siendo adicionalmente hasta 12 veces mayor para quien genéticamente adquirió dos de ellas (Spinney, 2014).

El alelo $\epsilon 4$ se ha asociado genéticamente con las formas familiares más comunes de la enfermedad de Alzheimer, y puede disminuir la edad media de inicio desde 84 a 68 años en parientes con EA de inicio tardío. Asociándose con una edad más temprana en el inicio de la demencia (Gómez-Isla et al., 1996; Roses, 1996), y determinándose como un tipo de homocigosidad capaz de causar Alzheimer (Corder et al., 1993).

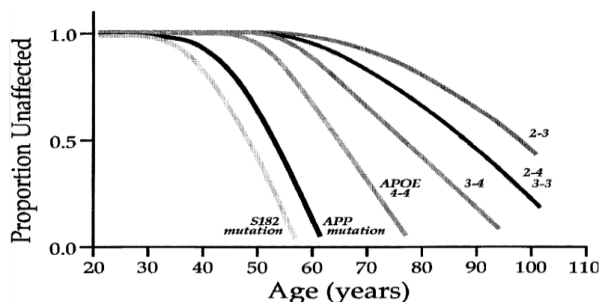


Figura 5. Gráfica sobre la distribución de la edad de inicio de Alzheimer en función de las formas autosómicas dominantes heredadas de los genotipos de APOE. La media de edad de aparición de $\epsilon 4$ es <70 años mientras que en $\epsilon 2-3$ es de <90 años. Las mutaciones de APP y S182 son raras e infrecuentes (Roses, 1996).

La reducción de la edad de inicio de la enfermedad será dependiente de la dosis del gen para aquellos portadores de $\epsilon 4$, correspondiendo a 7-9 años por copia alélica (Michaelson, 2014).

Como desencadenante, se ha encontrado que la isoforma $\epsilon 4$ tiende a descomponerse en fragmentos tóxicos capaces de dañar las mitocondrias y alterar los recursos energéticos y el esqueleto de las células de forma más robusta que la del resto (Kim et al., 2009). Asimismo, la forma alélica $\epsilon 3$ no influye cambios en lo que respecta al riesgo de Alzheimer, y contrariamente, APOE $\epsilon 2$ ratifica una acción protectora positiva al disminuir dicha acumulación (Spinney, 2014).

No obstante, estudios recientes han mostrado la influencia que presentan los antecedentes ancestrales, tanto genéticos como geográficos, reflejando alteraciones en la medida en la que esa APOE $\epsilon 4$ contribuye al deterioro cognitivo (Granot, 2021).

La prevalencia de portadores de $\epsilon 4$ varía según la distribución geográfica y representa mayoría en la población caucásica (60%) (Michaelson, 2014), aportando datos relativos a un 61.3% en el Norte de Europa, 41.1% para Asia y 40.5% correspondiente al Sur de Europa (Ward et al., 2012).

Referente a esto figura la proteína ABCA7, estudiada como factor de inicio tardío en afroamericanos, entre los que duplica el riesgo de desarrollar la enfermedad (Reitz et al., 2013).

4.1.3.3. Sexo y género

Ambas cuestiones afectan la etiología, presentación y resultados en el tratamiento de numerosas enfermedades. Necesitamos aún disponer esfuerzos para comprender cómo las diferencias sexuales pueden afectar la estructura y función del cerebro que desarrolla demencia, lo que nos permitirá identificar factores modificables de riesgo y evitar precipitar conceptualizaciones erróneas en las investigaciones sobre distinciones sexuales de la enfermedad de Alzheimer.

Al menos en EE.UU., los últimos datos recogidos en el informe de la Asociación Americana de Alzheimer (2022) siguen reflejando que, cuando se trata de diferenciar por sexo el riesgo de desarrollar demencias, los hallazgos son mixtos para personas de un mismo rango etario. Lo cual no contrarresta, aun así, el reflejo de una mayor prevalencia de demencia en la población femenina. Sobre los 6.5 millones de estadounidenses mayores de 65 años con Alzheimer, el 12% correspondiente a 4 millones son mujeres, así como el 9% correspondiente a 2.5 millones, hombres. Si proyectamos los datos hasta 2060, las predicciones según sexo, establecidas por Rajan y colaboradores (2021), serían las siguientes:



Figura 6. Gráfica sobre la distribución por sexo del número proyectado de personas en los Estados Unidos (en millones) con enfermedad de Alzheimer clínica de 2020 a 2060 (Rajan et al., 2021).

Existe una asociación directa entre la exposición al estrógeno del periodo reproductivo de las mujeres y el riesgo de demencia. Una mejor exposición al estradiol (por menarquía tardía (≥ 16 años), lapsos reproductivos que conlleven a una etapa de reproducción < 34.4 años, menopausia precoz o histerectomías) confiere un riesgo elevado de demencia (Gilsanz et al., 2019).

Históricamente, se ha excluido al género femenino de acceso igualitario a la educación y a la oportunidad de ocupaciones remuneradas. Después de los 60 años, la tasa promedio de deterioro cognitivo fue mayor al 50% entre mujeres cuyos perfiles de trabajo se centraban en desarrollar tareas familiares no remuneradas después de tener hijos, en comparación incluso con personas del mismo sexo participativas de mano de obra remunerada, lo que sugiere un posible factor de riesgo modificable. Se concluye que la participación en la fuerza laboral puede proteger contra el deterioro de la memoria en el futuro (Mayeda et al., 2020).

Asimismo, también son factores la mayor esperanza de vida y tasa de supervivencia en mujeres, incluso en edades avanzadas (sobre las que afecta con más grado el estado de demencia), así como factores cardiometabólicos que aumentan el riesgo en la mediana edad o el riesgo de la soltería o viudedad en hombres (Mielke et al., 2018).

4.1.3.4. Ocupación y funcionamiento social

Siguen perpetuando las aportaciones que asocian mayores niveles de participación social con una menor probabilidad a desarrollar deterioro cognitivo leve (Smith et al., 2022).

Diversos análisis han profundizado sobre las diferencias laborales y su jerarquización en cuanto a la prevalencia e incidencia de la demencia, obteniendo conclusiones similares al estudio de Gracie-Rebled y colaboradores (2018) sobre la relación entre deterioro cognitivo libre de demencia (DCLD) y la población mayor de 55 años en Zaragoza.

Tabla 4. Probabilidad de deterioro cognitivo libre de demencia entre las distintas categorías laborales en adultos mayores de 55 años. Elaboración propia.

Categoría laboral	Porcentaje que supone en la totalidad de la muestra	Porcentaje de la muestra que obtuvo resultados compatibles con DCLD
Trabajadores de cuello blanco (asalariados con estudios profesionales)	22.8 %	12.0 %
Trabajadores de cuello azul (oficios con requerimientos manuales)	30.8 %	25.8 %
Trabajadoras del hogar	37.9 %	36.3 %
Trabajadores agricultores	8.4 %	4.4 %

El análisis comparativo de subgrupos refleja a los trabajadores de cuello blanco como la categoría con menor porcentaje de afectados en la totalidad de su muestra, manteniendo al 10.8 % de ellos exentos de deterioro cognitivo. El resto de las posiciones laborales refieren porcentajes de 5%, 1.6% y 4% respectivamente, presentando en relación con el conjunto de sus muestras poblacionales un mayor porcentaje de riesgo.

Una ocupación con mayores requerimientos intelectuales puede ayudar a mantener las funciones cognitivas intactas durante más tiempo. Reflejo de ello son las relaciones con el deterioro cognitivo de las categorías de agricultores y trabajadoras del hogar (Cimadevila, 2008; Gracie-Rebled et al., 2018), entre las que fue notable, además, mayores porcentajes de analfabetismo y depresión, respectivamente.

El estudio de las características ocupacionales que influyen en el incremento de padecer DCLD podría ayudar a elaborar programas de prevención primaria en aquellos individuos que, dada su profesión, tienen mayor probabilidad de exponerse a ello. Por lo que puede ser prudente implementar intervenciones para aumentar los niveles de participación social y poder prevenir el deterioro cognitivo leve, y en última instancia, la demencia.

4.1.3.5. Nivel adquisitivo

Específicamente, la disminución en las habilidades financieras aporta un indicio que difiere de las medidas comúnmente utilizadas para rastrear la progresión de los trastornos neurológicos asociados con el envejecimiento, y por lo tanto representan un marcador funcional importante de la progresión clínica en la enfermedad de Alzheimer prodrómica (Gerstenecker et al., 2016).

La prevalencia en demencia demuestra relación entre el desarrollo de deterioro cognitivo y los países de ingresos medianos y bajos (Prince et al., 2013), llegando inclusive a denotar mayores riesgos en lo que respecta a una demencia de inicio joven (entre 30-64 años), entre la cual se reflejan 1873.6 casos por 100 mil habitantes entre poblaciones de medianos ingresos, 764.2 por 100 mil habitantes entre poblaciones de ingresos bajos y una menor proporción, 663.9 por 100 mil habitantes, en aquellas de alto nivel adquisitivo (Hendriks et al., 2021)

La proporción de personas con demencia en países de bajos y medianos ingresos aumentará al 71% en 2050 (Prince et al., 2013), y según la OMS, en 2050 dos tercios de la población mundial de más de 60 años vivirán en estas condiciones.

El estudio de Gerstenecker y colaboradores (2016) decidió dar un paso más allá abarcando además del declive de salud financiera el análisis de declive cognitivo, para finalmente poder demostrar que tanto habilidades financieras como cognitivas en disminución se asociaron con la progresión clínica de deterioro cognitivo leve.

4.1.3.6. Nivel educativo

Las personas mejor educadas y más funcionales cognitivamente pueden tolerar un mayor grado de cambios neurológicos antes de alcanzar el umbral de manifestación de los primeros síntomas de demencia (Stern, 2012) al fortalecer su reserva cognitiva. La baja educación se ha asociado de forma consistente con un mayor riesgo de demencia por EA sin distinción siquiera del género (Karp et al., 2004), así como con una mayor prevalencia de DCL (Petersen et al., 2018).

Por demás, se ha acertado recientemente en incluir habilidades educativas como el nivel de competencia lectora en el grupo de predictores que son fiables para medir el rendimiento cognitivo, resultando ser incluso más apto que variables como edad, años de escolaridad y tipo de escolaridad a la hora de aportar información precisa acerca de la disminución de la velocidad de procesamiento y los déficits cognitivos generales de pacientes con deterioro (Soto-Añari et al., 2013).

4.1.3.7. Distribución geográfica, etnias y razas

Los entornos en los que vivimos pueden favorecer o perjudicar la salud. También las disparidades socioeconómicas y sanitarias, atribuidas y enraizadas a grupos étnicos o raciales. Es posible, además, que las diferencias en la dieta, ejercicio u otras exposiciones del estilo de vida generen diferencias adicionales en la capacidad étnica de desarrollar más comúnmente o no deterioro cognitivo (López & Kuller, 2019).

La prevalencia global de la demencia en 2013 denotaba aproximadamente un 8.7% en el Norte de África y Oriente medio, así como un 8.5% en América latina y un 4.7% en Europa central (Prince et al., 2013).

La población estadounidense, además, ha demostrado una probabilidad duplicada de demencias entre ancianos afroamericanos o latinoamericanos comparativamente con los americanos blancos (Gurland et al., 1999) y un riesgo 1.5 veces mayor en hispanos frente a blancos (Alzheimer's Association, 2011, 2014).

El racismo estructural al que han estado sometidos históricamente concretos grupos raciales de población también representa influencias, impregnando numerosos aspectos de la vida de pacientes con deterioro cognitivo (calidad de colegios, atención sanitaria, condiciones de vivienda, discriminación en ámbito de bancos, leyes, etc.). Diferencias en mejoras sociales que consecuentemente han desencadenado mayor riesgo de enfermedades como demencia, diabetes y enfermedades cardiovasculares (Glymour & Manly, 2008; Zhang et al., 2016).

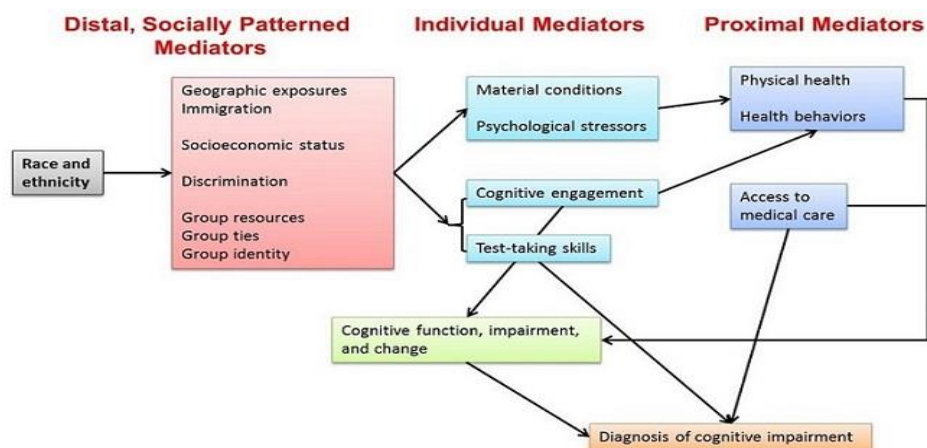


Figura 7. Vías que vinculan la raza y la etnicidad con el deterioro cognitivo (Extraído de Lines et al., 2014).

Las estimaciones de prevalencia en adultos mayores son sustancialmente más altas para la población negra en comparación con blancos (Zhang et al., 2016)

4.1.4. Impacto económico

Las afecciones de demencia involucran costes socioeconómicos en gobiernos, instituciones, familias e individuos, induciendo un descenso en la productividad económica. El gasto global de dicha entidad supuso una cifra de 604 billones de dólares en 2010 (Gil-Gregorio, 2016) y se estimó en 818 billones para 2015 según la Organización Mundial de la Salud.

En España, el gasto anual promedio se aproxima a 30.000 euros, atribuyéndose la mayor carga a familiares (87%) (Coduras, 2010). Y los costes del sistema sanitario estadounidense (Medicare) se alzaron desde 4.7 billones de dólares en 2013 hasta 5.8 billones en 2021.

4.1.4.1. Proyecciones de futuro

La Asociación Americana de Alzheimer estima los gastos totales de la población estadounidense a 321 billones de dólares para 2022, incluyendo aquellos destinados al cuidado de la salud a corto y largo plazo, así como los servicios ofertados de residencias para mayores con demencias, y excluyendo, a favor, el valor económico ahorrado gracias a la ayuda de aquellos cuidadores no remunerados (figura 8).

A nivel mundial, la OMS estima costes de 2 billones de dólares anuales para atención sanitaria en 2030.

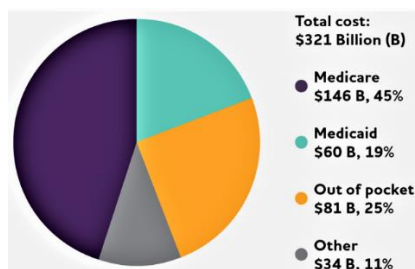


Figura 8. Gráfica sobre la distribución de costos agregados de atención por fuente de pago para estadounidenses de 65 años o más con Alzheimer u otra demencia en 2022 (extraído de Alzheimer's disease facts and figures, 2022).

4.2 EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA DEL DETERIORO COGNITIVO

Slavin y colaboradores (2010) sostienen que sería conveniente determinar la etiología del deterioro cognitivo para poder manejarlo. Se cree por ello importante establecer las demarcaciones entre cognición normal y DCL (Gil-Gregorio, 2016), así como abordar aspectos de historia clínica, informes familiares, funcionamiento emocional y ejecutivo (actividades de vida diaria) y comportamiento social en los exámenes neuropsiquiátricos para establecer diagnósticos (Malloy et al., 1997) y no una mera evaluación cognitiva (Warshaw, 1990).

4.2.1 Criterios de evaluación diagnóstica en la detección del deterioro cognitivo

El comité de investigación de la Asociación Americana de Neuropsiquiatría recomienda a los médicos utilizar un instrumento de detección estándar como parte de la evaluación inicial de las funciones cognitivas para minimizar los errores de falsos negativos en las evaluaciones iniciales, permitir la investigación de los resultados del tratamiento en trastornos neuropsiquiátricos y facilitar la colaboración entre geografías y establecimientos sanitarios diversos (Malloy et al., 1997).

El diagnóstico diferencial es inicialmente ambigüo, por lo que es preciso llevar a cabo un dilatado muestreo a través de dominios cognitivos por parte del facultativo especialista, utilizando un instrumento de detección cognitiva que reúna las siguientes características:

1. Que pueda ser administrado por médicos de todos los niveles de formación y requiera corto espacio de tiempo (5-15 minutos).

2. Que permita recoger muestras y recabar datos relativos a todos los ámbitos cognitivos importantes, incluyendo las funciones de orientación, atención/concentración, ejecutiva, lingüística, espacial y de memoria.
3. Que su observación demuestre una fiabilidad adecuada y una sensibilidad aceptable para los trastornos comunes.

No obstante, Lerner (2013) observó cómo las razones de probabilidad pueden ser más útiles que las medidas de sensibilidad y especificidad en pacientes individuales, al reflejar adicionalmente las modificaciones sucedidas entre el periodo pre-test y el tiempo post-test.

Es probable que los instrumentos de detección cognitiva sigan siendo parte integral de la evaluación clínica en quejas cognitivas. Es por ello preciso realizar una adecuada adaptación e interpretación para garantizar un diagnóstico correcto y precoz (Porcaro et al., 2022).

4.2.1.1. Razones de probabilidad

Un resultado positivo de diagnóstico y razón de probabilidad será indicativo de que, tras la aplicación del test, se ha detectado en el paciente un cambio en la probabilidad precipitado a indicar presencia de trastorno. Un resultado negativo, por lo contrario, reflejará cambios en la probabilidad que deriven hacia indicar ausencia del mismo.

4.2.1.2. Sensibilidad y especificidad

Resultados de alta sensibilidad son aconsejables para fines diagnósticos con el fin de evitar falsos negativos (excluyendo así la pérdida de datos analizables), sin embargo, sí exhiben la posibilidad de incluir datos muestrales de personas no afectadas realmente (falsos positivos).

Un resultado positivo en una prueba específica es probable que identifique un trastorno, aunque esta identificación pueda llegar a enmascarse o perderse en algunos casos (falsos negativos).

4.2.1.3. Valores predictivos (VPP, VPN).

Su uso como base para las decisiones diagnósticas es limitado debido a que pueden verse influidos por la prevalencia de la enfermedad en la población sometida a la prueba.

Resulta preciso identificar marcadores robustos e individualizados para diferir de modo más conciso la etiología y poder establecer una intervención eficaz y temprana (Porcaro et al., 2022).

4.2.2 Instrumentos de detección precoz de deterioro cognitivo. Biomarcadores.

Radica su importancia en distinguir a aquellos individuos que son cognitivamente normales y sin embargo tienen evidencia de patología preclínica de Alzheimer.

En los últimos años, la investigación de biomarcadores ha empleado con éxito herramientas como la genómica, la proteómica y la metabolómica para encontrar marcadores con buena especificidad diagnóstica capaces de detectar diversas y concretas etiologías.

4.2.2.1. Biomarcadores del líquido cefalorraquídeo (LCR)

Se han mostrado más prometedores como indicadores fiables de la enfermedad al presentar contacto directo con el parénquima cerebral, reflejándose en etapa preclínica con una sensibilidad comparable a la que exhibiría la demencia avanzada (Tarawneh & Holtzman, 2010).

- *B-secretasa (BACE1)*

Esta pieza clave en la escisión amiloidogénica patológica de la proteína precursora de amiloide aumenta en sujetos con DCL diagnosticado y se potencia con el efecto sinérgico del alelo $\epsilon 4$ de APOE (Zhong et al., 2007). Un mayor grado de daño neuronal sumado a la progresión de la enfermedad se correlacionará directamente con formas glicoladas (acetil y butirilcolinesterasa) en combinación con altos niveles de BACE1 (Bailey, 2007).

- *Péptidos amiloideos (A β 40, A β 42)*

Las proporciones más bajas de A β 42/A β 40 parecen indicar riesgos de progresión a EA en personas con demencia de CDR 0.5 (muy leve) y sus niveles se encuentran reducidos en presencia de DCL (Brys et al., 2009), siendo un marcador predictivo al mostrarse incluso en ancianos asintomáticos con riesgo de Alzheimer (Blennow, 2004a; Skoog et al., 2003).

- *Proteína tau*

Niveles elevados de tau y p-tau exhiben una sensibilidad del 90% y una especificidad del 100% en DCL, así como la predicción de una posible progresión a demencia (Arai et al., 1997a). La p-tau también se distingue en individuos con demencia muy temprana (CDR 0.5) que progresaron a EA de entre aquellos que no lo harán (Brys et al., 2009).

- *Relación tau/amiloides*

Altos valores en la relación tau/amiloides reflejará progresión desde cognición normal a DCL en 3-4 años (Fagan et al., 2007; Li et al., 2007). Los subgrupos de adultos mayores cognitivamente normales con alta relación habrán desarrollado neurodegeneración y depósitos amiloideos, por lo que será probable que sumen, además, enfermedad de Alzheimer preclínica.

4.2.2.2. Biomarcadores plasmáticos

La relación causal entre el deterioro cognitivo y una cronificación de periodos inflamatorios puede acentuarse a través de las últimas investigaciones sobre biomarcadores, encontrando en los marcadores inflamatorios de la sangre los posibles futuros predictores (Wang et al., 2022). Tanto el índice de inflamación inmunitario sistémico (SII) como el índice de respuesta de inflamación del sistema (SIRI) y el índice inflamatorio dietético (DII) refieren relación con enfermedades inflamatorias crónicas y pueden ser considerados predictores en aquellos pacientes que presentan alto riesgo de padecer DCL.

Los valores plasmáticos de marcadores amiloideos y neurodegenerativos infieren importancia en el riesgo de padecer deterioro amnésico leve o EA, siempre y cuando reflejen cifras superiores a 455 pg²/ml² en las concentraciones de [Aβ42 x proteína tau total] (Hu et al., 2021).

4.2.2.3. Biomarcadores estructurales de imágenes

Reflejan el grado de atrofia, constituyendo marcadores indirectos de la patología de Alzheimer y permitiendo controlar progresión y gravedad (Tarawneh & Holtzman, 2010).

- *Resonancia magnética estructural (MRI)*

Permite medir aspectos como la densidad de la materia gris, los volúmenes de hipocampo y amígdala y los valores del grosor de la corteza entorrinal y de regiones temporales y parietales. Refleja el grado de neurodegeneración de estructuras temporales mediales y la disminución del volumen hipocámpico, constituyentes como biomarcadores más robustos e inminentes ante la progresión de DCL estable a DCL con conversión a demencia (Risacher et al., 2009).

- *Volumetría basada en vóxeles (VBM)*

Muestra reducciones de la materia gris cortical en las áreas del lóbulo temporal y parietal para DCL y EA (Pennanen et al., 2005; Baron et al., 2001).

- *Morfometría basada en deformación (DBM)*

Puede diferenciar de forma fiable la EA de adultos mayores sin demencia y predecir la progresión de MCI a EA con una precisión del 70-80 % durante un período de seguimiento de 1.5 años (Teipel et al., 2007).

4.2.2.4. Biomarcadores de imágenes funcionales

Los marcadores de imagen estructurales y funcionales pueden ser útiles en la detección precoz al ofrecer seguimiento e información sobre las redes que están involucradas en las primeras etapas del proceso de la enfermedad, mediante imágenes de amiloide en cerebros vivos.

- *Tomografía por emisión de positrones (PET) y de fotón único (SPECT)*

La clave para que la aportación al diagnóstico de DCL tenga un impacto sustancial por parte de biomarcadores de imagen PET/SPECT es limitar su empleo a aquellos pacientes en los que el perfil cognitivo haya sido adecuadamente caracterizado y genere una alta sospecha de EA sin satisfacer los criterios de demencia por EA probable (criterios NIA-AA) (García-Ribas et al., 2017).

Su metodología involucra el uso de materiales radiactivos para detectar mediante radiaciones gamma las manifestaciones tempranas de enfermedades antes que otros exámenes por imágenes, y marcarán los diversos tipos de tomografía de positrones. PET y SPECT difieren según el radiofármaco y la gammacámara empleados.

La técnica *FDG-PET* emplea fluordesoxiglucosa como radiotrazador, apurando la relación existente entre un hipometabolismo en la glucosa (a nivel hipocámpico y de corteza entorrinal) y el desarrollo de deterioro cognitivo, y permitiendo deducir DCL y EA en ausencia de signos clínicos (Silverman et al., 2001); al igual que *11CPIB-PET* atestigua eventos patológicos iniciados más de 10 años anteriores a los primeros cambios clínicos (Wolk et al., 2009).

Los métodos *[18F]FDDNP-PET* y *[18F]AV45-PET* gozan de excelente penetración cerebral, permitiendo localizar placas amiloides y/o ovillos neurofibrilares en pacientes con Alzheimer y diferenciando la presencia de amiloide en la materia gris cortical en avanzada edad. Distinguen entre subgrupos de adultos mayores normales y pacientes con DCL o EA (Sperling et al., 2009).

4.2.2.5. Biomarcadores electrofisiológicos

Las técnicas de electroencefalografía (EEG) y la medida de potenciales relacionados con eventos (ERP) registran ondas cerebrales, incluyendo este último la detección de ondas más complejas constituidas por componentes endógenos capaces de reflejar procesos cognitivos.

- *Electroencefalografía en la detección precoz del deterioro cognitivo*

Se ha demostrado que la potencia delta se correlaciona con la recuperación de la memoria inmediata, y que su disminución en los campos centrot temporal y posterior denota DCL (Liddell et al., 2007), así como una disminución en el potencial de las ondas alfa y beta. Por el contrario, el aumento en la actividad theta conforma una característica de demencia muy temprana (Grunwald et al., 2001).

- *Potenciales relacionados con eventos en la detección precoz del deterioro cognitivo*

Entre los componentes de ondas cerebrales más estudiados encontramos P600 y P300.

Reforzando su capacidad de medida de memoria episódica, la amplitud del efecto de repetición de P600 se correlaciona con varias pruebas de memoria verbal declarativa. En personas con EA aparece disminuida en cuanto a la repetición de palabras (Olichney et al., 2002).

Por otro lado, los cambios en amplitud y latencia del subcomponente P3b característico de P300 están estrechamente relacionadas con deterioro cognitivo y envejecimiento, y permite distinguir con 80.6% de precisión entre DCL y envejecimiento cognitivo normal, así como entre DCL estable y DCL con conversión a demencia (con precisión de 74.1%) (Porcaro et al., 2022).

4.3 PROYECTO DE INTERVENCIÓN

4.3.1 Proyecto Neuraxcare

Siguiendo la estela de observaciones precedentes como el artículo publicado por Climent & Molinero (2017) en la revista española de Geriatría y Gerontología sobre los posibles signos de alerta identificativos para diagnosticar deterioro cognitivo desde el ámbito de la farmacia, el

promotor Neuraxpharm Spain S.L en conjunción con los facultativos Dr. Luis Fernando Agüera Ortiz (Servicio de psiquiatría, hospital Universitario 12 de octubre) y Dr. Guillermo García Ribas (Servicio de neurología, hospital Universitario Ramón y Cajal) en labor de coordinación, determinan profundizar en esta cuestión, tratando de reforzar y acrecentar la cifra de resultados y material de análisis a través de un nuevo abordaje mediante cribado de deterioro cognitivo leve desde la oficina de farmacia.

Al desarrollo de dicho estudio, designado como “detección precoz del deterioro cognitivo en personas mayores en la farmacia comunitaria”, se le atribuyen las siguientes características estructurales:

Investigación epidemiológica. La obtención de sus resultados consigue sentar las bases en la relación que existe entre los componentes causantes y el tipo de frecuencia y distribución poblacional que refieren mayor porcentaje y exhibición de deterioro cognitivo.

A pesar de no constituir la finalidad del estudio, dicho análisis posibilita actualizar el conocimiento en incidencia y prevalencia real que sostiene la enfermedad investigada en la población española, a la vez que constituye un origen primitivo en el enfoque sobre la prevalencia observada desde las farmacias comunitarias a nivel nacional.

Exploración de tipo descriptiva. Los resultados permiten analizar y delimitar cómo se manifiesta el deterioro cognitivo y sus elementos, acudiendo a técnicas específicas para la recabación de información que garanticen, mediante análisis estadístico, un aporte informacional útil y detallado sobre las formas de conducta o actitudes que mantiene la muestra poblacional en cuestión.

Transversalidad en la recolección de datos. El procedimiento de estudio fue llevado a cabo en un único corte en el tiempo. Dicho efecto implicaría limitaciones en el análisis conclusivo. Constituye un sesgo en la evaluación de los parámetros estimados.

Disposición multicéntrica. Abordándose 120 proyectos, de forma simultánea y descentralizada.

La disposición de semejante acondicionamiento estructural tiene como objetivo centrar la investigación a resolver esta problemática que supone la afectación cognitiva delimitada en la población de adultos mayores, marcando la dirección hacia evaluar a las oficinas de farmacia como posibles agentes útiles en materia de diagnóstico precoz, así como a conocer la efectividad de establecer un plan de intervención para el manejo del deterioro cognitivo basado en un enfoque multidisciplinar y de coadyuvancia entre profesionales sanitarios orientados a potenciar la acción preventiva y mejorar la calidad de vida de pacientes y cuidadores.

4.3.2 Diseño y método del proyecto

La planificación del proyecto inaugura su procedimiento con un primer muestreo de tipo no probabilístico mediante el cual el propio promotor selecciona bajo su criterio a 120 farmacias participantes. Dicho precepto supone una separación con respecto a la representatividad que se demanda para cualquier sistema analítico de resultados, por lo que se busca contrarrestar este efecto examinando y seleccionando las opciones según distribución geográfica.

Queda a cargo de cada farmacia acotar a la población sobre la que se aplicará el muestreo probabilístico. Basados en los criterios de elección concertados, seleccionan de entre sus clientes asiduos a 10 cuidadores (como máximo) involucrados en una relación cercana con personas que exhiben posibilidad de evidencia no diagnosticada de deterioro cognitivo (de 70 años o más y que no se encuentren ingresadas en residencias u hospitales). En tal caso, los pacientes suelen sostener diagnósticos de demencia y referir desaprobación a que les sea aplicada una nueva evaluación (Morales et al., 1997).

Los aspirantes para participar en el estudio deben, además de aceptar voluntariamente, haber convivido con el sujeto al menos 8 horas semanales (mínimo 3 veces al día), siendo capaces, por tanto, de precisar y detallar la progresión de sus capacidades funcionales.

El análisis final se realiza abarcando los resultados de una muestra representativa compuesta por 800 informantes seleccionados de entre la totalidad de cuidadores participantes.

4.3.2.1 Validez del método de recolección de datos

La investigación pretende medir el estado mental y cognitivo-conductual del anciano a través de una comparativa con su evolución cognitiva de los últimos 5-10 años. Datos que constituyen las variables de estudio (independientes, dependientes y categóricas) y que refieren subjetividad de resultados debido a variables externas (calidad de la relación informante-sujeto y/o posibles estados de depresión o ansiedad (Jorm, 2004; Slavin et al., 2010)), siendo ésta una desventaja inherente en la utilización del cuestionario IQCODE como herramienta diagnóstica.

No obstante, una prueba basada en la percepción del informante es, en cuanto a calidad, comparable con aquellas ampliamente utilizadas en entorno clínico, mejorando la objetividad, precisión e independencia en los resultados y en el registro de las quejas del paciente, al transferirse con mayor especificidad desde el punto de vista de su cuidador (Slavin et al., 2010). Permite obtener congruencia con respecto a las características y cambios experimentados por el paciente a lo largo del tiempo (Larner, 2013) y permanecer desligada de la capacidad de reflejar sesgos socioculturales y demográficos (Morales et al., 1997).

El objeto que entraña la ampliación del conocimiento sobre los efectos del cuestionario IQCODE en muestras poblacionales españolas, llevan a Morales y colaboradores (1997) a examinar las diferencias de aplicación entre poblaciones urbanas y rurales, evidenciando así la independencia que sostiene la prueba en correlación con variables de sexo, edad, nivel intelectual, clase social, pre-morbilidades, soledad o discapacidades físicas y/o mentales, demostrando mayor especificidad diagnóstica que el frecuente MMSE y mayor autonomía en cuanto a área geográfica y variables sociales.

Tabla 5. Correlaciones entre las pruebas cognitivas y las variables sociodemográficas y clínicas en las muestras urbanas y rurales (Morales et al., 1997)

Variables	Urban (N = 97)		Rural (N = 160)	
	S-IQCODE	MMSE	S-IQCODE	MMSE
<i>Sociodemographic variables</i>				
Age (yr)	0.25	-0.51**	0.28**	-0.37**
Yr of schooling	-0.13	0.48**	—	—
Gender (males)	-0.03	-0.38*	-0.15	0.23*
Cultural level (illiterate)	-0.23	0.62**	0.01	0.37**
Economic level (low level)	—	—	-0.05	0.38**
Family members (living alone)	—	—	0.02	0.05
<i>Clinical variables</i>				
Dementia Scale	0.57**	-0.19	—	—
Daily living	0.51**	-0.19	—	—
Personal needs	0.46**	-0.25	—	—
Geriatric Depression Scale	0.21	-0.24	—	—
General Health Questionnaire	0.26	-0.40**	—	—
Anxiety	0.05	-0.40**	—	—
Social	0.31*	-0.29	—	—
Abbreviated OARS	0.34*	-0.48**	—	—
Word Accentuation Test	-0.15	0.67**	—	—
Abbreviated WAIS	-0.22	0.75**	—	—
Vocabulary	-0.09	0.75**	—	—
Completed forms	-0.32	0.71**	—	—
Raven's progressive matrices	-0.26	0.60**	—	—

S-IQCODE, Spanish Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly; MMSE, Mini-Mental State Examination. OARS, Older Americans Resources and Services; WAIS, Wechsler Adult Intelligence Scale. †Spearman's one-tailed coefficient, * $p < 0.01$; ** $p < 0.001$.

La validez del cuestionario IQCODE para la detección de demencia queda patente cuando Jorm (1994) recoge cómo el indicador más relevante en pruebas diagnósticas refiere una diferenciación única de $Z=0.106$ con respecto al área bajo la curva del examen MMSE (más comúnmente empleado), a la vez que asentaba la posibilidad y efectividad de utilizar un formato en versión corta sin que llegase a suponer consecuentemente un descenso sobre la fiabilidad del resultado. Dicha versión se correlacionaba con la presentación completa mediante una puntuación óptima de 0.98, denotando analogía de eficacia inclusive con aplicaciones variables de distinción lingüística o antecedentes de morbilidad (misma eficacia para supervivientes de accidentes cerebrovasculares), y manifestando precisión del 97% entre los sujetos examinados.

La versión española empleada para la recolección de datos del proyecto Neuraxcare fue encauzada a partir de investigaciones de ámbito clínico propuestas por Morales y colaboradores (1995) y constatadas por Del-Ser y colaboradores (1997) con el interés de afianzar su hipótesis. Obtuvo valoraciones positivas como herramienta de diagnóstico para muestras de equivalente ámbito de actuación tras alcanzar los siguientes resultados fijando un punto de corte de 66 en el rango de puntuación:

Tabla 6. Análisis de validez diagnóstica del Mini-mental State Examination (MMSE) y del cuestionario IQCODE en versión corta (S-IQCODE) y en versión corta española (SS-IQCODE) (Del-Ser et al., 1997)

	S-IQCODE	SS-IQCODE	MMSE	S-IQCODE + MMSE
Cutoff score	94	66	22	94.27
Sensitivity	0.84	0.79	0.89	0.84
Specificity	0.73	0.73	0.80	0.93
Predictive value				
Positive	0.89	0.88	0.92	0.97
Negative	0.65	0.58	0.75	0.70
Accuracy	0.81	0.77	0.86	0.88
Likelihood ratio				
Positive	3.20	3.00	4.50	12.60
Negative	0.22	0.29	0.13	0.17
Odds posttest ^a				
Positive	8.10	7.59	11.38	32.88
Negative	0.56	0.73	0.33	0.17

^aOdds pretest 2.53

4.3.2.2. Procedimiento

El desarrollo y aplicación del estudio en cada una de las farmacias seleccionadas se mantuvo reglado con la siguiente tramitación:

1.- Entrevista a posibles cuidadores para ofrecer participación a aquellos que sostengan suficientes criterios.

La manifiesta disposición a participar en el proyecto por parte de cuidadores aptos implica la cumplimentación (en el cuaderno de recogida de datos) del informe de cuidador y paciente para, posteriormente, ser registrado en la plataforma digital que sustenta el estudio.

El cuidador aportará información sobre la edad, el sexo, el nivel de estudios, y las posibles quejas de memoria que sostuviera el paciente. Advertirá al farmacéutico acerca del número de personas con las que convive y de su consumo diario de tabaco o alcohol (gramos de alcohol diarios = [cc x grados de la bebida alcohólica x 0,8]/100, permitiendo comprobar si el paciente alcanza cuantías que denoten alcoholismo (más de 20 gramos diarios en sexo masculino o más de 10 gramos en sexo femenino)). Importarán también sus antecedentes familiares y posibles comorbilidades (demencia, Alzheimer, hipertensión arterial, ictus, depresión, diabetes, etc.).

Por cada participación, farmacéutico y cuidador firmarán su correspondiente consentimiento informado, que deberá ser conservado durante 5 años por este investigador principal.

El listado de cuidadores debe registrarse añadiendo nombre, apellidos, e-mail y teléfono de cada uno de ellos. No obstante, debe además controlarse el inventario de los casos de no participación, reflejando mediante una marca el motivo de la desaprobación: “el cuidador no quiere participar”, “el cuidador o el paciente no cumplen requisitos”, etc. El impacto de este efecto será contrarrestar un sesgo intrínseco del estudio que implica una tendencia de participación en pacientes con sospecha de demencia de forma mayoritaria.

2.- Registro en la plataforma diseñada para la recolección de datos (www.neuraxcare.es).

El servidor web que sostiene el rastreo de datos cumple con los protocolos de seguridad SSL y permite el ingreso desde cualquier dispositivo electrónico. La gestión de la base de datos debe contener los anexos 2 y 3 referentes al investigador principal.

El farmacéutico cumplimentará desde la propia página digital el informe de datos de su oficina de farmacia y firmará su compromiso como investigador.

La tramitación de los informes de cuidador y paciente se almacenan en órdenes consecutivos del 1 al 10, y aparecerán de este modo en la base de datos remota asociado al número del centro investigador.

Tras cada procedimiento se genera un código por informante que posibilitará su acceso.

3.- Cumplimentación del cuestionario acerca de las condiciones cognitivas del paciente.

El cuidador accede con su código para registrar las respuestas, o, si lo prefiere, encarga la tarea al farmacéutico investigador.

4.- Análisis de los datos.

A cargo de la empresa de investigación clínica EC-BIO S.L, la monitorización del control de calidad y análisis estadístico de variables se realiza mediante un programa IBM-PSS 27.0 o superior. Lleva a cabo un análisis descriptivo de la distribución de frecuencias de variables cualitativas y el cálculo de los valores habituales para las variables cuantitativas (media, desviación típica, valores mínimo y máximo, intervalos de confianza del 95%). La muestra de 800 cuidadores consigue una potencia de 93.9% con un error alfa bilateral de 0.05, y los resultados que se obtengan sobre la prevalencia de deterioro cognitivo tendrán una precisión estimada de 0.03 puntos determinada mediante una aproximación normal (Sample Power – SPSS; figura 9).

Las comparaciones se realizan mediante Fischer o Chi Cuadrado para variables en forma de proporciones o mediante T de Student para variables cuantitativas.

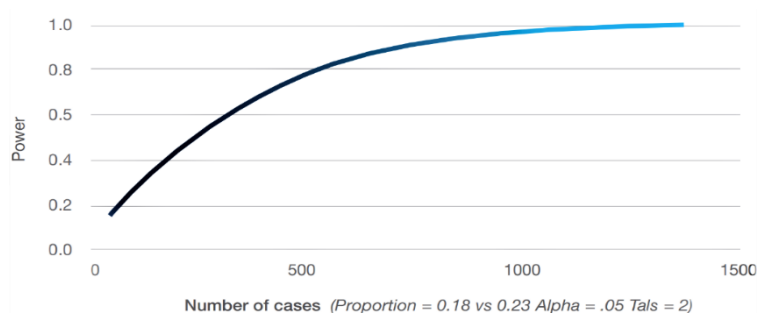


Figura 9. Potencia en función del tamaño de la muestra. Una proporción muestral. (Información extraída de: “Detección precoz del deterioro cognitivo en personas mayores en la farmacia comunitaria. Protocolo Neuraxcare)

Una vez introducidos los datos del cuestionario, la base de datos electrónica calculará la puntuación media de las respuestas completadas, que oscila entre 1 y 5 puntos. Proporcionará un resultado en base al punto de corte de 3.38 puntos establecido por el autor del cuestionario,

diagnosticando un posible riesgo alto de deterioro cognitivo si deriva a una puntuación superior. No obstante, según la información protocolaria del proyecto: un diagnóstico positivo resultante no debe sustituir la evaluación de un médico especialista.

El estudio de ámbito comunitario en seis países de Quinn y colaboradores (2021) refuerza este efecto, evidenciando buenos resultados acerca del test IQCODE para sensibilidad (0.8 con IC95% de 0.75-0.85) y especificidad (0.84 con IC95% de 0,78-0.90) pero riesgo aún considerable de falsos positivos y/o falsos negativos a pesar de reflejar razones de verosimilitud positiva (5.2) y negativa (0.23) correctas.

5. CONCLUSIONES

1. El envejecimiento saludable requiere de intervención individual, social y estatal a través del diseño de un plan de cuidados para el adulto mayor que incluya personal capacitado capaz de garantizar una atención de calidad e implicada en las inquietudes del paciente.
2. La detección precoz del deterioro cognitivo refiere importancia al perpetuar en el tiempo su capacidad de valerse por sí mismos.
3. No existen agentes terapéuticos aprobados por la FDA ni estudios de calidad suficientes sobre activos que mejoren la cognición o retrasen la progresión de DCL.
4. El plan de actuación actual consiste en la derivación a clínicas especializadas destinadas a pacientes con demencia, y no cubre las necesidades de aquellos con deterioro cognitivo preclínico, los cuales reciben un estado de alta médica precoz y muestran resignación por tener que tolerar un avance de sintomatología silencioso que evoluciona hacia estados de deterioro irreversible.
5. La problemática del deterioro cognitivo debe considerar planes terapéuticos que integren la totalidad de disciplinas sanitarias (psicología, terapia ocupacional, medicina, neurología, farmacia, fisioterapia y nutrición). Todas las dimensiones del paciente deben ser estimuladas para contribuir a la represión de la disfunción cognitiva.
6. Las oficinas de farmacia deben prevalerse de sus competencias y vinculación cercana y accesible al paciente para implementar instrumentos diagnósticos ajustados a alcanzar resultados eficaces. Será conveniente incluir herramientas formativas para disponer de farmacéuticos capaces de distinguir deterioro cognitivo en etapas prematuras.
7. Las técnicas destinadas a no profesionales en ámbito comunitario han garantizado recientemente una buena aproximación en detección precoz (Asada et al., 2022). Esto puede respaldar la validez del proyecto Neuraxcare, y permitir a los usuarios un acercamiento a la prevención cognitiva

8. La intervención desde la farmacia debe considerar la derivación hacia facultativos clínicos, el seguimiento cercano y constante de la evolución del paciente y el diseño de planes de acción basados en la reducción de factores de riesgo y en la promoción de factores de neuro protección.
9. Deberá recomendarse al paciente con DCL la estimulación de sus conexiones neuronales (neuroplasticidad) mediante acciones que impliquen activación cerebral (lectura, escritura...). Será necesario, a su vez, implantar hábitos y dietas saludables para reducir sus factores de riesgo (hipercolesterolemia, enfermedades cardiovasculares, diabetes, alcoholismo, tabaquismo, entre otras) y limitar procesos inflamatorios y/o estrés oxidativo mantenidos.
10. Estudios realizados durante 6 meses han demostrado beneficios para pautas de ejercicio físico 2 veces por semana, y el consumo de sustancias antioxidantes y antiinflamatorias (omega-3 y componentes bioactivos como los flavonoides) puede también ayudar como neuro-protección.

6. BIBLIOGRAFÍA

- Alzheimer's Association. 2022 Alzheimer's disease facts and figures. Alzheimer's Dementia. The journal of alzheimer's association. 2022; 18:700-789.
- Agüera Ortiz L, García Ribas G. Protocolo del estudio "Detección precoz del deterioro cognitivo en personas mayores en la farmacia comunitaria". 2020.
- Ahmadi-Abhari S, Guzmán-Castillo M, Bandosz P, Shipley MJ, Muniz-Terrera G, Singh-Manoux A, et al. Temporal trend in dementia incidence since 2002 and projections for prevalence in England and Wales to 2040: modelling study. 2017; BMJ 358: j2856.
- 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. Alzheimer's Dement. 2011; 7:270-9.
- Alzheimer's association report. 2011 [online]. [Consultado en septiembre 2022]. Disponible en: <https://www.alz.org/media/documents/annual-report-2011.pdf>
- Alzheimer's association report. 2014 [online]. [Consultado en septiembre 2022]. Disponible en: <https://www.alz.org/media/documents/annual-report-2014.pdf>
- Arai H, Nakagawa T, Kosaka Y. Elevated cerebrospinal fluid tau protein level as a predictor of dementia in memory-impaired patients. Alzheimer's Res. 1997a;3: 211-213

- Arriola-Manchola E, Carnero-Pardo C, Freire-Pérez A, López-Mongil R, López-Trigo JA, Manzano-Palomo S, et al. Deterioro cognitivo leve en el adulto mayor. Documento de Consenso. Sociedad Española de Geriatria y Gerontología. 2017, ISBN: 978-84-7867-544-9.
- Asada T, Kakuma T, Ota M, Jon Lebowitz A, Shibata N, Niizato K, et al. Development of informant-reported or self-reported MCI-J questionnaire. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2022;37(8).
- Bailey P. Biological markers in Alzheimer's disease. *Can. J. Neurol. Sci*. 2007;34(1), S72-S76.
- Baron JC, Chetelat G, Desgranges B, Perchev G, Landeau B, de la Sayette V, et al. In vivo mapping of gray matter loss with voxel-based morphometry in mild Alzheimer's disease. *Neuroimage*. 2001; 14:298-309.
- Bechterew WW. Demonstration eines Gehirns mit Zerstörung der vorderen und inneren Theile der Hirnrinde beider Schläfenlappen. *Neurol. Zentralbl*. 1990; 19:990.
- Blennow K. Cerebrospinal fluid protein biomarkers for Alzheimer's disease. *NeuroRx*. 2004a; 1: 213-225.
- Skoog I, Davidsson P, Aevansson O, Vanderstichele H, Vanmechelen E, Blennow K. Cerebrospinal fluid beta-amyloid 42 is reduced before the onset of sporadic dementia: a population-based study in 85-year-olds. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2003;15(3):169-76.
- Borrás-Blasco C, Viña-Ribes J. Neurofisiología y envejecimiento. Concepto y bases fisiopatológicas del deterioro cognitivo. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2016;51(1):3-6.
- Braak H, Braak E. The human entorhinal cortex: normal morphology and lamina-specific pathology in various diseases. *Neurosci Res*. 1992;15(1-2):6-31.
- Brys M, Pirraglia E, Rich K, Rolstad S, Mosconi L, Switalski R, et al. Prediction and longitudinal study of CSF biomarkers in mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging*. 2009;30(5):682-90.
- Coduras A, Rabasa I, Frank A, Bermejo-Pareja F, López-Pousa S, López-Arrieta JM, Del Llano J, et al. Prospective one-year cost-of-illness study in a cohort of patients with dementia of Alzheimer's disease type in Spain: the ECO study. *J Alzheimers Dis*. 2010;19(2):601-15.
- Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Small GW, Roses AD, et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science*. 1993. 13; 261(5123):921-3.
- Del-Ser T, Morales JM, Barquero MS, Cantón R, Bermejo F. Application of a Spanish version of the "Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly" in the clinical assessment of dementia. *Alzheimer Dis Assos Disord*, 1997; 11(1):3-8.
- Fagan AM, Roe CM, Xiong C, Mintun MA, Morris JC, Holtzman DM. Cerebrospinal fluid tau/beta-amyloid (42) ratio as a prediction of cognitive decline in nondemented older adults. *Arch. Neurol*. 2007; 64: 343-349.

- Fernández-Viadero C, Jiménez-Sanz M, Fernández-Pérez A, Verduga Vélez R, Crespo Santiago D. Prevención y manejo del deterioro cognitivo: Inflamación y oxidación. Factores predictivos y/o causales. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2016;51(1):27-33.
- Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, Fukutaki K, Fullman N, McGaughey M, et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016-40 for 195 countries and territories. *Lancet.* 2018; 10;392(10159):2052-2090.
- Ganguli M, Dodge HH, Shen C, DeKosky ST. Mild cognitive impairment, amnesic type: an epidemiologic study. *Neurology.* 2004; 13; 63(1):115-21.
- García-Ribas G, Arbizu J, Carrió I, Garrastachu P, Martínez-Lage P. PET biomarkers: Use of imaging techniques in Alzheimer disease and neurodegeneration clinical diagnosis. *Neurologia.* 2017; 32(5):275-277.
- Gerstenecker A, Triebel KL, Martin R, Snyder S, Marson DC. Both Financial and Cognitive Decline Predict Clinical Progression in MCI. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2016;30(1):27-34.
- Geslani D, Tierney MC, Herrmann N, Szalai J. Mild cognitive impairment: an operational definition and its conversion rate to Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn.* 2005; 19:383-9.
- Gil Gregorio, P. Prevención y manejo del deterioro cognitivo: Criterios diagnósticos. Beneficios del diagnóstico precoz. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2016;51(1):7-11.
- Gilsanz P, Lee C, Corrada MM, Kawas CH, Quesenberry CP, Whitmer RA. Reproductive period and risk of dementia in a diverse cohort of health care members. *Neurology.* 2019; 92 (17):2005-2014.
- Glymour MM, Manly JJ. Lifecourse social conditions and racial and ethnic patterns of cognitive aging. *Neuropsychology Review.* 2008; 18(3): 223–254.
- Gómez-Isla T, Price JL, McKeel DW, Morris JC, Growdon JH, Hyman RT. Profound loss of layer II entorhinal cortex neurons occurs in very mild Alzheimer's disease. *J. Neurosci.* 1996; 16: 4491.
- Gracia-Rebled AC, Santabárbara J, Lopez-Anton R, Tomas C, Lobo E, Marcos G, et al. Influence of occupation on cognitive impairment with no dementia in a sample population over 55 years from Zaragoza. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2018; 53(3):134-140.
- Granot-HersHKovitz E, Tarraf W, Kurniansya, Daviglo M, Isasi C, Kaplan R, et al. APOE alleles' association with cognitive function differs across Hispanic/Latino groups and genetic ancestry in the study of Latinos-investigation of neurocognitive aging (HCHS/SOL). *Alzheimer's Dement* 2021; 17:466-474.

- Grasset L, Brayne C, Joly P, Jacquim-Gadda H, Peres K, Foubert-Samier A, et al. Trends in dementia incidence: evolution over a 10-year period in France. *Alzheimers Dement*. 2016; 12: 272-280.
- Grunwald M, Busse F, Hensel A, Kruggel F, Riedel-Heller S, Wolf H, et al. Correlation between cortical theta activity and hippocampal volumes in health, mild cognitive impairment, and mild dementia. *J. Clin. Neurophysiol*. 2001; 18: 178-184.
- Gurland BJ, Wilder DE, Lantigua R, Stern Y, Chen J, Killeffer EH, et al. Rates of dementia in three ethnoracial groups. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999; 14(6):481-493.
- Hendriks S, Peetoom K, Bakker C, van der Flier WM, Papma JM, Koopmans R, et al. Global Prevalence of Young-Onset Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2021;78(9): 1080-1090.
- Hu CJ, Chiu MJ, Pai MC, Yan SH, Wang PN, Chiu PY, et al. Assessment of High Risk for Alzheimer's Disease Using Plasma Biomarkers in Subjects with Normal Cognition in Taiwan: A Preliminary Study. *J Alzheimers Dis Rep*. 2021;5(1):761-770.
- Hudomiet P, Hurd MD, Rohwedder S. The Relationship Between Lifetime Out-of-pocket Medical Expenditures, Dementia, and Socioeconomic Status in the U.S. *J Econ Ageing*. 2019; 14:100-181.
- Hyman BT, Van Hoesen GW, Damasio AR, Barnes CL. Alzheimer's disease: cell-specific pathology isolates the hippocampal formation. *Science*. 1984; 14;225(4667):1168-70.
- Introduction to Cognitive Screening Instruments: Rationale, Desiderata, and Assessment of Lerner, A. *Cognitive Screening Instruments* [online]. London. 2013. [Consultado en septiembre 2022]. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-1-4471-2452-8_1
- Jorm AF. A short form of the Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE): Development and cross-validation. *Psychol Med*, 1994; 24:145-153.
- Jorm AF. The Informant Questionnaire on cognitive decline in the elderly (IQCODE): a review. *Int Psychogeriatr*. 2004; 16(3):275-93.
- Karp A, Kåreholt I, Qiu C, Bellander T, Winblad B, Fratiglioni L. Relation of education and occupation-based socioeconomic status to incident Alzheimer's disease. *Am J Epidemiol*. 2004; 15;159(2):175-83.
- Kim J, Basak JM, Holtzman DM. The role of apolipoprotein E in Alzheimer's disease. *Neuron* 2009; 63:287-303.
- Li G, Sokal I, Quinn JF, Leverenz JB, Brodey M, Schellenberg GD, et al. CSF tau/Abeta42 ratio for increased risk of mild cognitive impairment: a follow-up study. *Neurology*. 2007; 69:631-639.

- Liddell BJ, Paul RH, Arns M, Gordon N, Kukla M, Rowe D, et al. Rates of decline distinguish Alzheimer's disease and mild cognitive impairment relative to normal aging: integrating cognition and brain function. *J. Integr. Neurosci.* 2007; 6: 141-174.
- Lines LM, Sherif NA, Wiener JM. Racial and ethnic disparities among individuals with Alzheimer's disease in the United States: a literature review. Research Triangle Park, NC: RTI Press; 2014.
- López-Mongil R, López-Trigo JA. Prevención y manejo del deterioro cognitivo: Pronóstico y proceso evolutivo del deterioro cognitivo. Medidas preventivas. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2016; 51(1):34-43.
- López OL, Becker JT, Chang YF, Sweet RA, De Kosky ST, Gach MH, et al. Incidence of mild cognitive impairment in the Pittsburgh Cardiovascular Health Study-Cognition Study. *Neurology.* 2012; 79: 1599-1606.
- Lopez OL, Kuller LH. Epidemiology of aging and associated cognitive disorders: Prevalence and incidence of Alzheimer's disease and other dementias. *Handb Clin Neurol.* 2019; 167:139-148.
- Climent MT, Molinero A. La farmacia comunitaria en la detección del deterioro cognitivo leve. Signos de alerta. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2017; 52(1):49-53.
- Malloy PF, Cummings JL, Coffey CE, Duffy J, Fink M, Lauterbach EC, et al. Cognitive screening instruments in neuropsychiatry: a report of the Committee on Research of the American Neuropsychiatric Association. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1997; 9(2):189-97.
- Matthews FE, Stephan BC, Robinson L, Jagger C, Barnes LE, Arthur A, et al. A two-decade dementia incidence comparison from the Cognitive Function and Ageing Studies I and II. *Nat Commun.* 2016; 7:11398.
- Mayed RM, Mobley TM, Weiss RE, Murchland AR, Berkman LF, Sabbath EL. Association of work-family experience with mid-and late-life memory decline in US women. *Neurology.* 2020; 95(23):3072-3080.
- Michaelson DM. APOE ε4: the most prevalent yet understudied risk factor for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2014; 10(6):861-8.
- Mielke MM, Ferreti MT, Iulita MF, Hayden K, Khachaturian AS. Sex and gender in Alzheimer's disease – Does it matter? *Alzheimer's Dement* 2018; 14(9):1101-1103.
- Mitchell AJ, Shire-Feshki M. Temporal trends in the long-term risk of progression of mild cognitive impairment: a pooled analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008; 79:1386-91.
- Morales JM, Bermejo F, Romero M, Del-Ser T. Screening of dementia in community-dwelling elderly through informant report. *Int J Geriatr Psychiatry.* 1997; 12(8):808-16.

- Morales JM, González-Montalvo JI, Bermejo F, Del-Ser T. The screening of mild dementia with a shortened Spanish version of the "Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the elderly. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 1995; 9:105-111.
- Morris JC, Storand M, Miller JP, McKeel DW, Price JL, Rubin EH, et al. Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2001; 58:397-405.
- Olichney JM, Morris SK, Ochoa C, Salmon DP, Thal LJ, Kutas M, et al. Abnormal verbal event related potentials in mild cognitive impairment and incipient Alzheimer's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2002; 73: 377-384
- Pennanen C, Testa C, Laakso MP, Hallikainen M, Helkala EL, Hanninen T, et al. A voxel based morphometry study on mild cognitive impairment. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2005; 76: 11-14.
- 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; 90(3):126-135.
- Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG, Cummings JL, DeKosky ST. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2001 8;56(9):1133-42.
- Porcaro C, Vecchio F, Miraglia F, Zito G, Rossini PM. Dynamics of the "Cognitive" Brain Wave P3b at Rest for Alzheimer Dementia Prediction in Mild Cognitive Impairment. *Int J Neural Syst*. 2022; 32(5):2250022
- 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.
- Quinn TJ, Fearon P, Noel-Storr AH, Young C, McShane R, Stott DJ. Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE) for the detection of dementia within community dwelling populations. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021; 19;7(7):CD010079.
- Rajan KB, Weuve J, Barnes LL, McAninch EA, Wilson RS, Evans DA. Population estimate of people with clinical Alzheimer's disease and mild cognitive impairment in the United States (2020-2060). *Alzheimers Dement*. 2021; 17(12):1966-1975.
- Reitz C, Jun G, Naj A, Rajbhandary R, Vardarajan BN, Wang LS, et al. Alzheimer Disease Genetics Consortium. Variants in the ATP-binding cassette transporter (ABCA7), apolipoprotein E ϵ 4 and the risk of late-onset Alzheimer disease in African Americans. *JAMA*. 2013; 10;309(14):1483-92.

- Risacher SL, Saykin AJ, West JD, Shen L, Firpi HA, McDonald BC; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). Baseline MRI predictors of conversion from MCI to probable AD in the ADNI cohort. *Curr Alzheimer Res.* 2009; 6(4):347-61.
- Rocca WA, Petersen RC, Knopman DS, Hebert LE, Evans DA, Hall KS, et al. Trends in the incidence and prevalence of Alzheimer's disease, dementia, and cognitive impairment in the United States. *Alzheimers Dement.* 2011; 7(1):80–93.
- Roses AD. Apolipoprotein E alleles as risk factors in Alzheimer's disease. *Annu Rev Med.* 1996; 47:387-400.
- Rueda-Hernández LV. Life expectancy and the beginning of old age. *Revista de La División de Ciencias de La Salud, Universidad Del Norte.* 2022; 38:1.
- Silverman DH, Small GW, Chang CY, Lu CS, Kung De Aburto MA, Chen W, et al. Positron emission tomography in evaluation of dementia: regional brain metabolism and long-term outcome. *JAMA* 2001; 286:2120-2127.
- Slavin MJ, Brodaty H, Kochan NA, Crawford JD, Trollor JN, Draper B, et al. Prevalence and predictors of "subjective cognitive complaints" in the Sydney Memory and Ageing Study. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2010; 18(8):701-10.
- Smith L, Shin JI, López-Sánchez GF, Oh H, Kostev K, Jacob L, et al. A. Social participation and mild cognitive impairment in low- and middle-income countries. *Prev Med.* 2022;31; 164:107230.
- Sobreviela T, Insausti A, Salinas A, Gonzalo LM, Insausti R. La corteza entorrinal (formación del hipocampo) en el envejecimiento y en la enfermedad de Alzheimer. Interpretación neuroanatómica. *Revista de Medicina de la Universidad de Navarra.* 1997; 41 (1):19-27.
- Soto-Añari M, Flores-Valdivia G, Fernández-Guinea S. Level of reading skills as a measure of cognitive reserve in elderly adults. *Rev Neurol.* 2013; 16;56(2):79-85.
- Sperling R, Johnson K, Pontecorvo M, Saffirstein B, Farmer M, Holub R, et al. PET imaging of b-amyloid with florpiramine F18 (18F-AV-45): preliminary results from a phase II study of cognitively normal elderly subjects, individuals with mild cognitive impairment, and patients with a clinical diagnosis of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* 2009a; 5:197
- Spinney L. Enfermedad de Alzheimer: El gen del olvido. *Naturaleza.* 2014; 510: 26–28.
- Squire LR. Memory systems of the brain: a brief history and current perspective. *Neurobiol Learn Mem.* 2004; 82(3):171-7.
- Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2012; 11(11):1006-1012.

- Tarawneh R, Holtzman DM. Biomarkers in translational research of Alzheimer's disease. *Neuropharmacology*. 2010; 59:310-22
- Teipel SJ, Born C, Ewers M, Bokde AL, Reiser MF, Moller HJ, et al. Multivariate deformation-based analysis of brain atrophy to predict Alzheimer's disease in mild cognitive impairment. *Neuroimage*. 2007; 38:13-24.
- Wang S, Liu HY, Cheng YC, Su CH. Exercise Dosage in Reducing the Risk of Dementia Development: Mode, Duration, and Intensity-A Narrative Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021. 17;18(24):13331.
- Wang X, Li T, Li H, Li D, Wang X, Zhao A, et al. Association of Dietary Inflammatory Potential with Blood Inflammation: The Prospective Markers on Mild Cognitive Impairment. *Nutrients*. 2022. 10;14(12):2417.
- Ward A, Crean S, Mercaldi CJ, Collins JM, Boyd D, Cook MN, et al. Prevalence of apolipoprotein e4 genotype and homozygotes (APOE e4/4) among patients diagnosed with Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology* 2012; 38:1-17.
- Warshaw G. Are mental status questionnaires of clinical value in everyday office practice? An affirmative view. *J Fam Pract*. 1990; 30(2):194-7.
- WHO guidelines. Risk reduction of cognitive decline and dementia: WHO guidelines. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- Wolk DA, Price JC, Saxton JA, Snitz BE, James JA, Lopez OL, et al. Amyloid imaging in mild cognitive impairment subtypes. *Ann. Neurol*. 2009; 65:557-568.
- World Health Organization. Health topics. Ageing [online]. [Consultado en septiembre 2022]. Disponible en: https://www.who.int/es/health-topics/ageing#tab=tab_1
- Zhang Z, Hayward MD, Yu YL. Life course pathways to racial disparities in cognitive impairment among older Americans. *J Health Soc Behav* 2016;57(2):184-199.
- Zhong Z, Ewers M, Teipel S, Burger K, Wallin A, Blennow K, et al. Levels of beta-secretase (BACE1) in cerebrospinal fluid as a predictor of risk in mild cognitive impairment. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2007; 64:718-726.
- Zola-Morgan S, Squire LR, Amaral DG. Human amnesia and the medial temporal region: enduring memory impairment following a bilateral lesion limited to field CA1 of the hippocampus. *J Neurosci*. 1986; 6(10):2950-67.