



ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO
Programa de Doctorado de Ciencias Sociales y de la
Salud

Utilidad de la tomografía de coherencia óptica en la
Enfermedad de Alzheimer y el deterioro cognitivo

Autor:

Domingo Giménez Castejón

Directores:

Dr. Jerónimo Lajara Blesa

Dra. María Gómez Gallego

Dra. María Llanos Martínez Martínez

Murcia, Abril del 2016



ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO
Programa de Doctorado de Ciencias Sociales y de la
Salud

Utilidad de la tomografía de coherencia óptica en la
Enfermedad de Alzheimer y el deterioro cognitivo

Autor:

Domingo Giménez Castejón

Directores:

Dr. Jerónimo Lajara Blesa

Dra. María Gómez Gallego

Dra. María Llanos Martínez Martínez

Murcia, Abril del 2016

AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DE LA TESIS PARA SU PRESENTACIÓN

El Dr. D. Jerónimo Lajara Blesa y el Dra. Dña. María Gómez García y Dra. Dña. María Llanos Martínez Martínez como Directores⁽¹⁾ de la Tesis Doctoral titulada “Utilidad de la tomografía de coherencia óptica en la Enfermedad de Alzheimer y el deterioro cognitivo” realizada por D. Domingo Giménez Castejón en el programa de Ciencias Sociales y de la Salud **autoriza su presentación a trámite** dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

Lo que firmo, para dar cumplimiento a los Reales Decretos 99/2011, 1393/2007, 56/2005 y 778/98, en Murcia a 12 de Marzo de 2016

⁽¹⁾ Si la Tesis está dirigida por más de un Director tienen que constar y firmar ambos.

AGRADECIMIENTOS

A mi padre, por ser mi mayor referente y mi ejemplo a seguir como oftalmólogo y como persona.

A mi madre y mis hermanas, porque el tiempo dedicado a este trabajo ha sido tiempo que les he privado de mi compañía.

A María, por apoyarme siempre y por compartir mi vida y mis ilusiones.

A mis directores de tesis, Jerónimo, a María y a Malli, por haberme asesorado y apoyado siempre, y por sus palabras de ánimo cada vez que me desalentaba.

A Mirka, por confiar en este trabajo desde el inicio y su fundamental colaboración. Sin ella, no se podría haber realizado. También a Luis Cabello y Sebastián por su atención y ayuda, sin la cual tampoco esta tesis habría sido posible.

CITA

“Reza como si todo dependiera de Dios. Trabaja como si todo dependiera de ti.”

San Agustín (354-430). Obispo y filósofo

Indice general

INDICE DE FIGURAS	17
INDICE DE TABLAS	23
SIGLAS Y ABREVIATURAS	27
RESUMEN Y ABSTRACT	33
1. INTRODUCCIÓN	37
1.1. CONCEPTO DE DEMENCIA	39
1.1.1. Incidencia y prevalencia	43
1.1.2. Clasificación	43
1.1.3. Manifestaciones clínicas	44
1.1.4. Curso evolutivo	46
1.1.5. Tipos de demencia	47
1.2. ENFERMEDAD DE ALZHEIMER	53
1.2.1. Historia	53
1.2.2. Epidemiología e impacto socioeconómico	55
1.2.3. Etiología y factores de riesgo	56
1.2.4. Historia natural y clasificación.....	57
1.2.5. Diagnóstico	63
1.2.6. Tratamiento	70
1.3. DETERIORO COGNITIVO LEVE	74
1.3.1. Definición y criterios	74
1.3.2. Factores de riesgo de conversión a demencia	75
1.3.3. Tipos de DCL	76
1.3.4. Diagnóstico	77
1.3.5. Tratamiento	78
1.4. QUEJAS SUBJETIVAS DE MEMORIA	78
1.5. EVALUACION NEUROPSICOLOGICA	80
1.5.1. Bateria neuropsicológica	81
1.6. TOMOGRAFIA DE COHERENCIA OPTICA	89
1.6.1. Fundamentos	89
1.6.2. Aplicación clínica de la TCO	94
1.6.3. Aplicación en neuro-oftalmología	106

1.6.4.Utilidad de la TCO en Enfermedad de Alzheimer	109
1.7.JUSTIFICACION DEL TRABAJO	111
1.7.1.Estudio de la CFNR.....	113
1.7.2.Estudio del grosor macular.....	115
2. OBJETIVOS E HIPOTESIS DEL TRABAJO	119
2.1.OBJETIVO PRINCIPAL	121
2.2.OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	121
3. MATERIAL Y METODOS	123
3.1. MUESTRA.....	125
3.1.1.Criterios de inclusión.....	125
3.1.2.Criterios de exclusión.....	126
3.2.GRUPO CONTROL.....	126
3.3.VALORACIÓN NEUROLÓGICA.....	127
3.3.1.Exploración clínica.....	127
3.3.2.Pruebas neuropsicológicas.....	128
3.4. VALORACIÓN OFTALMOLÓGICA.....	129
3.5.VALORACIÓN POR TCO.....	133
3.6.ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS.....	136
3.7. DESCRIPCION DE LAS VARIABLES.....	136
4. RESULTADOS.....	139
4.1.RESULTADOS GENERALES.....	141
4.2.GROSOR MACULAR.....	146
4.3.CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS DE LA RETINA.....	148
4.4.OTROS RESULTADOS.....	152
5. DISCUSION.....	153
6. CONCLUSIONES.....	163
7. BIBLIOGRAFIA.....	167

Indice de figuras

- Fig. 1. Imagen histológica de los cuerpos de Lewy	48
- Fig. 2. Alois Alzheimer y Emil Kraepelin	54
- Fig. 3. ApoE4. Su presencia es un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer	56
- Fig. 4. Progresión de la afectación cerebral en cada una de sus fases conforme avanzan sus síntomas	60
- Fig. 5. Proteína Tau	64
- Fig. 6. Tomografía de emisión de positrones con radioligando	65
- Fig. 7. Minimental State Examination	67
- Fig.8. Mecanismo de acción de los IACE	72
- Fig. 9. Escala de Evaluación para Enfermedad de Alzheimer	83
- Fig. 10. Test de Denominación de Boston	85
- Fig.11. Token Test	85
- Fig. 12. Stroop Test	86
- Fig. 13. Figura compleja del Rey	87
- Fig. 14 Imagen de la retina medida por TCO (Imagen del autor).....	90
- Fig. 15. Tomógrafo de coherencia óptica Cirrus HD (Imagen del autor).....	91
- Fig. 16. Principio físico de la interferometría aplicada a la TCO	92
- Fig. 17. Diagrama TSNIT	95
- Fig. 18. Gráficos circulares segmentados (Imagen del autor)	96
- Fig. 19. Tabla de grosores de CNFR	97
- Fig. 20. Ejemplo de hoja de resultados de CFNR (Imagen del autor)	98
- Fig. 21. Imagen tomográfica de una retina sana (Imagen del autor).....	100
- Fig. 22. Informe de grosor retiniano en un corte longitudinal (Imagen del autor)	101
- Fig. 23. Membrana epirretiniana que altera grosor macular	103
- Fig. 24. Agujero macular de gran tamaño (Imagen del autor)	103
- Fig. 25. Síndrome de tracción vitreomacular (Imagen del autor)	104
- Fig. 26. DMAE húmeda (Imagen del autor)	106
- Fig. 27. Pérdida de fibras en nervio óptico secundario a neuritis óptica	108

- Fig. 28. Ejemplo de la utilidad de la TCO en el deterioro cognitivo (Imagen del autor)	110
- Fig. 29. Optotipo que contiene la escala de Snellen (Imagen del autor)	129
- Fig. 30. Tonómetro de aplanación de Goldmann (Imagen del autor)	130
- Fig. 31. Imagen obtenida con tonómetro de aplanación. Se observan dos semicírculos fluorescentes que se unen (Imagen del autor).....	131
- Fig. 32. Lámpara de hendidura Haag-Streit BP900 disponible en nuestro hospital (Imagen del autor)	132
- Fig. 33. Tomógrafo Cirrus HD-TCO. Disponible en nuestro servicio (Imagen del autor)	133
- Fig. 34. Instantánea de los distintos tipos de test maculares disponibles (Imagen del autor)	135
- Fig. 35. Se observa como a medida que avanza la enfermedad, disminuye el MMSE y la AV.	144
- Fig. 36. Se observa que disminuye el grosor macular conforme avanza el deterioro cognitivo.	147
- Fig. 37. Valores de la CFNR en los diversos grupos del estudio.....	149

Indice de tablas

- TABLA 1. Criterios DSM-IV-TR para el diagnóstico de la demencia	41
- TABLA 2. Criterios CIE-10	42
- TABLA 3. ¿Es Alzheimer? Signos de alarma que usted debería conocer. Asociación Alzheimer de Estados Unidos.....	58
- TABLA 4. Escala GDS	61
- TABLA 5. Criterios DSM-IV de demencia tipo Alzheimer	68
- TABLA 6. Criterios NINCDS / ADRDA simplificados	69
- TABLA 7. Baterías y test de evaluación neuropsicológica	88
- TABLA 8. Variables según tipo de valor	136
- TABLA 9. Variables según categorías	137
- TABLA 10. Tamaño de la muestra	141
- TABLA 11. Pacientes excluidos del estudio	142
- TABLA 12. Distribución grupal	143
- TABLA 13. Relación entre diagnóstico y MMSE	143
- TABLA 14. Valores de PIO	145
- TABLA 15. Valores de AV	145
- TABLA 16. Resultados globales	146
- TABLA 17. CFNR total por grupos	148
- TABLA 18. CFNR por sectores	151

Siglas y abreviaturas

- AM = Agujero macular
- APA = American Psychiatric Association
- AV = Agudeza visual
- CIE-10 = Clasificación internacional de enfermedades (versión 10)
- CFNR = Capa de fibras nerviosas de la retina
- CRD = Clinical Dementia Rating
- DCL = Deterioro cognitivo leve
- DLFT = Demencia frontotemporal
- DMAE = Degeneración macular asociada a la edad
- DSM-IV = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV
- EA = Enfermedad de Alzheimer
- EADC = European Alzheimer Disease's Consortium
- EPR = Epitelio pigmentario de la retina
- GDS = Global Deterioration Scale
- GENCS-SEN = Grupo de Estudio de Neurología de la conducta y la demencia y la sociedad española de demencia
- IACE = Inhibidores de la acetilcolinesterasa
- LCR = Líquido cefalorraquídeo
- MER = Membrana epirretiniana
- MEC = Mini-Mental Cognitivo o Cognoscitivo
- MMSE = minimental test
- MSQ = Mental status questionnaire
- NINDS-AIREN = National Institute of Neurological Disorders and Stroke y Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences

- NINDS-ADRDA = National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
- NMDA = N-Metil-D-Aspartato
- OMS = Organización Mundial de la Salud
- PET = Positron Emission Tomography
- PIB = Compuesto B de Pittsburgh
- PIO = Presión intraocular
- QSM = Quejas subjetivas de memoria
- SPECT = Single Photon Emission Computer Tomography
- TCO = Tomografía de coherencia óptica
- TSNIT Diagrama = Temporal, Superior, Nasal, Inferior, Temporal
- VIH = Virus de la inmunodeficiencia humana

RESUMEN

Introducción: La enfermedad de Alzheimer es la primera causa de demencia mundial, constituyendo un problema socioeconómico importante en los países desarrollados. Cada vez son más los esfuerzos por buscar biomarcadores que permitan detectar el deterioro cognitivo en sus fases más iniciales, incluso cuando el paciente sólo presenta un deterioro cognitivo leve. Además, existen sujetos que refieren pérdidas de memoria, las cuales no son percibidas por el entorno familiar y cuyas pruebas neuropsicológicas son normales, lo que hace que se engloben dentro de un cuadro clínico que recientemente se ha denominado como quejas subjetivas de memoria.

Material y métodos: En este contexto, hemos realizado un estudio que utiliza la tomografía de coherencia óptica para medir el grosor macular y capa de fibras nerviosas de la retina del nervio óptico en pacientes diagnosticados de enfermedad de Alzheimer y deterioro cognitivo leve, cuyas pruebas neuropsicológicas confirmaban este deterioro, y en individuos con quejas subjetivas de memoria, las cuales no estaban apoyadas por la batería neuropsicológica.

Resultados: Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas frente al grupo control en la medida del grosor macular y capa de fibras nerviosas de la retina del nervio óptico en pacientes con enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve y quejas subjetivas de memoria.

Conclusión: La tomografía de coherencia óptica podría situarse como un futuro biomarcador y una herramienta de apoyo para facilitar el diagnóstico precoz del deterioro cognitivo y/o de la EA.

ABSTRACT

Background: Alzheimer's disease is the main cause of dementia worldwide, which implies an important socioeconomic problem in developed countries. Efforts to find biomarkers to diagnose Alzheimer's disease have been intensified, especially, to detect cognitive impairment in its early stages, also known as mild cognitive impairment. Besides, there are individuals referring memory loss that is unnoticeable in the family environment and presenting normal neuropsychological tests. The former patients are included in a clinical picture that has been recently called subjective memory complaints.

Method: To achieve an early diagnosis, optical coherence tomography has been used to measure macular thickness and retinal nerve fiber layer in patients diagnosed with Alzheimer's disease, mild cognitive impairment (supported by neuropsychological tests) and subjective memory complaints (not based on neuropsychological battery).

Results: Statistically significant differences have been found in the control group in macular thickness and retinal nerve fiber layer for Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and subjective memory complaints.

Conclusion: In the near future, optical coherence tomography could become a reliable biomarker and a useful tool to facilitate early diagnosis of cognitive impairment and Alzheimer's disease .

Introducción

1. INTRODUCCIÓN

1.1. CONCEPTO DE DEMENCIA

Para empezar a conocer la enfermedad de Alzheimer (EA) y la utilidad de la tomografía de coherencia óptica (TCO) en dicha enfermedad, hemos de aclarar primeramente qué es una demencia, concepto que engloba no solamente a la EA, sino también a otra serie de patologías neuro-psiquiátricas.

Esta palabra derivada del latín *de* (ausencia de) *mens* (mente) *ia* (estado de) hace alusión a la falta de razón, privación o falta de mente de uno mismo (1). Durante la historia se ha empleado para referirse a la decrepitud mental de la vejez o a diversas alteraciones mentales y trastornos psicóticos, hasta que el psiquiatra de origen francés Esquirol la definió en 1914 como una afección crónica que involucra trastornos cognitivos, afectivos y conductuales, con afección de la memoria reciente, atención, razonamiento y capacidad de abstracción.

Desde ahí, son múltiples las definiciones clínicas acerca del término demencia. Estos son algunos ejemplos ordenados de manera cronológica (2):

- **Marsden (1978):** "Síndrome adquirido de alteración difusa persistente de las funciones mentales superiores por enfermedad física, en un paciente vigil, que ocasiona incapacidad funcional."
- **Cummings y Benson (1983):** "Síndrome de deterioro intelectual adquirido producido por disfunción cerebral que afecta a, al menos una de estas esferas: lenguaje, memoria, aptitudes visuoespaciales, personalidad y cognición".
- **Signoret (1991):** "Enfermedad cerebral que deteriora progresivamente el funcionamiento cognitivo, compromete la adaptación y altera la personalidad del sujeto enfermo".
- **Rossor (1994):** "Síndrome clínico de deterioro de múltiples áreas de la función cognitiva en un enfermo alerta y vigil".

En 2009, el Grupo de Estudio de Neurología de la conducta y la demencia y la Sociedad Española de Demencia (GENCD-SEN) , la define en su guía de demencias como un "Síndrome clínico plurietiológico, que implica deterioro intelectual respecto a un nivel previo, generalmente crónico pero no necesariamente irreversible ni progresivo. Este deterioro intelectual implica una afectación de las capacidades funcionales del sujeto, suficiente para interferir sus actividades socio-laborales" (3).

Como podemos observar, el concepto de demencia no hace referencia a ninguna enfermedad en concreto. Solamente hace hincapié a una serie de síntomas y signos que nos viene a advertir acerca de una disminución de las capacidades mentales. Debido a ello, aludimos a la demencia más que como una enfermedad propiamente dicha como un "síndrome", es decir, un conjunto de síntomas y signos (4).

Esta disminución de las capacidades mentales va afectando de manera progresiva a las distintas áreas de la inteligencia tales como memoria, lenguaje, reconocimiento de objetivos y realización de tareas básicas tales como control de esfínteres y andar. Esto lleva a una pérdida de la dependencia y autonomía del paciente con el consiguiente necesidad de cuidados y ayuda familiar.

A día de hoy existe una numerosa cantidad de causas y enfermedades que pueden llevar a que un paciente padezca una demencia, muchas de ellas sin un tratamiento curativo, entre las que se encuentra la EA.

Debido a ello y para facilitar el diagnóstico se han elaborado una serie de criterios para el diagnóstico de la demencia. A día de hoy nos encontramos los criterios DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV) elaborados por la Asociación Americana de Psiquiatría (APA), que se recogen de manera resumida en la tabla 1 (5).

TABLA 1. Criterios DSM-IV para el diagnóstico de la demencia (5)**A. Presencia de múltiples déficits cognitivos, manifestados por:**

(1) Alteración de la memoria (alteración de la capacidad de aprender nueva información o de recordar información previamente aprendida)

(2) Una (o más) de las siguientes alteraciones cognitivas:

(a) afasia (alteración del lenguaje)

(b) apraxia (capacidad alterada de llevar a cabo actividades motoras a pesar de una función motora intacta)

(c) agnosia (fallo en el reconocimiento o identificación de objetos a pesar de una función sensorial intacta)

(d) deficiencia en las funciones ejecutivas (p. ej., planificación, organización, secuenciación, abstracción)

B. Los déficits cognitivos de los criterios (1) y (2) causan una alteración significativa en la función social y ocupacional y representan un deterioro significativo respecto al nivel previo.

Por otro lado, a día de hoy también están vigentes otros criterios diagnósticos desarrollados por la OMS (Organización Mundial de la Salud) que se recogen bajo el nombre de CIE-10 (Clasificación internacional de enfermedades; versión 10), los cuales resumimos en la tabla 2 (6).

TABLA 2. Criterios CIE-10 (6)

G1. Presencia de los dos siguientes:

1. Deterioro de la memoria
2. Deterioro en otras capacidades cognitivas respecto al nivel de función previo: razonamiento, planificación, organización y procesamiento general de la información

G2. Nivel de conciencia del entorno preservada durante suficiente tiempo como para demostrar claramente G1. Si existen episodios superpuestos de delirium, debe diferirse el diagnóstico de demencia.

G3. Deterioro en el control emocional o la motivación, o cambio en el comportamiento social, manifestado al menos por uno de los siguientes hallazgos:

- (1) labilidad emocional
- (2) irritabilidad
- (3) apatía
- (4) vulgarización del comportamiento social

G4. Para un diagnóstico más seguro, G1 debe haber estado presente al menos durante 6 meses.

Aparte de los dos mencionados, existen multitud de autores que han desarrollado otros criterios para el diagnóstico de demencia. Dada la gran cantidad y variedad, hemos destacados los dos anteriores como los más relevantes y consensuados.

1.1.1. INDICENCIA Y PREVALENCIA

Las cifras de incidencia y prevalencia de la demencia muestran resultados muy variables debido a la ausencia de un marcador biológico diagnóstico en la gran mayoría de las enfermedades causantes de demencia y a diferencias metodológicas de los estudios.

La incidencia global mundial de la demencia se estima alrededor de 7,5/1.000 personas/ año (7). La aparición de nuevos casos se mantiene más o menos estable hasta los 65-70 años (< 5/1.000 personas-año) y a partir de entonces el crecimiento es exponencial (en torno a 15, 30, 50 y 70-75/1.000 personas-año hacia los 75, 80, 85 y 90 años, respectivamente) (8). La incidencia anual de demencia en un estudio realizado en España se estimó entre 10-15 casos por 1.000 personas-año en la población mayor de 65 años (9).

Los estudios de prevalencia en España han mostrado cifras que oscilan entre el 5 y el 14,9% para mayores de 65 años, y entre el 6,6 y el 17,2% para mayores de 70 años según una revisión reciente del Centro Nacional de Epidemiología de los estudios poblacionales realizados en España (10). En población menor de 65 años hay pocos estudios; se estimó la prevalencia de demencia en un área de Londres entre 30 y 64 años sobre 54/100.000 (11). En general la prevalencia es más alta en mujeres y aumenta con la edad (12).

1.1.2. CLASIFICACIÓN

En la actualidad no disponemos de una metodología específica que permita abordar la clasificación de la demencia según *criterios de "medicina basada en la evidencia"*.

El criterio de clasificación más extendido es el etiológico, pudiéndose considerar tres grandes categorías etiológicas.

- **Demencias degenerativas primarias:** entre las que destacan la Enfermedad de Alzheimer, la demencia frontotemporal, demencia de cuerpos de Lewy, demencia vascular y otras.
- **Demencias secundarias**
- **Demencias combinadas o mixtas** (de etiología múltiple). (3)

Otras formas de clasificación clínica de las demencias se basan en la presencia de síntomas neurológicos, edad de inicio o distribución topográfica. También se pueden clasificar según *criterios no clínicos*: neuropatológicos, moleculares, genéticos (13).

Además de lo previamente comentado, para terminar de aclarar el concepto de demencia, es necesario hacer una clasificación que recoja de forma simplificada las causas principales de deterioro progresivo de las capacidades mentales.

Siguiendo el ejemplo de Bouchard y Rossor podemos dividir el concepto de demencia en 4 grupos principales (14).

- **Enfermedades generales:** hipertensión, diabetes, anemias, etc.
- **Enfermedades psiquiátricas o mentales**
- **Enfermedades neurológicas con demencia secundaria:** tumores cerebrales, trastornos de circulación
- **Demencias degenerativas cerebrales primarias:** en cuyo grupo se encuentra el tema principal de esta tesis, la EA.

1.1.3.MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- **Alteraciones cognitivas**

Las manifestaciones clínicas de la demencia son heterogéneas debido a que existen múltiples etiologías, diferentes patrones lesionales y variabilidad en el curso evolutivo (15).

En la forma de presentación típica de la enfermedad de Alzheimer aparece inicialmente trastorno de la memoria episódica, porque los circuitos límbicos de la memoria se alteran muy precozmente. Cuando las lesiones se extienden a áreas asociativas temporoparietales posteriores, se hacen evidentes trastornos apráxicos, afásicos y agnósicos.

En la demencia frontotemporal puede predominar al comienzo de la enfermedad la alteración de la personalidad y de la conducta social por alteración de las regiones prefrontales, o bien puede destacar una afasia no fluente

progresiva por afectación de la región frontal perisilviana del hemisferio dominante, o una alteración destacada del lenguaje en forma de afasia fluente progresiva (demencia semántica) por mayor afectación inicial del lóbulo temporal del hemisferio dominante.

Es frecuente en los diferentes tipos de demencia la alteración de las denominadas funciones ejecutivas o conjunto de habilidades cognoscitivas que permiten la anticipación y el establecimiento de metas, el diseño de planes y programas, el inicio de las actividades y de las operaciones mentales, la autorregulación y la monitorización de las tareas, la selección precisa de los comportamientos y las conductas, la flexibilidad cognitiva y su organización en el tiempo y en el espacio.

La alteración mnésica puede aparecer en cualquier tipo de demencia en algún momento de su evolución. En general, cuando las regiones corticales están más afectadas es previsible encontrar, en combinaciones diversas, afasia, apraxia, agnosia, amnesia y afectación de funciones ejecutivas. Esto sucede en las demencias degenerativas corticales como la enfermedad de Alzheimer y la demencia de Cuerpos de Lewy y en cualquier otra demencia cuyas lesiones se ubiquen preferentemente en la superficie del cerebro (muchos casos de demencia multiinfarto y otros procesos debidos a lesiones cerebrales focales corticales de naturaleza no degenerativa).

Cuando la alteración predomina en estructuras subcorticales, se produce una mayor lentitud del procesamiento mental (bradipsiquia), reducción gradual de la atención sostenida y la fluidez verbal, dificultades para la evocación mnésica, alteración de funciones ejecutivas y, por afectación de fibras de proyección procedentes de áreas corticales motoras y premotoras, aparecen hipocinesia y síntomas pseudobulbares (15).

- **Síntomas conductuales y psicológicos de las demencias**

Aproximadamente un 80% de los enfermos con demencia presentan estos síntomas en algún momento de su evolución (16). Su presencia, en algunos casos, dificulta el diagnóstico, pero en otros ayuda a la diferenciación del tipo de demencia. Por ejemplo, en la demencia frontotemporal son más comunes las conductas sociales desinhibidas, alteraciones de la conducta alimentaria o sexual,

compulsiones, comportamientos estereotipados y apatía(17). En la demencia de cuerpos de Lewy son frecuentes los síntomas psicóticos, en especial las alucinaciones visuales, y el trastorno de conducta asociado a la fase REM del sueño (18). En las demencias de predominio subcortical (PSP, DCB, algunas formas de DV) son frecuentes la apatía o los síntomas pseudobulbares como risa o llanto espasmódicos.

Las personas con demencia son vulnerables a los cambios en su entorno, lo que puede empeorar tanto los déficits cognitivos como los síntomas conductuales y psicológicos.

- Otros síntomas

Algunas enfermedades que cursan con demencia presentan otros síntomas acompañantes que ayudan al diagnóstico del tipo de demencia, como parkinsonismo, signos de motoneurona (en algunos casos de demencia frontotemporal), movimientos involuntarios, síndrome cerebeloso (ataxias espinocerebelosas), trastornos autonómicos o liberación de los reflejos primitivos (Enfermedad de Alzheimer). En el caso de la Enfermedad de Alzheimer las manifestaciones motoras son escasas.

1.1.4. CURSO EVOLUTIVO

Las demencias de origen neurodegenerativo tienen en común un comienzo habitualmente insidioso y un curso evolutivo progresivo.

En fases iniciales y en la mayoría de los casos la EA se caracteriza por una afectación de la memoria para hechos recientes, a la que se añaden posteriormente déficits en otras funciones cognitivas y un progresivo deterioro en las actividades avanzadas, instrumentales y finalmente básicas de la vida diaria, seguido de deterioro de funciones motoras, con aparición de trastorno de la marcha, temblor, mioclonias, incontinencia de esfínteres, disfagia y, finalmente, inmovilización del paciente y fallecimiento por una complicación intercurrente como tromboembolismo o infecciones. La evolución espontánea de la enfermedad es variable entre unos pacientes y otros, aunque no suele prolongarse más allá de

15 años. Se ha descrito la presencia de mesetas a lo largo del curso evolutivo y de fluctuaciones en el estado mental, si bien éstas son más frecuentes y marcadas en la demencia de cuerpos de Lewy, por lo que incluso se han incorporado a los criterios diagnósticos de ésta (18).

La demencia frontotemporal, la de cuerpos de Lewy y las demencias asociadas a parkinsonismo, tienen también una evolución natural hacia el empeoramiento progresivo, a menudo agravado por la presencia del síndrome extrapiramidal, de otras alteraciones motoras (disfagia, disartria) y de disfunción autonómica. En ocasiones la evolución de la demencia frontotemporal se acelera por la coexistencia de una enfermedad de motoneurona (19).

La evolución de la demencia vascular es menos previsible. Con frecuencia se observa cierta estabilidad durante períodos más o menos largos, aunque un nuevo evento vascular puede provocar un descenso repentino de la función cognitiva, a modo de escalón. En algunos ensayos clínicos se han objetivado dichos períodos de estabilidad, probablemente por el mejor manejo de los factores de riesgo cardiovascular. En otras ocasiones el patrón evolutivo de la demencia vascular, especialmente de tipo subcortical, es un deterioro progresivo similar al de las demencias degenerativas. La demencia por infarto estratégico acostumbra a tener un inicio agudo. Algunos síntomas pueden mejorar en los primeros meses y el cuadro residual tiende a permanecer estable (3).

La evolución de las demencias secundarias dependerá de la causa y de la rapidez de instauración del tratamiento si lo hubiera.

Existen diferentes escalas para medir el curso evolutivo de las demencias y que se emplean para el seguimiento clínico y para la evaluación de la respuesta terapéutica en ensayos clínicos

1.1.5. TIPOS DE DEMENCIA

Vamos a dar un repaso general por los principales tipos de demencia, excluyendo a la enfermedad de Alzheimer, que merece un apartado posterior, dado que es el tema principal de esta tesis.

- Demencia de cuerpos de Lewy

La demencia de cuerpos de Lewy se caracteriza clínicamente por la asociación de deterioro cognitivo fluctuante, parkinsonismo y síntomas psicóticos, y patológicamente por la presencia de cuerpos y neuritas de Lewy en la corteza cerebral (Fig.1) y habitualmente también en núcleos subcorticales (3). La demencia suele cursar con fluctuaciones del déficit cognitivo y del nivel de conciencia.

El parkinsonismo suele ser de predominio acinético y habitualmente simétrico con alteración temprana de la marcha aunque puede estar ausente hasta en el 25% de pacientes con diagnóstico confirmado patológicamente, lo que dificulta el diagnóstico. Los síntomas psicóticos característicos son alucinaciones visuales detalladas e ideas delirantes estructuradas. También son frecuentes los signos de disfunción autonómica, el trastorno de conducta del sueño REM, la hipersomnia, las caídas y la hipersensibilidad a los neurolepticos.

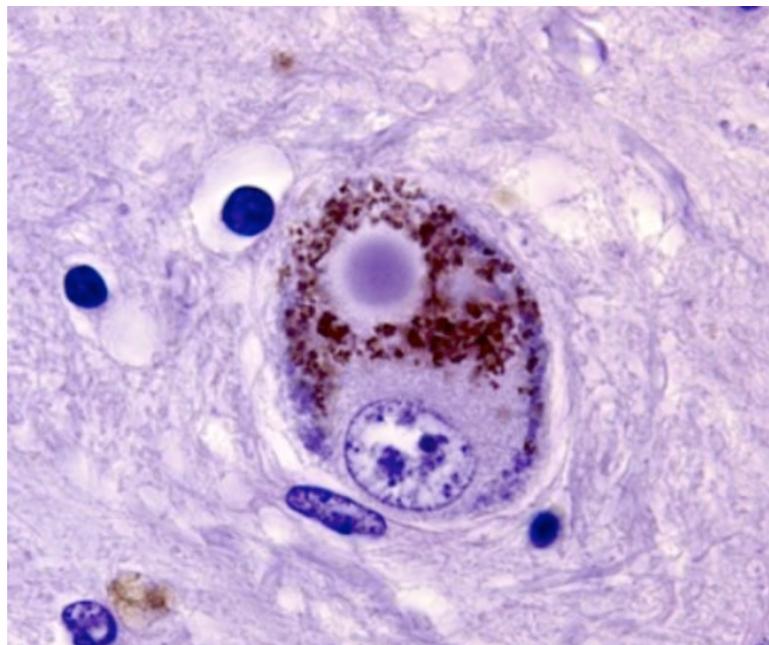


Fig. 1. Imagen histológica de los cuerpos de Lewy (20)

Las lesiones patológicas típicas son los cuerpos y neuritas de Lewy (Fig.1), que consisten en agregados patológicos de alfa-sinucleína que se extienden por el área límbica, la corteza y el tronco cerebral. También se observan placas similares a las características de la EA.

Los criterios diagnósticos de la demencia de cuerpos de Lewy fueron formulados en 1996 por McKeith y colaboradores mostrando una sensibilidad baja pero una especificidad en torno al 85-90%. Estos criterios han sido revisados en 2005 y no se ha determinado aún su sensibilidad y especificidad. (18).

- Demencia frontotemporal

La demencia frontotemporal (DLFT) son un grupo de enfermedades neurodegenerativas que se caracterizan clínicamente por alteraciones prominentes del comportamiento y del lenguaje, y patológicamente por atrofia cerebral focal habitualmente de los lóbulos frontales y temporales que puede ser simétrica o asimétrica. Aunque es poco frecuente, constituye la segunda causa de demencia en menores de 65 años después de la EA. No se suele afectar de manera predominante la memoria ni las habilidades espaciales.

En la práctica clínica se distinguen tres grandes síndromes: la variante frontal cuando predomina el trastorno conductual de tipo frontal, la demencia semántica y la afasia progresiva no fluente, cuando predomina el trastorno del lenguaje (17).

Hay algunas formas menos frecuentes en las que predomina un síndrome de apraxia progresiva. La forma de presentación más frecuente es la variante frontal (50-60% de casos), seguida de la afasia progresiva no fluente y la demencia semántica (7).

Las características principales de la DLFT son:

- *Cambios en el comportamiento de inicio precoz:* como la alteración de la conducta que afecta a la esfera social, falta de juicio, inflexibilidad, desinhibición, perseveración, glotonería, hiperfagia, hiperoralidad, labilidad emocional, pérdida de empatía y anosognosia, que predominan sobre la alteración en la memoria.

- *Alteración progresiva prominente del lenguaje expresivo:* con lenguaje hipofluente, logopenia, anomia, agramatismo y trastorno de la repetición (afasia progresiva no fluente). La alteración del lenguaje se suele dar también de forma precoz si bien pueden asociarse posteriormente síntomas conductuales frontales o apraxia.
- *Alteración progresiva de la comprensión de las palabras:* con lenguaje hiperfluente, anomia y pérdida progresiva de los contenidos semánticos de las palabras, objetos y conceptos (demencia semántica). Puede aparecer prosopagnosia asociada si la afectación es derecha. La alteración semántica predomina inicialmente, si bien pueden asociarse posteriormente síntomas conductuales frontales o apraxia (21).

La clínica predominante y precoz del comportamiento y del lenguaje y menor afectación de la memoria hasta fases avanzadas, junto a un deterioro progresivo que suele ser más rápido, diferencian la demencia frontotemporal de la EA, aunque la evolución clínica de ambas puede ser muy heterogénea.

En este tipo de demencia cerca del 20-40% de los pacientes tienen historia familiar, aunque sólo el 10-15% de los casos tienen un patrón de herencia autosómica dominante.

En cuanto al diagnóstico, se han publicado diversos criterios diagnósticos siendo los más usados son los de Neary (22). El diagnóstico, aunque sólo posible tras la autopsia, es el examen anatomopatológico, donde se observa atrofia de los lóbulos frontales y/o temporales, que suele ser asimétrica, y a veces degeneración de la sustancia negra y atrofia de los ganglios basales. Se han definido distintas enfermedades con rasgos histológicos, en función de la presencia de determinadas inclusiones proteicas (tau, progranulina y TDP-43) (19).

- **Demencia vascular**

Las demencias vasculares son demencias secundarias a una o varias lesiones vasculares cerebrales, de cualquier etiología. Incluyen las siguientes entidades (3):

- *Demencia multiinfarto:* demencia secundaria a la repetición de infartos corticales en el territorio de arterias de calibre mediano o grande. Es la forma de demencia vascular que más se ajusta al patrón clásico de demencia de inicio agudo y evolución escalonada con empeoramientos relacionados con nuevos eventos vasculares. Los déficits cognitivos y focales dependen de la localización de los infartos.
- *Demencia por infarto estratégico:* demencia debida a un infarto en una localización tal que afecta a varias funciones cognitivas. Se incluyen las demencias debidas a infartos en tálamo paramediano, giro angular, rodilla de la cápsula interna, caudado bilateral o territorio profundo de la arteria cerebral anterior.
- *Demencia vascular subcortical:* acumulación de infartos lacunares o lesiones vasculares de la sustancia blanca periventricular y profunda por enfermedad de los vasos pequeños.
- *Demencia postictus:* cualquier tipo de demencia que se desarrolla después de un ictus.
- *Demencia mixta:* el hallazgo anatomopatológico más frecuente en los estudios poblacionales de demencia es la combinación de distintas alteraciones (amiloidopatía, sinucleinopatía, taupatía y enfermedad vascular). El término demencia mixta se aplica habitualmente a la combinación de EA y enfermedad vascular.
- *Demencia por lesiones hemorrágicas.*

Existen diversos criterios diagnósticos, que se basan en la presencia de demencia, signos focales y evidencia de enfermedad vascular cerebral. Todos ellos tienen alta especificidad pero una sensibilidad muy baja. Los criterios de NINDS/AIREN (23) permiten el diagnóstico de demencia vascular posible cuando hay signos focales en ausencia de neuroimagen o cuando hay enfermedad vascular cerebral relevante sin relación temporal clara entre demencia e ictus.

No se dispone de evidencia suficiente para concretar un umbral de carga vascular o para especificar una localización necesaria de las lesiones que definen la demencia vascular en la neuroimagen, y el diagnóstico de demencia vascular ha de basarse en la correlación entre el grado de carga vascular y los datos clínicos y neuropsicológicos (3).

El término “Enfermedad de Alzheimer con enfermedad cerebrovascular” corresponde a los pacientes que cumplen criterios de EA posible y que tienen a la vez evidencia de enfermedad cerebrovascular relevante (24).

- **Demencia secundaria**

Las demencias secundarias son aquellas causadas por un trastorno neurológico no degenerativo o que no tiene su origen en el sistema nervioso. Pueden ser de causa vascular, infecciosa, carencial, endocrino-metabólica, toxicológica o por otras patologías médicas que en su evolución clínica pueden acabar desarrollando demencia.

Los procesos que pueden causar demencia incluyen: lesiones estructurales del SNC (tumores, hematomas subdurales, hidrocefalia normotensiva), traumatismo craneoencefálico, alteraciones endocrinológicas (hipotiroidismo, hipercalcemia, hipoglucemia), alteraciones nutricionales (deficiencia de vitamina B₁₂, tiamina o niacina), infecciones (VIH, neurolúes, Cryptococcus), insuficiencia hepática y/o renal, enfermedades neurológicas (esclerosis múltiple), efectos adversos farmacológicos (benzodiazepinas, betabloqueantes, anticolinérgicos), enfermedades autoinmunes sistémicas (lupus eritematoso sistémico, encefalopatía de Hashimoto, neurosarcoidosis), toxinas ambientales (metales pesados, hidrocarburos orgánicos), así como los efectos de largas exposiciones a tóxicos como el caso del alcohol (25).

En general son poco frecuentes, pero como no suelen cursar con demencia aislada se diagnostican por el contexto clínico. La historia clínica y la realización de determinadas pruebas complementarias (neuroimagen y analítica) nos ayudan a distinguir las demencias degenerativas primarias de las demencias secundarias, cuya etiología en algunos casos podría ser potencialmente tratable.

Sin embargo, hay que tener en cuenta que las causas potencialmente reversibles son infrecuentes y que no hay evidencia a partir de ensayos clínicos de que su tratamiento pueda revertir la demencia. Además, la presencia de un proceso capaz de causar demencia no implica que sea el causante. En los criterios NINDS/ADRDA de EA se puede realizar el diagnóstico de EA posible cuando

hay otro trastorno cerebral u otro proceso sistémico suficiente para causar una demencia, pero no se considera que sea la causa real de ésta (26).

1.2. ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

1.2.1.HISTORIA

A pesar de que el término “demencia” se utilice para describir una variedad de trastornos orgánicos más que un trastorno específico, la enfermedad de Alzheimer hace referencia a un síndrome de deterioro cognitivo producido por una disfunción cerebral (27).

La historia de esta enfermedad empieza en el año 1907, cuando Alois Alzheimer (28) (Fig. 2), un psiquiatra y anatomopatólogo alemán, publicó el estudio clínico y anatómico del caso de una paciente de 51 años de edad, que falleció tras haber presentado durante cuatro años y seis meses la evolución de un importante cuadro de demencia con una grave desorientación y alucinaciones.

El estudio microscópico del cerebro de esta paciente permitió descubrir en el interior de las células la existencia de unas lesiones en forma de conglomerados, que Alois Alzheimer (Fig.2) denominó degeneración neurofibrilar (ovillos neurofibrilares), que coexistían con las placas seniles, descritas con anterioridad por Blocq y Marines en 1892, como parte de la neuropatología del envejecimiento normal. Poco más tarde, en 1911, Simchowicz llamó la atención sobre la coexistencia de placas y ovillos neurofibrilares y, por lo tanto, la superposición con el envejecimiento.

En 1910 en su Manual de psiquiatría, Emil Kraepelin (29) (Fig.2) denominó «Enfermedad de Alzheimer» a la demencia presenil degenerativa. Se trataba del *senium praecox* (senilidad precoz o demencia precoz). Con este calificativo de presenil, Kraepelin restringía la enfermedad a los casos que se inician antes de los 65 años de edad.



Fig. 2 Alois Alzheimer y Emil Kraepelin (30)

Desde el caso inicial de 1907, el concepto de enfermedad de Alzheimer se ha modificado progresivamente, sobre todo durante los últimos veinte años (4).

En 1984 se celebró en Estados Unidos una conferencia con el objetivo de consensuar criterios sobre el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer. Los criterios consensuados en esta conferencia se denominaron criterios NINDS-ADRDA y se usan en la actualidad en muchos países. Uno de los méritos de estos criterios fue la introducción de los conceptos de enfermedad de Alzheimer «probable», «posible» y «definitiva», lo que ha permitido mejorar notablemente la fiabilidad de los diagnósticos clínicos (alrededor del 90 % o más) en relación con los diagnósticos de autopsia (26).

1.2.2.EPIDEMIOLOGÍA E IMPACTO SOCIOECONÓMICO

En la actualidad, la enfermedad de Alzheimer es la responsable de entre el 60 o 70% de los casos de demencia y afecta, de forma progresiva e insidiosa, a la capacidad de las personas para aprender y recordar sucesos, al lenguaje y a la función ejecutiva (31).

En cuanto al conjunto de demencias, los estudios revelan una tendencia similar al incremento según avanza la edad. En términos generales, la prevalencia de demencia se sitúa por debajo del 2% en el grupo de ancianos de edades comprendidas entre 65 y 69 años; este valor se duplica cada 5 años y alcanza un 10-17% en el grupo de 80 a 84 años, llegando a valores del 30% por encima de los 90 años (32).

En el estudio mundial de Ferri (7) se aprecia una prevalencia similar en Europa, Norteamérica, Sudamérica y Asia oriental, siendo un 40-50% menor en Asia meridional y un 60-70% menor en África.

En España, las tasas de prevalencia para mayores de 65 años se sitúan entre el 5.2 y el 16.3% (32), llegando al 22% en varones mayores de 85 años y al 30% en mujeres del mismo grupo de edad.

En lo referente a la EA solamente, se calcula que en el mundo hay 22 millones de personas que la sufren y que en tres décadas habrá el doble. Según la Asociación de Alzheimer Internacional, la enfermedad puede comenzar a una edad tan temprana como los 50 años (33).

En EE.UU., entre el 1 y el 6% de las personas mayores de 65 años padecen la enfermedad. El 10% de personas mayores de 70 años y 20 a 40% de quienes tienen más de 85 años tienen amnesia clínicamente identificable (34).

Respecto al coste socioeconómico, la EA se sitúa, en Estados Unidos, en tercer lugar, por detrás del cáncer y la enfermedades cardíacas (35). En este cómputo no están incluidos muchos pacientes en fase leve, aún sin diagnosticar.

De acuerdo con estimaciones realizadas en 2004, el gasto total (público y privado) en España en demencias podría ser de más de 8200 millones de euros, por debajo de la media europea (1). Según datos del Ministerio de Sanidad, en el año 2005 el gasto sanitario de España total fue de 75.307 millones de euros, el 7% del PIB (36).

Por lo tanto, el gasto total en demencias, de haberse cargado íntegramente

en el presupuesto del estado, habría supuesto el 10% del total de presupuesto sanitario del conjunto del país.

1.2.3. ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

La etiología de la Enfermedad de Alzheimer es desconocida. Se estima que se produce por una combinación de susceptibilidad genética sumada a la exposición a factores ambientales, donde interactúan factores de riesgo y factores protectores, en una ventana temporal prolongada y con efecto diferente de acuerdo a la carga genética (p.ej.: presencia de ApoE4) (37) (Fig.3) Desde el punto de vista genético, casi la totalidad de los casos son de origen esporádico y sólo un 5% se deben a formas familiares.

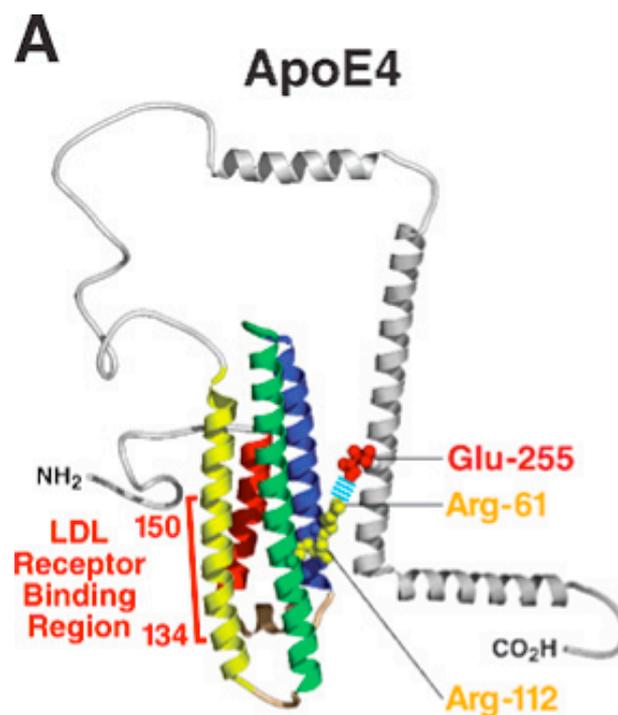


Fig. 3 ApoE4. Su presencia es un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer (38).

Respecto a los factores de riesgo, el mayor factor de riesgo para desarrollar enfermedad de Alzheimer es la edad (39), por lo que a mayor edad, mayor riesgo de presentar la enfermedad. Además, existen estudios epidemiológicos y observacionales que han identificado otros factores de riesgo dentro de los que se destaca el bajo nivel escolar, la presencia del Alelo E4 de la lipoproteína E (ApoE4) y el sexo femenino. Los datos en relación al riesgo por presencia de casos familiares son controvertidos y para algunos autores sólo aumentaría escasamente el mismo (40).

Los estudios también han demostrado factores protectores, sobre todo asociados al control de factores de riesgo vascular (24) y al estilo de vida (ejercicio regular, pertenencia a redes sociales integradoras, actividad intelectual y alimentación en base a dieta mediterránea) (41).

En estos estudios poblacionales, se ha observado que el uso de algunos medicamentos actúa asimismo como factor protector para el desarrollo de enfermedad de Alzheimer: estatinas, antiinflamatorios no esteroideos, estrógenos en mujeres post-menopáusicas, IECAs (42). Sin embargo, hasta ahora, con ninguno se han podido reproducir los resultados en ensayos clínicos controlados (43).

1.2.4.HISTORIA NATURAL Y CLASIFICACION

La EA tiene un inicio lento y progresivo que hace difícil muchas veces diferenciarlo del envejecimiento fisiológico o de otro tipo de patología. Generalmente, lo solemos sospechar cuando existe un síntoma que nos llama la atención, como por ejemplo un olvido o desorientación (4).

Por este motivo se han desarrollado una serie de signos de alarma para la detección de la EA por la Alzheimer's Association de Estados Unidos. Dichos signos quedan resumidos en la tabla 3 (44).

TABLA 3. ¿Es Alzheimer? Signos de alarma que usted debería conocer. Asociación Alzheimer de Estados Unidos

1. **Pérdidas de memoria que afectan a las capacidades en el trabajo:** Citas, nombres, números, etc.
2. **Dificultades para realizar tareas familiares:** Problemas para preparar la comida...
3. **Problemas de lenguaje:** Olvido y sustitución de palabras...
4. **Desorientación en el tiempo y el espacio:** El paciente se olvida de la fecha, se pierde...
5. **Pobreza de juicio:** El paciente se viste con ropa inapropiada, sigue conductas anómalas...
6. **Problemas de pensamiento abstracto:** Se olvida del significado del dinero. Aparecen problemas de evaluación de semejanzas, de comprensión de refranes...
7. **Pérdida de cosas o ubicación en lugares incorrectos:** El paciente pone la plancha en la nevera, el reloj en el azucarero...
8. **Cambios en el humor y la conducta:** El estado de ánimo sufre cambios frecuentes e inesperados
9. **Cambios en la personalidad:** Cambios recientes: suspicacia, temor...
10. **Pérdida de iniciativa:** El paciente está muy pasivo y necesita estímulos constantes

Respecto al curso general de la enfermedad es lento y variable (entre los 3 y los 20 años), por lo que se considera un promedio de vida de 8-10 años aproximadamente tras el diagnóstico. Esta evolución es más rápida cuanto más joven es el paciente en el momento del diagnóstico, teniendo en personas de 40-50 años un curso devastador. Podríamos dividir la progresión de la EA de dos maneras, por un lado según los síntomas (45) y por otro, según las necesidades de cuidados y dependencias.

- **Etapas o fases según síntomas (46) (Fig.4)**

- *Etapa Inicial o Fase 1*
- Se caracteriza por tener algunas pérdidas de memoria que pueden pasar inadvertidas por ser bastante leves pero con el tiempo pueden interferir en el día a día de la persona. En cuanto al comportamiento destacamos cambios de humor e incluso enfados del enfermo cuando se dan cuenta que pierden el control de lo que les rodea.
- En esta fase realizan frases más cortas, mezclan ideas sin relación directa, tienen problemas para encontrar palabras, aunque continúan razonando adecuadamente.

- *Etapa Intermedia o Fase 2*
- En esta fase se agrava la situación y ya no hay duda de su diagnóstico. Disminuye la memoria reciente y empiezan a producirse cambios de comportamiento más acusados. El paciente pasa a ser más dependiente, necesitando ayuda para el autocuidado, es incapaz de trabajar y se muestra confuso con facilidad, necesitando una supervisión diaria de todo lo que hace.
- Es cierto que en esta etapa las rutinas o conversaciones superficiales pueden verse conservadas, pero cuando se profundiza empiezan a aparecer dificultades. Además, el lenguaje empieza a verse más afectado: repite frases, no las acaba, le cuesta relacionar y diferenciar conceptos. Sus movimientos, al contrario que en la fase 1 donde siguen estando bien, en la fase 2 empiezan a perder el equilibrio, tienen caídas espontáneas y necesitan ayuda para deambular.

- *Etapa Avanzada o Fase 3:*
- El paciente depende por completo de terceras personas para su subsistencia. Necesita ayuda incluso para las tareas más básicas: comer, limpiarse y moverse. La memoria empieza a perderse tanto la reciente como la remota. No reconocen a sus hijos, cónyuges, etc... Su comportamiento es como el de un niño pequeño: llora, grita, se agita, no comprende una explicación y pueden tener periodos y comportamientos

desinhibidos y agresivos.

- En cuanto al lenguaje muchos balbucean o permanecen rígidos y mudos. Les cuesta controlar sus esfínteres, se atragantan, le cuesta tragar y no controlan sus gestos. Aumentan las complicaciones y riesgos derivados de infecciones, deshidratación, desnutrición, heridas por inmovilización, etc...En ocasiones, la causa final de la muerte suele estar relacionada con alguna de estas complicaciones.

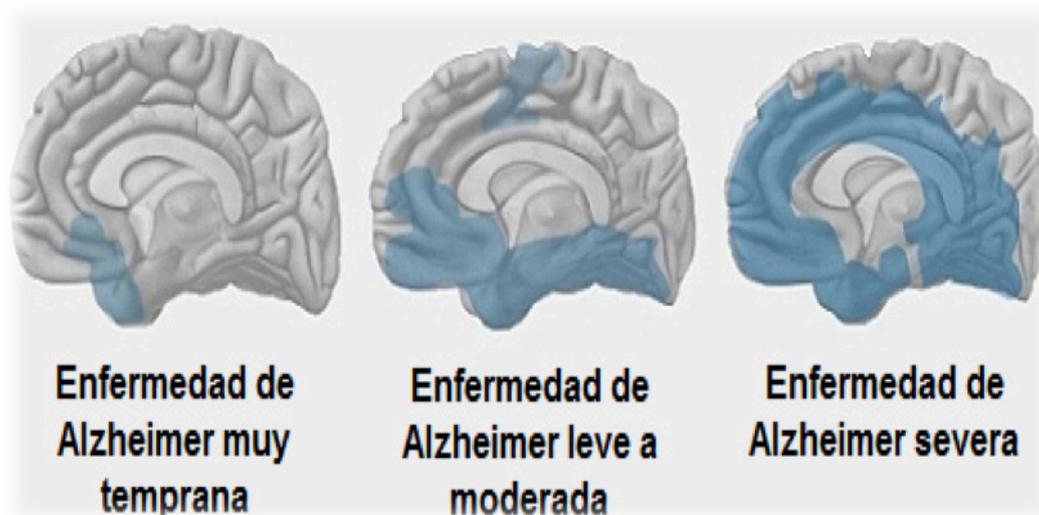


Fig. 4. Progresión de la afectación cerebral en cada una de sus fases conforme avanzan sus síntomas (47).

- **Etapas o fases según necesidad de cuidados y/o dependencia**

Estas etapas están descritas en 1982 por Barry Reisberg y sus colaboradores (48) mediante la escala GDS (Global Deterioration Scale) o escala de deterioro global. Se pueden especificar muchos más detalles de la enfermedad en relación a la necesidad de cuidados y dependencia (Tabla 4).

TABLA 4. Escala GDS (48)	
FASES	SEÑALES Y SINTOMAS
Fase 1: Ningún deterioro cognitivo	En esta fase la persona tiene una función normal, no experimenta la pérdida de la memoria y es sano mentalmente.
Fase 2: Un declive cognitivo muy leve	Esta fase se usa para describir el olvido normal asociado con el envejecimiento (por ejemplo, olvidarse de los nombres y de donde se ubican los objetos familiares). Los síntomas no son evidentes a los seres queridos ni al médico.
Fase 3: Declive cognitivo leve	<p>Esta etapa incluye la falta de memoria creciente, dificultad leve para concentrarse y el funcionamiento en el trabajo se encuentra disminuido.</p> <p>Presenta dificultad para encontrar las palabras correctas. En esta etapa, comenzará a notar una declinación cognoscitiva.</p> <p>Duración media: 7 años antes del inicio de la demencia</p>
Fase 4: Declive cognitivo moderado	<p>Esta etapa incluye dificultades de concentrarse, una disminución de la habilidad de acordarse de los eventos recientes y dificultades de manejar las finanzas o de viajar sólo a lugares nuevos. Presenta problemas para llevar a cabo eficientemente y con precisión las tareas complejas.</p> <p>Puede no querer reconocer sus síntomas y recluirse de los amigos y de la familia porque las interacciones sociales se hacen más difíciles. En esta etapa un médico puede notar problemas cognitivos muy claros durante una evaluación y entrevista con el paciente.</p> <p>Duración promedia: 2 años.</p>

<p>Fase 5: Declive cognitivo moderadamente severo</p>	<p>Existen deficiencias serias de la memoria y necesita ayuda a completar las actividades diarias (vestirse, bañarse, preparar la comida).</p> <p>La pérdida de la memoria se destaca más que antes y puede incluir aspectos importantes de la vida actual (por ejemplo, puede ser que la persona no recuerda su domicilio o número de teléfono). También puede que no sepa la hora, el día o donde está.</p> <p>Duración promedia: 1,5 años.</p>
<p>Fase 6: Declive cognitivo severo (la demencia media)</p>	<p>En esta fase se requiere ayuda extensiva a hacer las actividades diarias. Empiezan a olvidar los nombres de los miembros de la familia y tienen muy poco recuerdo de los eventos recientes. Muchas personas solamente pueden recordar algunos detalles de la vida temprana.</p> <p>También tienen dificultades para contar atrás desde 10 y de llevar a cabo las tareas. La incontinencia (la pérdida del control de la vejiga o de los intestinos) es un problema en esta fase.</p> <p>Pueden ocurrir cambios de la personalidad tales como el delirio (creer algo que no es verdad), las compulsiones (repetir una actividad, como limpiar), la ansiedad o la agitación.</p>
<p>Fase 7: Declive cognitivo muy severo (la demencia avanzada)</p>	<p>Las personas en esta fase esencialmente no tienen la habilidad de hablar ni de comunicarse. Requieren ayuda con la mayoría de las actividades (p.ej., usar el baño, comer).</p> <p>A menudo pierden las habilidades psicomotrices, por ejemplo la habilidad de caminar.</p> <p>Duración promedia: 2,5 años.</p>

Existen otras escalas que también se usan con cierta frecuencia en investigaciones, como por ejemplo, la CDR (Clinical Dementia Rating), que fue desarrollada en 1982 en la Universidad de Washington por Hughes y sus colaboradores (49).

1.2.5. DIAGNÓSTICO

Para realizar el diagnóstico de la EA se necesita una serie de puntos básicos que nos permita poder realizarlo de una manera sencilla y segura.

- **Descartar causas médicas de deterioro:** como hipotiroidismo, hipovitaminosis B y deficiencia de folatos, que simulen deterioro.
- **Determinación de Tau, pTau y Amiloide β 42 en líquido cefalorraquídeo (LCR):** El aumento de Tau/pTau (Fig.5) junto con el descenso del A β 42 constituyen un patrón de biomarcadores en LCR característico de la Enfermedad de Alzheimer, con sensibilidad y especificidad para su diagnóstico mayor del 85% cuando se usan combinadas. Es sumamente útil para realizar el diagnóstico diferencial con patología psiquiátrica y con otros tipos de demencia (50).
- **Identificación del A β 42 in vivo:** En 2004, la aparición del Pittsburgh B (PiB), un radioligando que se une al A β 42 en el cerebro, permitió por primera vez evidenciar y calcular la “carga Amiloide” de un cerebro vivo, a través de la tomografía por emisión de positrones (51). Sin embargo, al extenderse el uso de esta técnica, se observó que entre 20% y 30% de pacientes asintomáticos (sin deterioro cognitivo de ningún tipo), presentaban una importante carga amiloide (52–54) y que ésta casi no tenía variación en estudios seriados (55). Actualmente se piensa que el depósito de amiloide es necesario, pero no suficiente para desarrollar la EA (Fig.6)

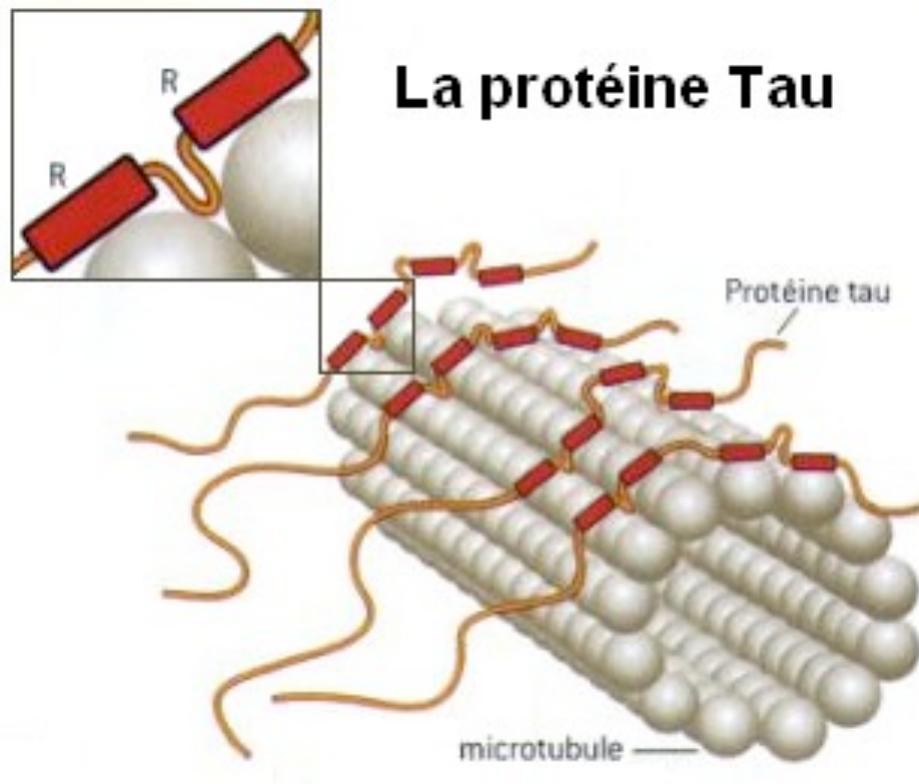


Fig. 5. Proteína Tau (56)

- **Pruebas de neuroimagen:** permite descartar procesos expansivos y brinda una idea del estado del parénquima encefálico. La resonancia magnética aporta más información, especialmente sobre el estado de la sustancia blanca.
- **Estudio neuropsicológico:** es una aproximación clínica al paciente a través de una historia orientada al deterioro cognitivo y de pruebas normatizadas para la exploración de las diferentes funciones cognitivas. Tiene especial importancia en las etapas más iniciales del deterioro, donde los déficits cognitivos sólo pueden ser detectados a través de herramientas sensibles. El estudio neuropsicológico permite

cuantificar los déficits y, de acuerdo al patrón de compromiso, aportar elementos para el diagnóstico etiológico presuntivo. También permite establecer una “línea de base” para futuras comparaciones y puede ser un documento médico-legal valioso. (57).

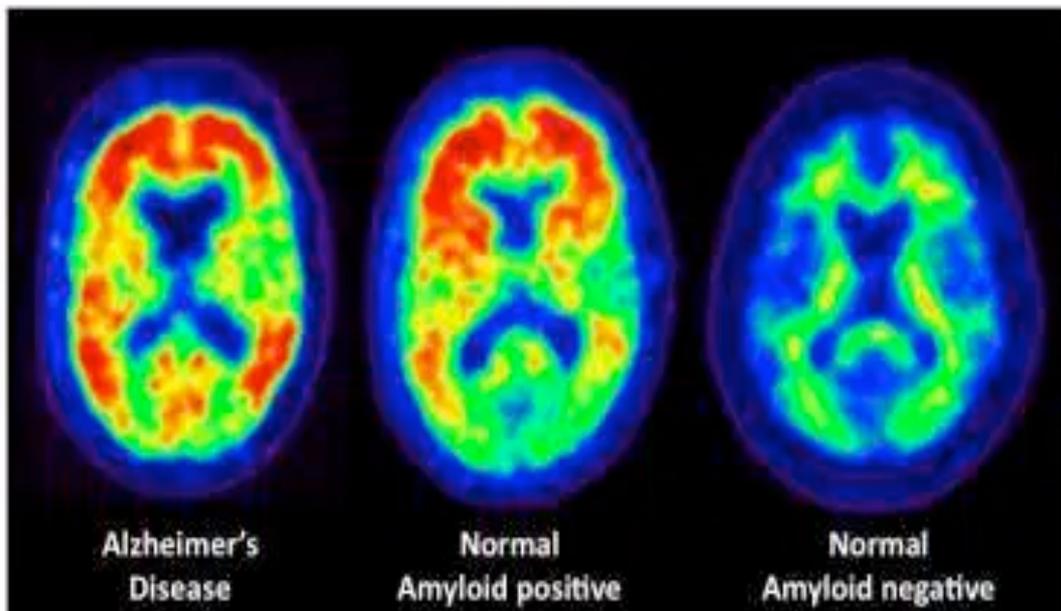


Fig.6. Tomografía de emisión de positrones con radioligando (58)

Existe un compendio de pruebas psicométricas organizadas para valorar la posibilidad de padecer la EA, el grado de deterioro, el estado de evolución y las enfermedades asociadas que puedan contribuir a la demencia. Este tipo de test está enfocado a valorar capacidades específicas alteradas como la orientación, el lenguaje, la atención, la memoria, las destrezas espaciales y conductivas, el estado funcional y las actividades básicas de la vida diaria, entre otras. Sobre este tipo de pruebas, entraremos más en detalle en el siguiente capítulo.

Entre las pruebas de valoración del funcionamiento intelectual más utilizadas se encuentran la prueba británica denominada Escala de Demencia de

Blessed cuyos equivalentes en Estados Unidos son el Mental Status Questionnaire (MSQ) y el Mini-Mental State Examination (MMSE), que en español se traduce como Mini-Mental Cognitivo o Cognoscitivo (MEC) (59).

El MMSE (Fig. 7) es un test para medir las demencias, que permite a su vez el seguimiento evolutivo de las mismas. Tiene un total de 30 premisas que evalúan 6 capacidades cognitivas como son: la orientación, la memoria inmediata, la atención y el cálculo, el recuerdo diferido, el lenguaje y la construcción. El punto de corte para demencia se suele establecer habitualmente en 24 puntos. (60). Es una prueba rápida, de la cual existen diferentes versiones validadas en diversos idiomas y otras, que son traducciones de la prueba original en inglés. (57).

En la siguiente figura (Fig.7), podemos ver la plantilla en su versión en inglés, que se utiliza en la consulta en neurología para la evaluación del deterioro cognitivo.

Una vez que tenemos orientado el diagnóstico hacia la EA, es necesario aproximar este diagnóstico mediante una serie de puntos o criterios. Para ello se han elaborado unos criterios específicos de la enfermedad de Alzheimer, denominados DSM-IV, por parte de la American Psychiatric Association que se recogen en la Tabla 5 (5).

Hay que decir, consecuentemente, que el diagnóstico definitivo de la enfermedad de Alzheimer se realiza solamente en el caso de que se disponga del cerebro y se demuestren las lesiones que caracterizan esta enfermedad. Aun así, se requiere que existan criterios clínicos que hagan probable la demencia de Alzheimer.

Así pues, no existe, por el momento, ni un análisis ni una prueba que permita establecer un diagnóstico con seguridad absoluta. Por este motivo, los especialistas clasifican el diagnóstico de la EA, según los criterios NINCDS / ADRDA, en tres categorías: definitivo, probable y posible (26). (Tabla 6).

Mini-Mental State Examination (MMSE)		
Patient's Name: _____		Date: _____
Instructions: Score one point for each correct response within each question or activity.		
Maximum Score	Patient's Score	Questions
5		"What is the year? Season? Date? Day? Month?"
5		"Where are we now? State? County? Town/city? Hospital? Floor?"
3		The examiner names three unrelated objects clearly and slowly, then the instructor asks the patient to name all three of them. The patient's response is used for scoring. The examiner repeats them until patient learns all of them, if possible.
5		"I would like you to count backward from 100 by sevens." (93, 86, 79, 72, 65, ...) Alternative: "Spell WORLD backwards." (D-L-R-O-W)
3		"Earlier I told you the names of three things. Can you tell me what those were?"
2		Show the patient two simple objects, such as a wristwatch and a pencil, and ask the patient to name them.
1		"Repeat the phrase: 'No ifs, ands, or buts.'"
3		"Take the paper in your right hand, fold it in half, and put it on the floor." (The examiner gives the patient a piece of blank paper.)
1		"Please read this and do what it says." (Written instruction is "Close your eyes.")
1		"Make up and write a sentence about anything." (This sentence must contain a noun and a verb.)
1		"Please copy this picture." (The examiner gives the patient a blank piece of paper and asks him/her to draw the symbol below. All 10 angles must be present and two must intersect.) 
30		TOTAL

Fig. 7. Minimental State Examination (59)

TABLA 5. Criterios DSM-IV de demencia tipo Alzheimer (5)

1. Defectos cognitivos múltiples que se manifiestan por:
 - 1.1. Alteración de la memoria
 - 1.2. Una o más de las siguientes alteraciones
 - 1.2.1. Afasia
 - 1.2.2. Apraxia
 - 1.2.3. Agnosia
 - 1.2.4. Alteración de la función ejecutiva
2. Los defectos cognitivos causan una disminución significativa en el funcionamiento social o laboral y representan una disminución significativa respecto a las capacidades previas
3. El curso de la enfermedad se caracteriza por un inicio gradual y una disminución cognitiva continuada
4. Los defectos cognitivos no se deben a ninguna de las siguientes causas:
 - 4.1. Otras enfermedades del sistema nervioso central que cursan con déficit progresivos de la memoria y la cognición: enfermedad cerebrovascular, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, hematoma subdural, hidrocefalia y tumor cerebral
 - 4.2. Enfermedades sistémicas que pueden causar demencia: hipotiroidismo, deficiencia de B12 o ácido fólico, deficiencia de niacina, hipercalcemia, neurosífilis e infección por VIH.
 - 4.3. Enfermedades inducidas por sustancias
5. Los defectos no aparecen exclusivamente durante el curso de un delirium
6. La alteración no se explica mejor por trastornos como una alteración depresiva mayor o esquizofrenia

TABLA 6. Criterios NINCDS / ADRDA simplificados (26)	
CERTEZA DIAGNOSTICA	CARACTERISTICAS CLINICAS Y DE ESTADIOS COMPLEMENTARIOS
DEFINITIVA	<ul style="list-style-type: none"> - Criterios clínicos de probabilidad de la enfermedad de Alzheimer - Hallazgos de enfermedad de Alzheimer en la autopsia / biopsia
PROBABLE	<ul style="list-style-type: none"> - Demencia, diagnosticada mediante examen clínico y documentada con el MMSE, la escala de demencia de Blessed, u otras similares y confirmada con test neuropsicológicos. - Trastornos progresivos de memoria y otra capacidad neuropsicológica - Ausencia de trastornos del nivel de conciencia - Edad de inicio entre los 40 y los 90 años - Ausencia de cualquier trastorno general o cerebral que pueda causar demencia.
POSIBLE	<ul style="list-style-type: none"> - Demencia con variaciones en el inicio o evolución - Presencia de un trastorno general o cerebral de otro tipo - Déficit cognitivo progresivo único

1.2.6. TRATAMIENTO

El tratamiento de la enfermedad de Alzheimer requiere una aproximación multidisciplinar, en la que hay que tener en cuenta todos los aspectos del paciente en función de la fase evolutiva en que se encuentre.

Podríamos dividir en dos bloques el tratamiento de la EA. Por un lado estaría el tratamiento farmacológico y por otro el no farmacológico. Vamos a analizar cada uno de ellos.

- Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico de la enfermedad de Alzheimer presenta tres grandes ámbitos:

- *Tratamiento de estabilización.* Este tratamiento pretende interferir en los eventos bioquímicos cerebrales que conducen a la muerte neuronal. A día de hoy, existen diversas terapias que pretenden conseguir la modificación o la estabilización del proceso de la enfermedad. Por el momento, ninguna medicación ha demostrado una eficacia probada, aunque hay ensayos en vías de investigación con fármacos con el propósito de intentar modificar el metabolismo de la proteína tau y la sustancia amiloide (61).
- *Tratamiento sintomático cognitivo.* Pretende modificar el curso de la enfermedad, tratando de mejorar el estado cognitivo del paciente. El tratamiento sintomático en el ámbito cognitivo de la enfermedad de Alzheimer se centra, en la actualidad, en la estimulación de los sistemas cerebrales que usan la acetilcolina como transmisor (sistemas colinérgicos). Actualmente existen dos clases de fármacos aprobados para el tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer (62), que veremos en los párrafos siguientes.
- *Tratamiento sintomático de los trastornos psicológicos y del comportamiento.* Pretende mejorar aspectos como la ansiedad, la depresión, el vagabundeo,

la agresividad, los delirios y las alucinaciones. Los trastornos psicológicos y del comportamiento son muy frecuentes a lo largo de la evolución de la enfermedad de Alzheimer. Su tratamiento debe ser, en primer lugar, no farmacológico. Se trata de determinar los posibles desencadenantes de las reacciones o conductas anómalas, a fin de suprimirlos y modificarlos para evitar la aparición de los síntomas. Si las intervenciones no farmacológicas no dan resultado, o bien la naturaleza o intensidad de los síntomas lo aconsejan, se instaurará un tratamiento farmacológico, tales como hipnóticos, antidepresivos y sedantes y ansiolíticos (4).

En cuanto a los fármacos utilizados para *el tratamiento sintomático cognitivo*, tenemos dos tipos:

- *Inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACE) (Fig.8)*

Actualmente están comercializados tres fármacos: donepezilo, rivastigmina y galantamina, sin que exista evidencia de diferencias en su eficacia (63). Están indicados en la demencia leve y moderada.

En cuanto a la eficacia, los IACE producen mejorías modestas en la función cognitiva (1,5-2 puntos en el mini mental state examination a los 6-12 meses), en el estado funcional y global, y pueden ofrecer algunos beneficios en la conducta (64), aunque la naturaleza y extensión de estos beneficios son inciertos. Aproximadamente un 10% de los pacientes obtienen una mejoría clínicamente significativa respecto a placebo (65). A largo plazo las evidencias son más limitadas. Los IACE no reducen la progresión de la enfermedad.

El tratamiento de mantenimiento puede continuarse mientras exista un beneficio terapéutico para el paciente. Por tanto, el beneficio clínico de los IACE debe ser reevaluado de forma regular. La interrupción del tratamiento debe ser considerada cuando ya no haya evidencia de un efecto terapéutico.

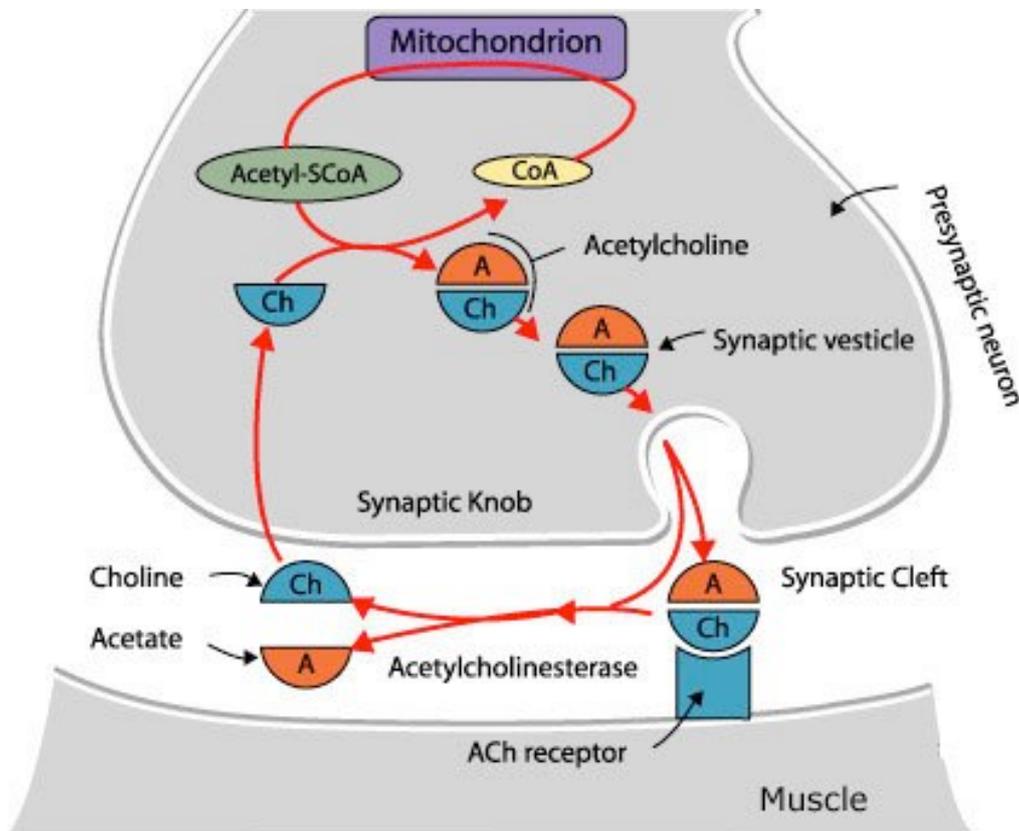


Fig.8. Mecanismo de acción de los IACE (66)

- *Antagonistas del receptor NMDA: Memantina*

La memantina está indicada en la demencia moderada y severa. Se recomienda como una opción de tratamiento en pacientes con demencia moderada que presentan intolerancia o tienen alguna contraindicación para el uso de los IACE y para el tratamiento de la demencia severa.

La memantina ofrece modestos beneficios en el área cognitiva a los seis meses de tratamiento (67). También se han observado mejora

funcional, global y conductual, aunque la dimensión de este beneficio es incierta. No se ha demostrado beneficio en la demencia leve (68).

Suele ser bien tolerada. Como efectos adversos más frecuentes puede producir mareo (7%), somnolencia (7%), estreñimiento (6%), confusión (6%), cefalea (6%) e hipertensión (3%). (69).

- Tratamiento no farmacológico

Actualmente ha cambiado la forma de abordar las demencias, y además del tratamiento farmacológico, se empieza a tener en cuenta otro tipo de terapias que van a contribuir junto con los fármacos a enlentecer el curso de la enfermedad. Entre esas terapias se encuentra la *estimulación cognitiva* (70).

En dicha terapia a través de una serie de técnicas y estrategias se van a trabajar las funciones cognitivas que conserva el paciente provocando un mantenimiento de dichas funciones. Antes de comenzar el tratamiento, es imprescindible conocer el estado de todas las funciones cognitivas, cuales están conservadas y cuales alteradas. Para ello se realizará la evaluación neuropsicológica, consistente en una serie de pruebas que van a ir midiendo todas las capacidades del sujeto para después ser comparadas con puntuaciones normales para su edad y escolaridad, y determinar así el grado de deterioro (71).

La familia va a ser parte fundamental en el tratamiento del paciente, como complemento al tratamiento especializado. Debemos tener en cuenta que en fases iniciales de la enfermedad, la persona es capaz de llevar a cabo las actividades que antes realizaba bajo la supervisión de un cuidador. Por lo tanto, es una persona que conserva su autonomía y debemos de potenciársela.

El entorno también debe adaptarse a las necesidades de la persona con Alzheimer para favorecer la autonomía y sensación de control. Utilizaremos calendarios, planning de las actividades que se van a realizar durante el día, alarmas, pulseras identificativas y teléfonos adaptados.

En fases avanzadas de la EA, va existir un deterioro cognitivo global que va evidenciarse en la dificultad para realizar las actividades básicas de la vida diaria. Llegado este punto, los centros de día van a ser la opción adecuada para que puedan continuar con la estimulación cognitiva adaptada a su deterioro (72).

1.3. DETERIORO COGNITIVO LEVE

1.3.1. DEFINICIÓN Y CRITERIOS

La EA se caracteriza por presentar un inicio insidioso y un curso lentamente progresivo que típicamente se manifiesta a través de problemas de memoria. En las etapas iniciales, comparte algunas características del envejecimiento normal no patológico y su distinción resulta laboriosa. Posiblemente por estas dificultades cada vez son más el número de trabajos cuyo objetivo es la identificación de las etapas iniciales o prodrómicas de la EA, hecho que ha de permitir la realización de un diagnóstico temprano y el inicio de medidas terapéuticas en un momento donde la independencia funcional de la persona se halla todavía preservada. La diferenciación de aquello que representa una etapa prodrómica de la EA de aquello que es característico del envejecimiento es un área de especial interés (73).

Actualmente, el concepto más utilizado para referirnos a este estado entre el envejecimiento y la demencia es el de deterioro cognitivo leve (DCL), propuesto a finales de los 90 (74). El DCL se refiere a un estado transitorio entre la normalidad y la demencia que parece delimitar un grupo heterogéneo de individuos que se encuentran en una situación de riesgo superior a la observada en la población general para el desarrollo de una demencia, especialmente EA (75). Se ha observado una tasa de conversión anual a demencia del 12% entre las personas que reciben el diagnóstico de DCL, que es superior a la observada en la población general, donde la tasa se sitúa entre 1-2% anual entre las personas mayores de 65 años (76).

Debido a la ambigüedad de los síntomas, se han elaborado una serie de criterios diagnósticos de DCL que fueron propuestos por Petersen (77) e incluyen:

- Alteración subjetiva de la memoria, corroborada por un informador fiable.
- Alteración de la memoria objetivada mediante test con datos normativos de personas de la misma edad y nivel de escolaridad.
- Función cognitiva general normal.

- Realización normal de las actividades de la vida diaria.
- No estar demenciado.

La aplicación de estos criterios diagnósticos ha constituido un aporte interesante, principalmente dirigido a disminuir la heterogeneidad que caracteriza a estos pacientes, aumentar el conocimiento de esta etapa entre lo normal y lo patológico e intentar definir grupos de alto riesgo (78).

Por otro lado, el Consorcio Europeo para la EA (EADC), ha realizado una revisión crítica sobre el concepto de DCL y propone los siguientes elementos para su diagnóstico (79):

- Quejas cognoscitivas procedentes del paciente y/o su familia.
- El paciente y/o el informador refieren un declive en el funcionamiento cognoscitivo en relación con las capacidades previas durante los últimos 12 meses.
- Trastornos cognoscitivos evidenciados mediante evaluación clínica (deterioro de la memoria y/u otro dominio cognoscitivo).
- El deterioro cognoscitivo no tiene repercusiones principales en la vida diaria, aunque el sujeto puede referir dificultades concernientes a actividades complejas del día a día.
- Ausencia de demencia.

1.3.2. FACTORES DE RIESGO DE CONVERSION A DEMENCIA

La utilidad principal del diagnóstico del DCL es identificar población con mayor riesgo de padecer enfermedad de Alzheimer en fase de predemencia (EA prodrómica). Este grupo de población se convertirá a demencia en el 10 a 15% anual.

En la conferencia de consenso canadiense de 2006 (80) ofrecen un listado de posibles marcadores que están en estudio, que han mostrado diferencias a nivel grupal entre los pacientes con DCL que han progresado a demencia y los que no. Algunas variables sugestivas de mayor riesgo son: edad, número de áreas neuropsicológicas alteradas, déficit en la codificación y el almacenamiento de la memoria, alteración incipiente de las actividades de la vida diaria, atrofia

hipocámpica en la resonancia magnética, hipometabolismo cortical en la tomografía de emisión de positrones (Positron Emission Tomography - PET) o hipoperfusión focal en la tomografía computarizada de emisión monofotónica (Single photon emission computed tomography - SPECT), depósito de marcadores de amiloide en SPECT, disminución de la proteína A β -42 y/o elevación de la proteína tau en el líquido cefalorraquídeo o la presencia del alelo APOE ϵ 4.

La PET con PIB ha demostrado buena fiabilidad como marcador de los depósitos de amiloide en anatomía patológica. Se da la circunstancia de que los pacientes con DCL y PIB positivos progresan a enfermedad de Alzheimer probable mientras que los PIB negativos no lo hacen (81) (82).

La PET con glucosa (FDG) ha mostrado cifras de sensibilidad y especificidad mayores de 80% para pronosticar progresión y diagnosticar EA probable en un metaanálisis reciente (83).

Los datos de LCR empiezan a ser también contundentes. Los pacientes con DCL que desarrollan enfermedad de Alzheimer probable tuvieron patrones bioquímicos de EA en sus LCR (84).

1.3.3. TIPOS DE DCL

En cuanto a los subtipos de DCL, actualmente hay 3 subtipos de DCL que son bien reconocidos (85):

- **DCL amnésico:** son individuos con alteraciones importantes de memoria, que no llenan los criterios para demencia. Se considera un estado precursor de enfermedad de Alzheimer. En ocasiones, al realizar una valoración neuropsicológica cuidadosa, se puede encontrar que existen otras áreas afectadas además de la memoria.
- **DCL de áreas o dominios múltiples:** Los individuos presentan mínimas alteraciones en las diferentes áreas de funciones cognitivas y de conducta. Pueden tener pequeñas dificultades con la realización de las actividades de vida diaria pero no cumplen con

los criterios para demencia. Usualmente estos individuos pocas veces progresan a Enfermedad de Alzheimer y/o demencia vascular. Es una condición poco estable y hasta puede observarse a individuos regresar a su estado funcional previo.

- **DCL de un sólo dominio o área, no amnésico:** Trastorno aislado de alguna función ejecutiva, lenguaje o habilidad visoespacial. Dependiendo del área afectada se puede progresar a demencia frontotemporal, afasia primaria progresiva o demencia de cuerpos de Lewy.

1.3.4. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de DCL es clínico, aunque podemos contar con diferentes herramientas que pueden ser útiles (86).

- **Pruebas neuropsicológicas:** ampliamente utilizadas en el diagnóstico de alteraciones cognoscitivas, pueden ser útiles para determinar el tipo de trastorno que presenta el paciente (87).
- **Neuroimagen:** la resonancia magnética es actualmente uno de los instrumentos de mayor importancia junto con la clínica en el diagnóstico de DCL enfocándose principalmente a lesiones del hipocampo. (88).
- **Biomarcadores del líquido cefalorraquídeo:** actualmente en investigación para determinar su utilidad y accesibilidad en el diagnóstico de DCL (89).
- **Genotipo apo E4:** es incierto en la determinación de DCL.

Existen algunos factores que pueden considerarse predictores de progresión en los pacientes con DCL, siendo la atrofia del hipocampo uno de ellos, por lo que encontrarla en pacientes con DCL, puede representar una EA temprana. Los predictores de conversión para demencia vascular han sido menos estudiados, aunque estudios pequeños han encontrado anomalías extensas de la materia blanca cerebral (85).

1.3.5. TRATAMIENTO

Actualmente se puede utilizar el mismo tratamiento que la Enfermedad de Alzheimer siempre que el deterioro afecte a la vida diaria. Entre las diversas opciones tenemos los inhibidores de colinesterasa, la memantina, antiinflamatorios y vitamina E (68).

Hasta la fecha no hay datos claros de su utilidad y actualmente existen numerosos estudios para validar la utilización de las diversas opciones de tratamiento.

El control de enfermedades concomitantes es importante en el manejo integral del paciente con DCL (hipertensión y diabetes) y la estimulación cognitiva es una alternativa útil.

1.4. QUEJAS SUBJETIVAS DE MEMORIA

En los últimos años se ha observado un incremento progresivo de la demanda de consultas y derivaciones a los servicios de neurología (90). Además, en un estudio realizado sobre los motivos de consulta a neurología general se ha encontrado que el 18,47% de las personas que acuden por primera vez al neurólogo lo hacen por problemas de memoria, y de ellas, sólo el 61% de los casos es corroborado por informadores fiables (91). Muchas de estas consultas son realizadas por individuos jóvenes, en los que no existe ninguna causa aparente que origine las quejas y en los que la prevalencia de enfermedades degenerativas es anecdótica. Esto acaba produciendo un incremento, en ocasiones innecesario, del número de consultas o de los estudios complementarios solicitados.

Por esto motivo, en los últimos años se ha recurrido a encuadrar todos estos síntomas dentro de una mismo síndrome que a día de hoy recibe el nombre de "quejas subjetivas de memoria". Existe un acuerdo generalizado a la hora de afirmar que las quejas de memoria se incrementan con la edad (92) e incluso se llega a relacionarlas con los primeros síntomas de la demencia (93).

Las quejas de memoria parecen deberse, en última instancia, a una alteración de los procesos de metamemoria, que hacen referencia al conocimiento

que tienen los individuos acerca de cómo funciona su memoria, qué estrategias utiliza y su autoeficacia percibida. La metamemoria y la memoria pueden disociarse en su funcionamiento, de tal manera que es posible que exista amnesia sin afectación de la metamemoria, cuando el individuo es consciente de sus limitaciones, o que existan alteraciones en la metamemoria sin afectación de la memoria episódica, cuando el individuo sobreestima su capacidad y aparecen las quejas sin que se evidencie amnesia (94).

Gran parte de los estudios al respecto relacionan el funcionamiento de la metamemoria y, por ende, la aparición de quejas subjetivas de memoria, con la integridad de los lóbulos frontales del cerebro (95). Esto fue demostrado utilizando imágenes por resonancia magnética funcional para estudiar el metabolismo cerebral en los que se han encontrado que estos procesos se asocian con mayor actividad en regiones prefrontales mediales, además de parietales y laterales (96).

La presencia de sintomatología relacionada con los lóbulos prefrontales puede aparecer también, aunque habitualmente en menor grado, en la población general (97). En efecto, existe una importante proporción de individuos que informa de alteraciones en aspectos tan diversos como la planificación, la inhibición de respuestas, la toma de decisiones, el pensamiento abstracto o la secuenciación temporal de los actos motores, y que puede presentar distractibilidad, impulsividad, fabulaciones, euforia, apatía, agresividad, inquietud motora, respuestas afectivas superficiales, perseveraciones o despreocupación por reglas sociales.

Además, se han realizado pruebas neuropsicológicas y cuestionarios a este tipo de pacientes y se ha objetivado un rendimiento mnésico, atencional y ejecutivo inferior al de aquellos que no presentan este tipo de quejas (94).

Todos estos síntomas prefrontales, que no pueden considerarse patológicos si aparece dentro del rango normal de la población general, podrían explicar la aparición de errores y olvidos cotidianos que pueden confundirse con problemas mnésicos propiamente dichos y que, sin embargo, son de suficiente envergadura como para motivar a un individuo, sin antecedentes clínicos relevantes, a realizar una consulta a un profesional.

1.5. EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA

La evaluación neuropsicológica aplica los métodos de la psicología cognitiva clínica y experimental al análisis de los trastornos de las funciones cerebrales superiores y alteraciones conductuales producidas por lesión o enfermedad cerebral, o por desarrollo anormal del cerebro. Estas técnicas constituyen un refinamiento y complemento de ciertos aspectos del examen neurológico (orientación, memoria, lenguaje).

En los últimos años ha cobrado gran importancia el diagnóstico precoz de los síndromes demenciales. Por definición, demencia puede ser diagnosticada sólo cuando las alteraciones cognitivas son lo suficientemente intensas como para generar incapacidad en las actividades diarias, sociales y profesionales (71). Sin embargo el gran desafío en los próximos años será el diagnóstico de la Enfermedad de Alzheimer antes de cumplir los criterios de demencia del DSM-IV, pudiendo así hablar de “demencia preclínica o Alzheimer predemencia” y dando gran relevancia al concepto de deterioro cognitivo leve (98) como objetivo diagnóstico necesario para la acción más eficaz de las herramientas terapéuticas disponibles (99). Este concepto, como se ha explicado previamente, se refiere a un conjunto de déficits cognitivos, que no son suficientemente importantes como para recibir el diagnóstico de demencia, pero está asociado con una alta probabilidad de conversión en el futuro a un síndrome demencial.

El Subcomité de Evaluación de Tecnología y Terapéutica de la Academia Americana de Neurología sostiene que la evaluación neuropsicológica es de ayuda en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con Enfermedad de Alzheimer y otros tipos de demencias, siendo particularmente valiosa para discriminar entre envejecimiento normal y demencia leve (100).

La importancia de la evaluación neuropsicológica se advierte aún más claramente en los criterios de NINDS-AIREN, ya expuestos previamente en un capítulo anterior. Estos criterios establecen que para poder hablar de “Enfermedad de Alzheimer probable”, ésta deberá estar avalada por los datos del examen clínico, documentada por el MMSE o prueba similar y deberá ser confirmada por una evaluación neuropsicológica.

De manera resumida, podríamos concluir que los test neuropsicológicos pueden ser utilizados de 4 maneras fundamentales (101):

- Rastreo diagnóstico precoz
- Evaluación neuropsicológica diagnóstica racional del tipo de perfil
- Evaluación de la progresión
- Evaluar la eficacia de las drogas utilizadas en pacientes con demencia.

1.5.1. BATERIA NEUROPSICOLÓGICA

La selección de las pruebas debe basarse, en primer lugar, en el motivo de consulta por el cual se solicita la evaluación. Asimismo, los datos recopilados en la entrevista inicial, permitirán al neuropsicólogo orientar su evaluación, centrándose en algún aspecto particular del funcionamiento cognitivo. Cabe señalar que, las quejas del paciente en relación a los déficit, son otra fuente para la elección de los test, aunque debe tenerse siempre presente que deben evaluarse también, las funciones de las que el paciente no se ha quejado. Es importante considerar que los reportes de los pacientes tienen una validez limitada y pueden estar más relacionados con su estado emocional que con su estado cognitivo.

A partir de los datos recabados en la entrevista previa, el profesional debe tener en cuenta si el paciente presenta o no déficit sensoriales (principalmente visuales o auditivos) o motores (articulatorios u otros) que puedan interferir con la evaluación si no se toman medidas para evitarlos. (Por ejemplo: si sabemos que el paciente padece dificultades auditivas, evitaremos cualquier tarea en la que sea preciso plantearse si los fallos se deben a que no comprende o a que no oye).

En su lugar se aplicarán otras pruebas equivalentes, en las que la información ingrese por otra vía sensorial distinta. Se le indicará al paciente que, en caso de utilizar gafas o audífonos, debe llevarlos a las entrevistas de administración de las pruebas.

Es muy común que los pacientes con Alzheimer nieguen la existencia de sus dificultades, lo cual es una consecuencia de la falta de conciencia del déficit (anosognosia) y uno de los síntomas que acompañan la enfermedad desde las etapas iniciales. En el caso particular de las demencias, la batería neuropsicológica debe permitir objetivar diferencias en los perfiles cognitivos de las demencias

(corticales o subcorticales), y aún dentro de las demencias corticales pueden existir diferencias que también deben poder objetivarse, para lo cual es necesario abarcar un vasto rango de áreas y habilidades cognitivas, con especial énfasis en la memoria. Esto es muy importante para algunos pacientes y sus familiares, ya que les permite tomar conciencia de los fallas cognitivas reales del paciente y entender las causas de sus dificultades en ciertas actividades de la vida cotidiana, como por ejemplo, tomar decisiones a futuro, el manejo del dinero, o conducir un coche (102).

Dentro de toda la batería neuropsicológica para la evaluación de demencias podemos destacar dos baterías globales de evaluación cognitiva que fueron sugeridas por el EADC (103).

Para la Enfermedad de Alzheimer se recomendó la *Escala de Evaluación para Enfermedad de Alzheimer* (Alzheimer's Disease Assessment Scales) (104) y para aquellas enfermedades demenciantes con compromisos cognitivos subcorticales, se sugirió la Escala de Demencia de Mattis (105). Son baterías relativamente cortas (aproximadamente 30 minutos) y buenos instrumentos para el seguimiento evolutivo de los pacientes. Sin embargo para diagnóstico inicial o precoz de una demencia se debe necesariamente complementar con otras pruebas neuropsicológicas.

La *Escala de Demencia de Mattis* (*Mattis Dementia Rating Scale*) es un instrumento breve, de mayor efectividad que el MMSE. Esta escala arroja un valor global con un máximo de 144 puntos y valores parciales para las distintas funciones cognitivas: atención, iniciación/perseveración, construcción, conceptualización y memoria. Fue diseñada para poder evaluar y cuantificar la progresión de la declinación cognitiva de los sujetos con demencia aún al lado de la cama del paciente. Tiene un índice de confiabilidad test-retest de 0.97 (106). El punto de corte es de 123. Por debajo de esta cifra no queda incluido ningún sujeto con trastorno depresivo mayor, incluye sólo un 12% de pacientes con trastornos psicológicos, un 36% de pacientes con cuadros focales y un 62% de pacientes dementes.

La *Escala de Evaluación para Enfermedad de Alzheimer* (*Alzheimer's Disease Assessment Scales*) (Fig.9) es también un test breve que evalúa la disfunción cognitiva y conductual. El estudio cognitivo de esta escala incluye la evaluación

de memoria (evocación libre y reconocimiento), lenguaje (denominación de objetos y de dedos, comprensión de órdenes, expresión), orientación, praxias y visuoconstrucción. Es altamente efectivo para discriminar pacientes con enfermedad de Alzheimer de sujetos controles, y es considerablemente más sensible que el MMSE para las demencias leves. El efecto del nivel educacional no es estadísticamente significativo y las diferencias según la edad son de pequeña magnitud (107).

Alzheimer Disease Assessment Scale— Cognitive Subscale (ADAS-cog) 11-Item	
	Score range
Memory and new learning	0 - 35
Word recall <i>(mean number of words not recalled)</i>	0 - 10
Orientation <i>(one point for each incorrect response)</i>	0 - 8
Word recognition <i>(mean number of incorrect responses)</i>	0 - 12
Remembering test instructions	0 - 5
Language	0 - 25
Commands	0 - 5
Spoken language ability	0 - 5
Naming objects/fingers	0 - 5
Word-finding difficulty	0 - 5
Comprehension	0 - 5
Praxis	0 - 10
Constructional praxis	0 - 5
Ideational praxis	0 - 5
Total	0 - 70

Increasing scores indicate worsening cognitive function.
Rosen WG, et al. *Am J Psychiatry*. 1984;141:1356-1364.

Fig. 9. Escala de Evaluación para Enfermedad de Alzheimer (104)

Si bien hay diferencias entre los distintos laboratorios de neuropsicología respecto a las técnicas específicas a utilizar en la batería extensa, existe amplio consenso respecto a las funciones que deben ser evaluadas, incluyendo inteligencia general, memoria, atención lenguaje, visuo percepción, visuoconstrucción, razonamiento, abstracción y funciones ejecutivas

- Rendimiento intelectual global

La evaluación de la inteligencia es fundamental debido a que el deterioro del funcionamiento intelectual es una de las características específicas de la demencia (108). Para medir el rendimiento intelectual global actual, la escala de inteligencia para adultos de Wechsler (109) es la más utilizada. Además, es importante conocer el nivel intelectual premórbido del sujeto a fin de poder compararlo con su rendimiento actual. Para ello, algunas de las subpruebas de esta escala son particularmente útiles.

- Memoria

La memoria es la función más frecuentemente afectada en los pacientes que consultan en los servicios de neuropsicología y otra de las características distintivas de la demencia. Existen varias baterías útiles para la exploración de la función mnésica, por ejemplo, la batería de memoria de Signoret (110) o la escala de memoria de Weschler revisada (109). Cualquiera de ellas nos permite evaluar diferentes aspectos de la memoria tales como codificación y almacenamiento de la información, capacidad de aprendizaje, evocación libre y reconocimiento del material previamente presentado

- Lenguaje

Un aspecto del deterioro del lenguaje que aparece tempranamente en el curso de la EA es la falta de etiqueta verbal o anomia. El Test de Denominación de Boston explora esta dimensión (111) (Fig.10). En nuestro medio contamos con una versión del Test de Boston adaptada y normatizada (112). La disminución de la espontaneidad verbal y la dificultad en la fluidez pueden evaluarse mediante el test de fluencia verbal. La comprensión del lenguaje, por otra parte, se examina a través del Token Test (113) (Fig. 11).



Fig. 10. Test de Denominación de Boston. *Test usado para el estudio de la memoria semántica (111).*

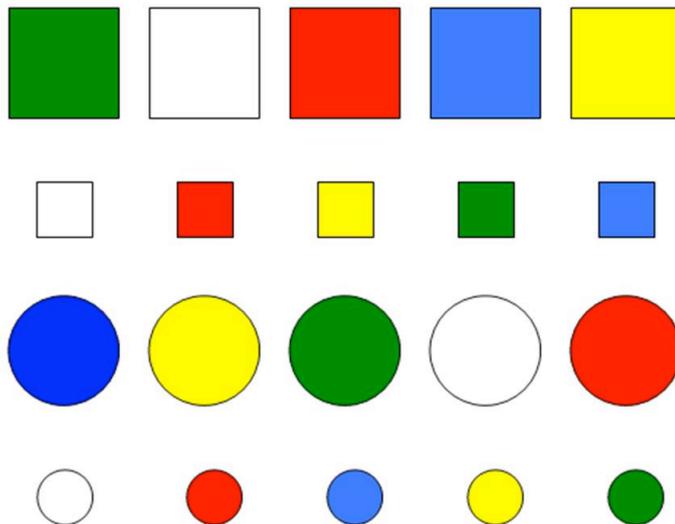


Fig.11 Token Test. *Test usado para el estudio de la sintaxis y la comprensión de ordenes (112).*

- **Abstracción y razonamiento**

Para la evaluación de estas dos áreas podemos utilizar las subpruebas de “Analogía” y “Comprensión” de la escala de Wechsler revisada.

- **Función ejecutiva**

La capacidad de flexibilidad cognitiva, el control supervisor atencional, y la planificación de la conducta deben ser evaluadas mediante técnicas apropiadas como el Trail Making Test (forma B) , Test de Wisconsin (114) y Stroop Test (115) (Fig.12).

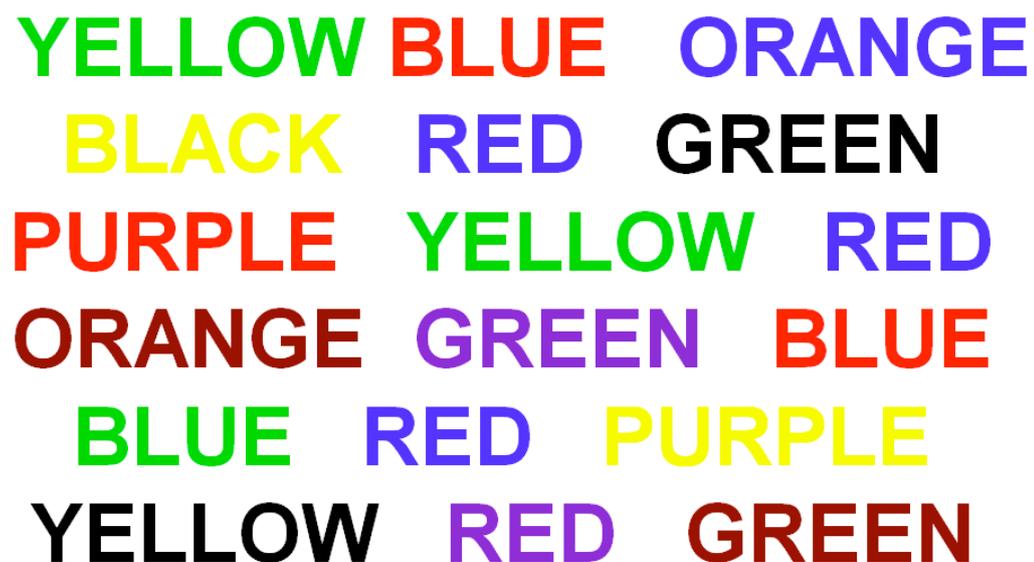


Fig. 12. Stroop Test. *Test de los colores y las palabras* (115).

- Atención

La atención es una función que más tardíamente aparece afectada en la EA. Para su medición utilizamos el Span de dígitos directo e inverso, Span visuo-espacial directo e inverso, Test de cancelación (116) y la forma A del Trail Making.

- Visuoespacialidad

Las subpruebas de "Diseño con cubos" y "Rompecabezas" de la escala de Wechsler y la copia de la Figura Compleja de Rey (Fig.13) constituyen indicadores de la capacidad visuoespacial del sujeto. Como es sabido, esta función se haya comprometida en la EA (117).

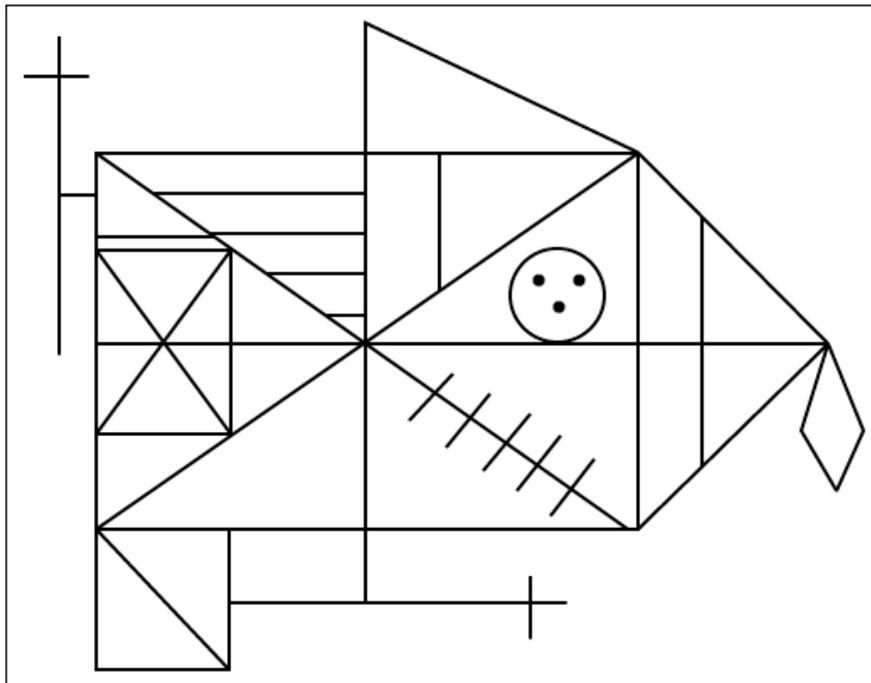


Fig. 13. Figura compleja del Rey. *Test de copia y reproducción de figuras geométricas* (118).

Todas estas técnicas expuestas junto con algunas otras se detallan en la tabla 7.

TABLA 7. Baterías y test de evaluación neuropsicológica	
AREA COGNITIVA	TEST O BATERIA
DIAGNÓSTICO GENERAL	MMSE Escala de evaluación para enfermedad de Alzheimer Escala de evaluación para enf. de Alzheimer Escala de Demencia de Mattis Test de Inteligencia de Wechsler -revisado
ATENCIÓN Distribución espacial de la atención	Span de dígitos directo e inverso Span visuo-espacial directo e inverso Test de cancelación
MEMORIA Baterías globales Episódico Verbal Episódica visual De Trabajo Semántica Procedural	Batería de memoria de Signoret Escala de Memoria de Wechsler revisada Test de Recuerdo Selectivo Figura Compleja de Rey Test de adición auditiva serial Test de Vocabulario de Boston Vocabulario Fluencia verbal Torre de Toronto
LENGUAJE	Batería de evaluación de afasia Token test

HABILIDADES VISUOESPACIALES	Figura Compleja de Rey Diseños con Cubos
FLEXIBILIDAD MENTAL	Test de Wisconsin Trail Making Test Stroop Test
RAZONAMIENTO Y ABSTRACCION	Test de Comprensión Test de Analogías

El examen neuropsicológico es así de importancia central para el rastreo, el diagnóstico, el manejo y la prueba de medicamentos. Como disciplina joven de superposición entre la psicología y la medicina, la neuropsicología necesita madurar.

Las ventajas de la evaluación neuropsicológica son claras. Sin embargo se debe interpretar sus alcances y limitaciones y no caer en el peligroso reduccionismo de pensar que una evaluación neuropsicológica diagnostica una enfermedad de Alzheimer.

La neuropsicología permite el diagnóstico del deterioro cognitivo así como de los perfiles característicos Pero, para la Enfermedad de Alzheimer, es sólo una herramienta más que debe ser sumada a las otras necesarias como son la neuroimagen, el laboratorio y la entrevista clínica.

1.6. TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA

1.6.1. FUNDAMENTOS

La Tomografía de Coherencia Óptica (Optical Coherence Tomography - TCO) es un nuevo método de diagnóstico, que permite obtener imágenes tomográficas de tejidos biológicos con una elevada resolución. Con la última generación de estos aparatos se ha conseguido diferenciar estructuras con una resolución de 10-20 micras. El funcionamiento de la TCO es similar al del

ecógrafo, con la diferencia de que en aquél se utiliza luz en lugar de ondas acústicas. La TCO (Fig.14) es especialmente útil en oftalmología, dada la facilidad con la que la luz alcanza las estructuras oculares en el segmento anterior y posterior (119).

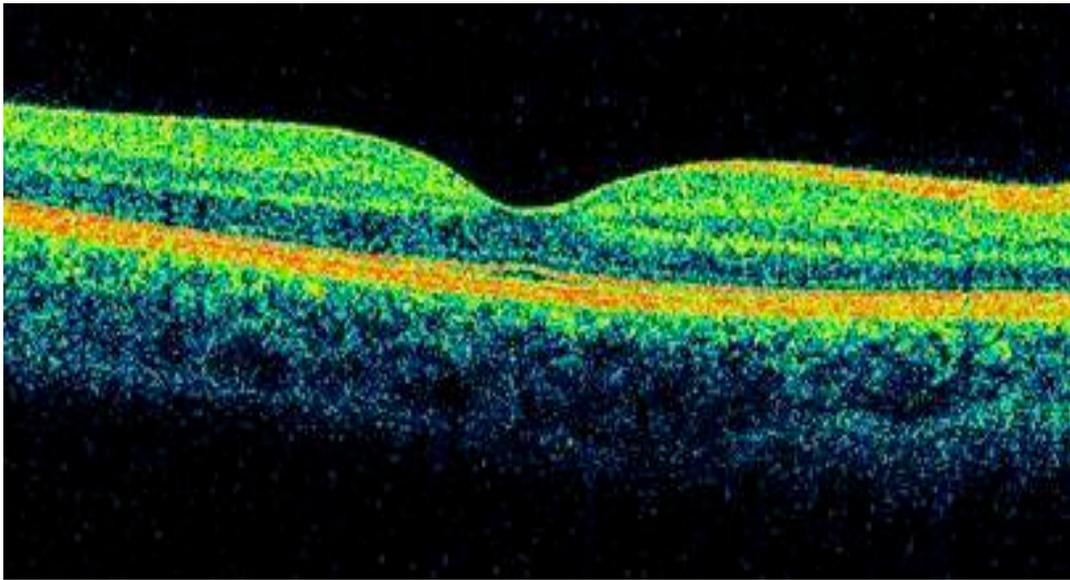


Fig. 14 Imagen de la retina medida por TCO (Imagen del autor).

En la ecografía se utilizan los ultrasonidos para poder visualizar las estructuras intraoculares y medir las distancias entre ellas. Por el contrario, las técnicas ópticas de imagen se basan en la utilización de la luz, lo que permite obtener una resolución de las imágenes 10 veces superior a las ecográficas. La desventaja principal de las técnicas ópticas es que la luz se refleja o es absorbida casi en su totalidad por la mayoría de los tejidos biológicos. Por eso, este tipo de exploración se limita a los órganos accesibles ópticamente, sea directamente o bien a través de un endoscopio o catéter. Evidentemente, la TCO (Fig.15) es un

método ideal en oftalmología dado el fácil acceso de la luz al ojo. Además, para su empleo no es imprescindible el contacto directo con el globo ocular, lo cual le proporciona las ventajas anteriormente mencionadas (120).



Fig.15. Tomógrafo de coherencia óptica Cirrus HD (Imagen del autor)

El principio básico de óptica (Fig. 16) en el que se basa la TCO se le conoce como interferometría de baja coherencia, para obtener sus imágenes y realizar sus medición. La interferometría de coherencia óptica es un método simple que puede ser utilizado para medir distancias de alta precisión, midiendo la luz reflejada desde los tejidos (121).

la distancia del espejo de referencia y comparando el retraso de las ondas se calcula la distancia axial de una estructura dada (123).

El interferómetro es capaz de medir el tiempo de retraso de ecos ópticos comparando el rayo reflejado con el rayo de referencia. Aunque se puede utilizar la luz compuesta por pulsos cortos, en la TCO se utiliza la luz continua de baja coherencia, que da una buena resolución final (124).

La medición más sencilla que se puede obtener con la TCO es la longitud axial, similar a la obtenida con la ecografía en el modo A. Una vez realizada la medición axial, la localización relativa de diferentes estructuras se puede determinar cambiando la posición del rayo. El aparato realiza mediciones sucesivas en varios puntos contiguos. Como el tamaño del spot del rayo es pequeño y se puede localizar con una gran precisión, podemos obtener información no sólo sobre la estructura longitudinal, sino también sobre la transversal. Ésta es la base de la tomografía óptica. Las imágenes tomográficas o cortes transversales se obtienen realizando mediciones longitudinales sucesivas en diferentes puntos.

La resolución de la imagen en la dirección axial o longitudinal es determinada por las propiedades de la luz utilizada. Ésta es la anchura de un reflejo aislado en una escala lineal y la medida de la estructura más pequeña que se puede visualizar en la imagen. La resolución transversal depende del tamaño del spot del rayo. Está entre 20 y 50 μm y depende de si la imagen es obtenida del segmento anterior o posterior (125).

La longitud de onda utilizada en TCO está en el rango cercano al infrarrojo y por eso apenas es visible, lo cual aumenta la comodidad del paciente durante la exploración. Asimismo, las imágenes se obtienen con extrema rapidez. Siendo una técnica digital, las mediciones cuantitativas se obtienen automáticamente de los cortes tomográficos. Esto permite controlar en el tiempo sutiles cambios en la estructura del tejido y de esta forma seguir la evolución de un proceso patológico (119).

Existen ya aparatos de nueva generación donde, cambiando el método de obtención de las imágenes, se ha ganado aún mayor velocidad y una resolución de aproximadamente 3 micras. De esta forma es posible obtener cortes de retina en los que se visualizan hasta las diferentes capas retinianas y los artefactos debidos al movimiento ocular son menores. También existe la posibilidad de

grabar las imágenes en tiempo real, lo que permite localizar el corte con mucha más precisión. Además, los nuevos aparatos nos ofrecerán la posibilidad de crear imágenes tridimensionales de las capas retinianas y del epitelio pigmentario.

1.6.2. APLICACIÓN CLÍNICA DE LA TCO

La TCO es a día de hoy una técnica de fácil aplicación clínica que permite la realización "in vivo" de mediciones cuantitativas tanto del grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina como a nivel macular. La exploración de la papila y de la mácula se realiza a través de 6 haces de barrido en patrón radial centrado en la cabeza del nervio óptico o en el centro de la fovea con una separación angular de 30 grados. Esto permite por tanto, el estudio con detalle de las células ganglionares del nervio óptico y del grosor macular, lo que da mucha información acerca de muy diversa patología retiniana.

- Estudio de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR)

Cuando obtenemos los resultados de la exploración de CFNR, vienen expresados en primer lugar por el *Diagrama TSNIT* (Temporal, Superior, Nasal, Inferior, Temporal) de espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina alrededor del disco óptico (Fig. 17). Este diagrama está representado por una línea negra, trazada sobre un gráfico con tres bandas de colores verde, amarillo y rojo. La banda roja representa al 1% de la población que está fuera de límites normales, el 5% de la población se encuentra en la banda amarilla o debajo de ella, la banda verde incluye el 90% de la población normal y en ocasiones la línea puede alcanzar la banda blanca que representa al 5% de la población. La probabilidad de normalidad de este gráfico se calcula en base a la comparación por edades entre 18 y 80 años de un grupo normal.

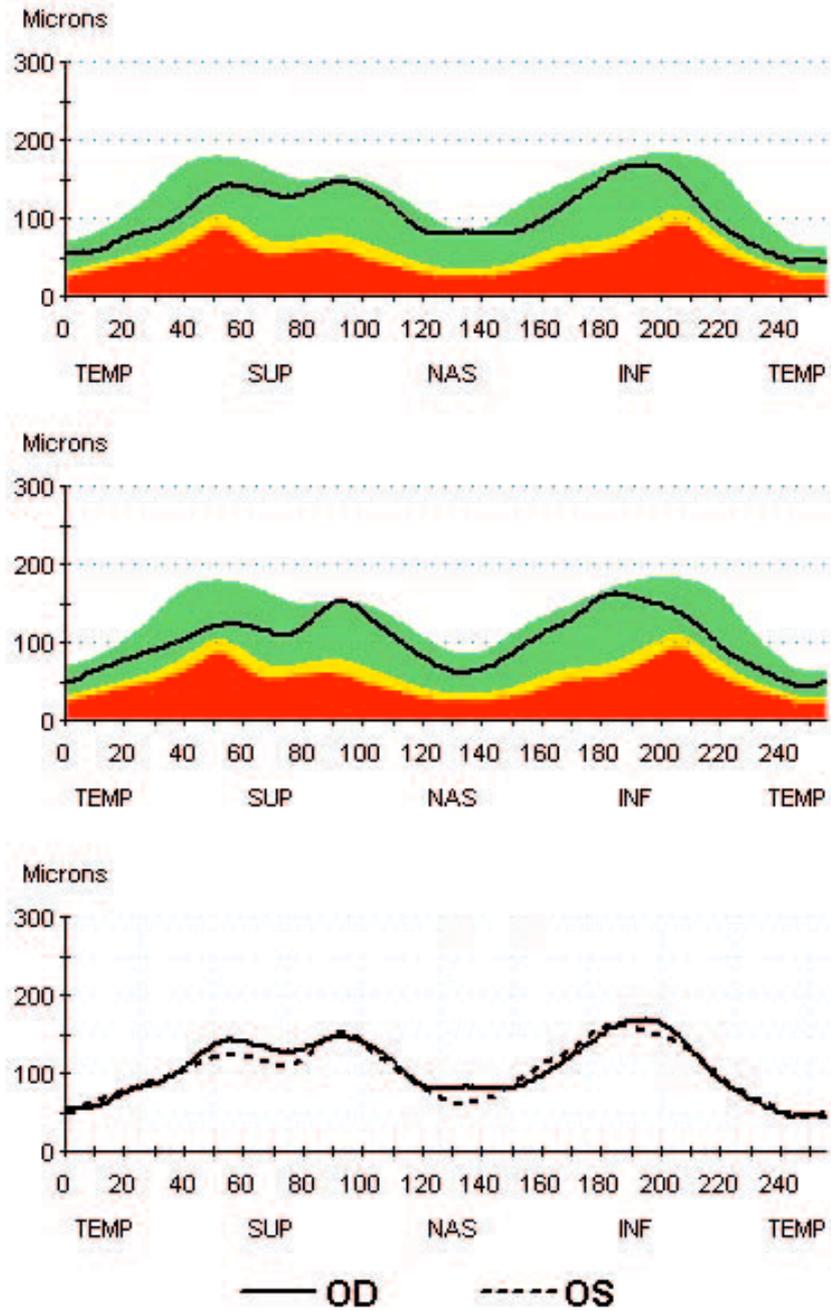


Fig. 17. Diagrama TSNIT (126)

El grosor de la capa de fibras nerviosas viene expresado en dos gráficos circulares subdivididos en segmentos (Fig.18), uno en doce sectores de 30° como las horas del reloj y el otro en cuatro cuadrantes; los resultados numéricos que se ubican alrededor de los mismos representan los promedios de grosor. A la derecha e izquierda se observan sendas imágenes del fondo de ojo y el mapa de temperatura de la capa de fibras nerviosas de la retina.

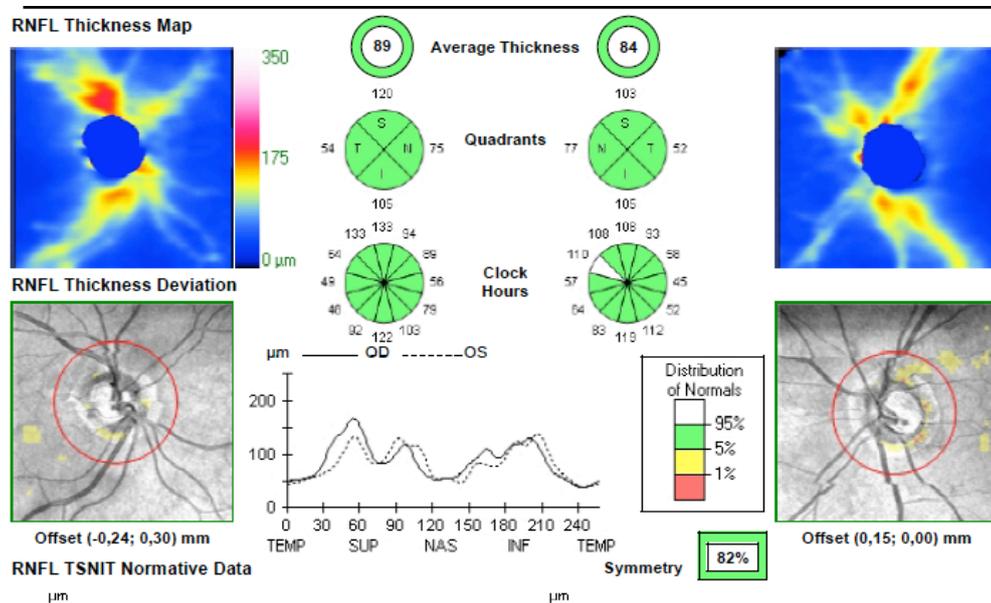


Fig. 18. Gráficos circulares segmentados (Imagen del autor)

Los resultados de los grosores de CFNR (Fig. 19) pueden observarse en una tabla de tres columnas. En la primera y segunda se observan los grosores del ojo derecho e izquierdo respectivamente, representados con colores (rojo, amarillo, verde o blanco), que corresponden a los percentiles de distribución normal a través de las siguientes relaciones: I_{max}/S_{max} (máximo inferior/máximo superior), S_{max}/I_{max} (máximo superior/máximo inferior),

S_{max}/T_{avg} (máximo superior/promedio temporal), I_{max}/T_{avg} (máximo inferior/promedio temporal), S_{max}/N_{avg} (máximo superior/ promedio temporal), $Max - Min$ (máximo-mínimo), S_{max} (máximo superior), I_{max} (máximo inferior), S_{avg} (promedio superior), I_{avg} (promedio inferior), que generalmente en pacientes normales estos dos últimos superan los $97 \mu\text{m}$ y, por último, $Avg. Thick$ (grosor promedio), que en un ojo sano generalmente es mayor de $82 \mu\text{m}$. La tercera columna muestra las diferencias entre ambos ojos.

TABLA DE GROSORES DE CFNR			
	OD (N=3)	OS (N=3)	OD-OS
I_{max}/S_{max}	1,14	1,06	0,08
S_{max}/I_{max}	0,88	0,94	-0,06
S_{max}/T_{avg}	2,35	2,34	0,01
I_{max}/T_{avg}	2,68	2,49	0,19
S_{max}/N_{avg}	1,53	1,68	-0,14
Max-Min	121,00	117,00	4,00
S_{max}	147,00	152,00	-5,00
I_{max}	168,00	162,00	6,00
S_{avg}	132,00	121,00	11,00
I_{avg}	136,00	135,00	1,00
Avg.Thickness	106,44	103,19	3,25

Fig. 19 Tabla de grosores de CNFR (126)

Las medidas de grosor de la capa de fibras nerviosas (Fig. 20) obtenidas con TCO tienen una buena reproducibilidad entre los pacientes e intra-explorador, lo que indica que mediciones longitudinales tomadas en el mismo paciente a lo largo de un período de tiempo pueden ser comparadas de forma similar cuando las imágenes se hayan adquirido por exploradores con diferente experiencia (126).

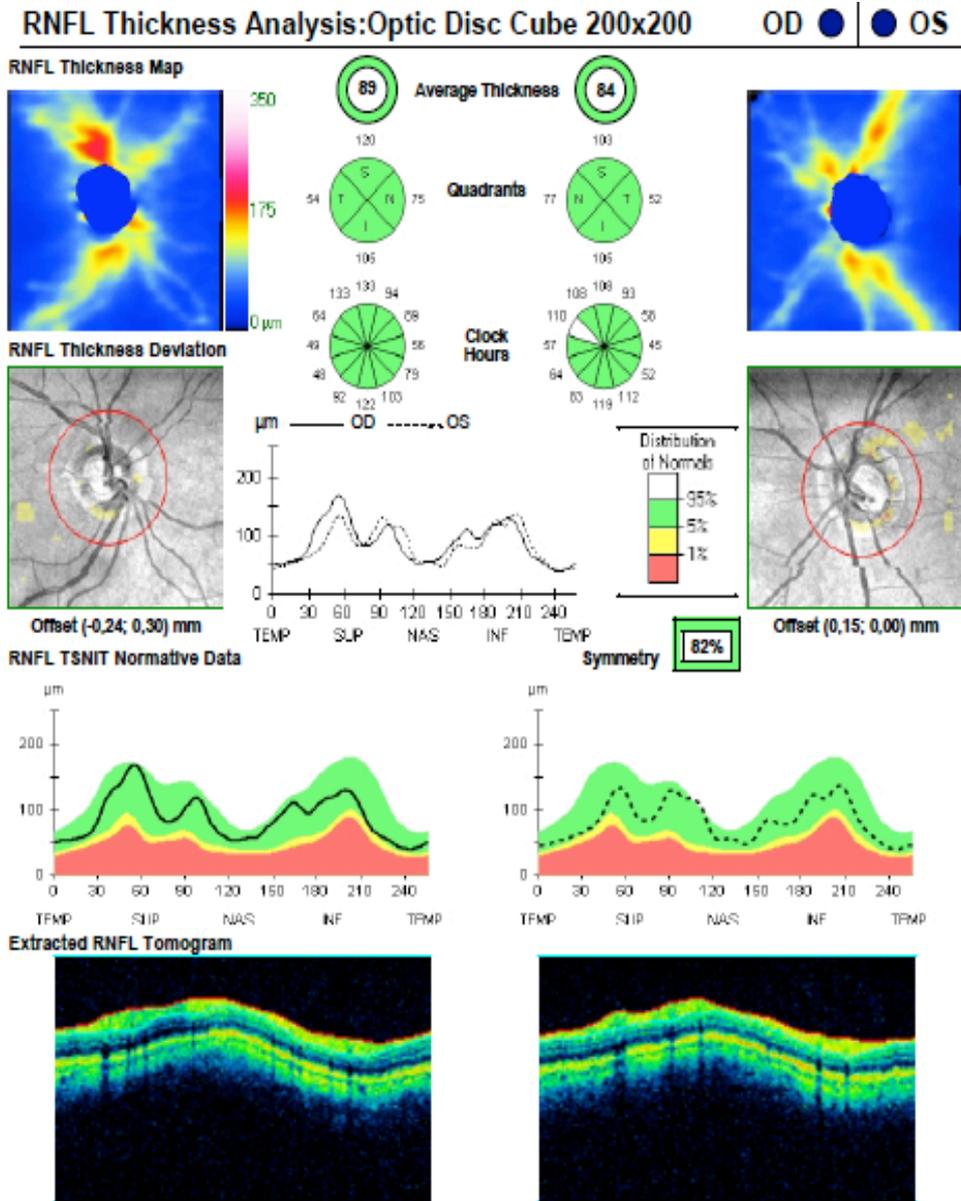


Fig. 20. Ejemplo de hoja de resultados de CFNR (Imagen del autor)

- Estudio del grosor macular retiniano

A pesar de que la TCO se emplea cada vez más para el estudio del segmento anterior y de la papila, la retina sigue siendo su principal aplicación.

Las imágenes tomográficas obtenidas permiten el diagnóstico de patologías difíciles de identificar oftalmoscópicamente (pseudoagujeros maculares y agujeros lamelares), pero también, la capacidad de explorar la misma zona de la retina en diferentes ocasiones hace posible su monitorización.

Además, la TCO es capaz de medir el grosor de la retina. Esto es particularmente útil tanto para hacer un diagnóstico como para evaluar el tratamiento del edema macular o por ejemplo, la resolución de una coroidopatía serosa central. Se ha comprobado que la medición del grosor es altamente reproducible, tanto por diferentes observadores como en visitas sucesivas (127).

También es de gran utilidad en el estudio de alteraciones retinianas, tanto de la interfase vítreoretiniana como de la región intrarretiniana. La observación de una reflectividad anómala intrarretiniana suele deberse a cambios en las propiedades ópticas de los tejidos. Así, la presencia de hemorragias, exudados lipídicos, procesos inflamatorios o tejido cicatricial suele producir un aumento de reflectividad (colores blanco y rojo en la representación arbitraria empleada en TCO). Cuando éstos son muy densos, se produce una atenuación de la señal lumínica que proviene de los tejidos subyacentes, apareciendo una sombra posterior semejante a la observada cuando se emplea ecografía ultrasónica.

La baja reflectividad de la luz (colores arbitrarios fríos, como verde, azul o negro) suele deberse al acúmulo de fluido, cuya localización ayuda en muchas ocasiones al diagnóstico. El fluido seroso es ópticamente transparente y aparece como una zona oscura en la TCO.

La siguiente figura (Fig.21) muestra la imagen tomográfica del polo posterior de una retina sana. En la zona central de la imagen se observa una línea hiperreflectante (roja) que representa el complejo formado por el epitelio pigmentado de la retina (EPR) y la membrana de Bruch. El gran freno que provoca esta capa al avance de la luz explica la mala visualización de las estructuras más profundas (en la imagen, por debajo de esta línea) como la coroides, que aparece como un área oscura e hiporreflectante.

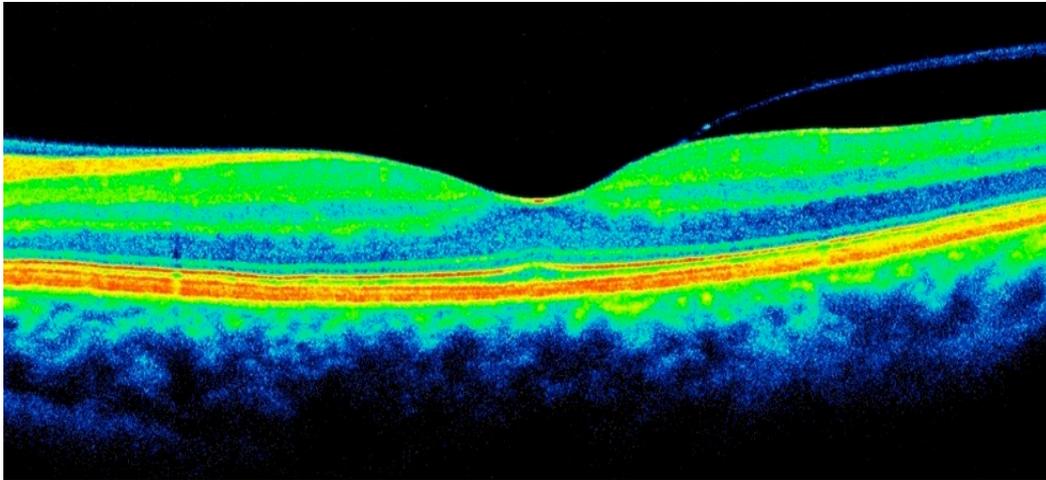


Fig. 21. Imagen tomográfica de una retina sana centrada (Imagen del autor)

Por encima de esta línea hiperreflectante se encuentra la retina que se observa como una capa de menor reflectividad. Con la resolución que alcanzan los tomógrafos actuales es posible distinguir otra línea hiperreflectante justo por encima del complejo EPR-coriocapilar: el límite entre los segmentos interno y externo de los fotorreceptores.

Las capas intermedias de la retina anteriores a los segmentos de los fotorreceptores muestran líneas alternantes de baja (capa de células ganglionares, capas nucleares interna y externa) y moderada reflectividad (capas plexiformes interna y externa), lo que confirma su estructura estratificada. Esto permite localizar con exactitud dónde se encuentra la lesión que estamos estudiando.

Tanto la papila como la depresión foveal son claramente visibles. Es posible distinguir la vascularización retiniana como puntos hiperreflectantes que producen una sombra posterior poco intensa. Por último, una línea marca el límite de la retina interna: el paso de la luz de un espacio ópticamente vacío como es el vítreo a la capa de fibras nerviosas de la retina produce un aumento de reflectividad lumínica. Esta línea aumenta de grosor a medida que nos acercamos a la papila.

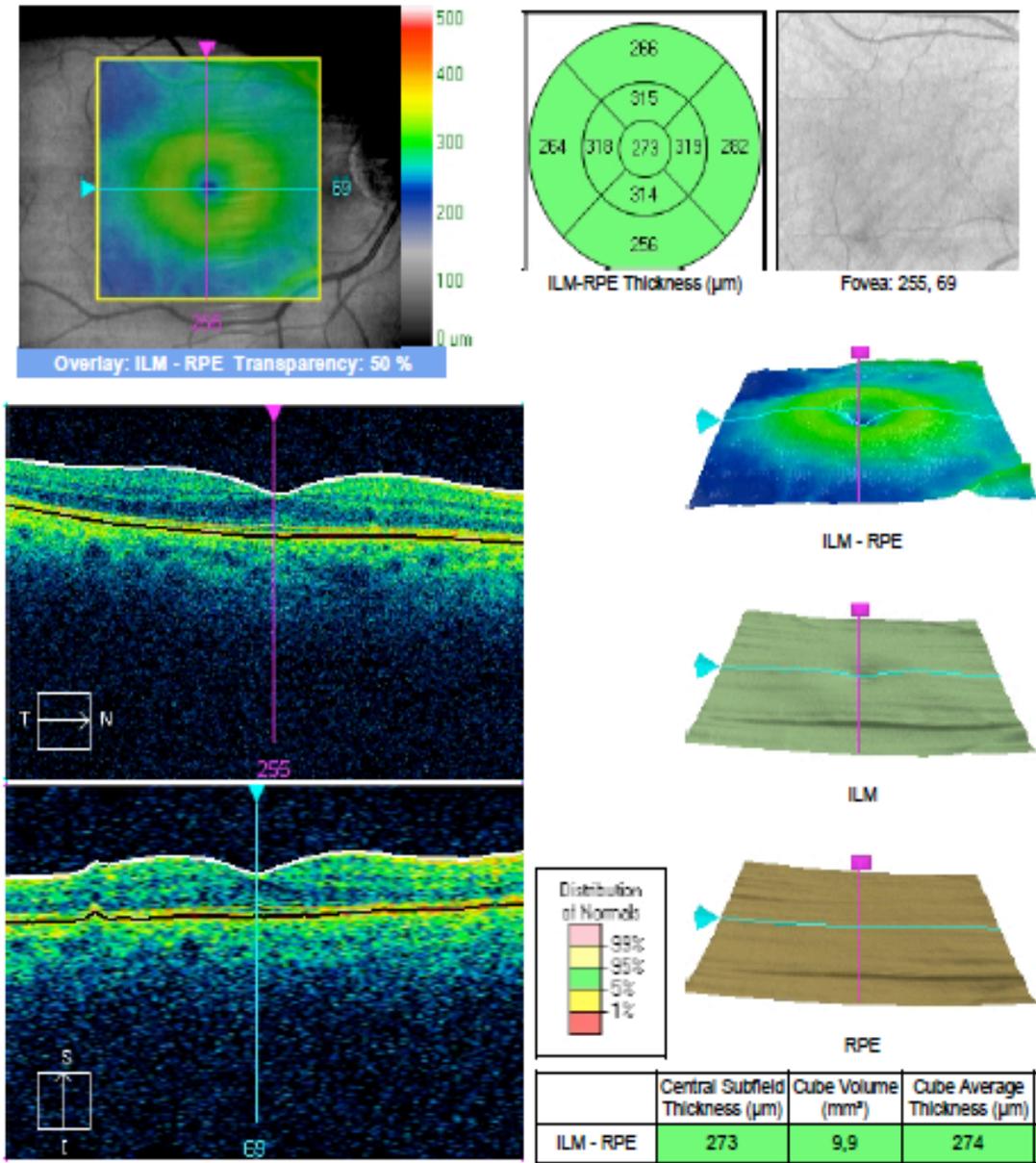


Fig.22 Informe de grosor retiniano en un corte longitudinal (Imagen del autor).

Existen además múltiples herramientas que ayudan al estudio del grosor macular. Entre ellas, se encuentra la herramienta “caliper” (Fig. 22) , que forma parte de la batería de herramientas de los diversos modelos de tomografía (128). Este “caliper” sirve para medir de manera cuantitativa cualquier punto del grosor retiniano que elijamos.

Respecto a la representación de la mácula en los mapas existe una gran variedad según la marca comercial, pero todos ellos derivan de la imagen obtenida por la TCO que se basa en una serie de líneas más o menos hiperreflectantes que corresponden con las 10 capas de la retina histológicamente demostradas, comenzando por la CFNR y terminando por el epitelio pigmentario y su unión con la membrana de Bruch, formando un sólo complejo.

Vamos a estudiar de manera resumida las diferentes patologías que pueden ser estudiadas por la TCO a nivel macular.

- *Membrana epirretiniana (MER)*

El diagnóstico de membrana epirretiniana se hace a través de la biomicroscopía y la angiografía fluoresceínica. La TCO sirve para confirmar el diagnóstico. La membrana epirretiniana se visualiza como una línea sobre la retina de alta reflectividad que está adherida a la retina, bien en toda su longitud o en zonas de tracción. La TCO permite medir cuantitativamente el grosor retiniano, el grosor de la membrana y la separación existente entre ambas.

Las MER (Fig.23) deben distinguirse de la hialoides posterior, ya que ambas aparecen en la TCO como bandas hiperreflectantes por delante de la retina. La hialoides suele diferenciarse de las MER, ya que suele ser de menor reflectividad, más delgada e irregular y parcheada. La separación de la MER en uno o varios puntos de la retina nos permite diferenciarlas de la capa de fibras nerviosas (129).

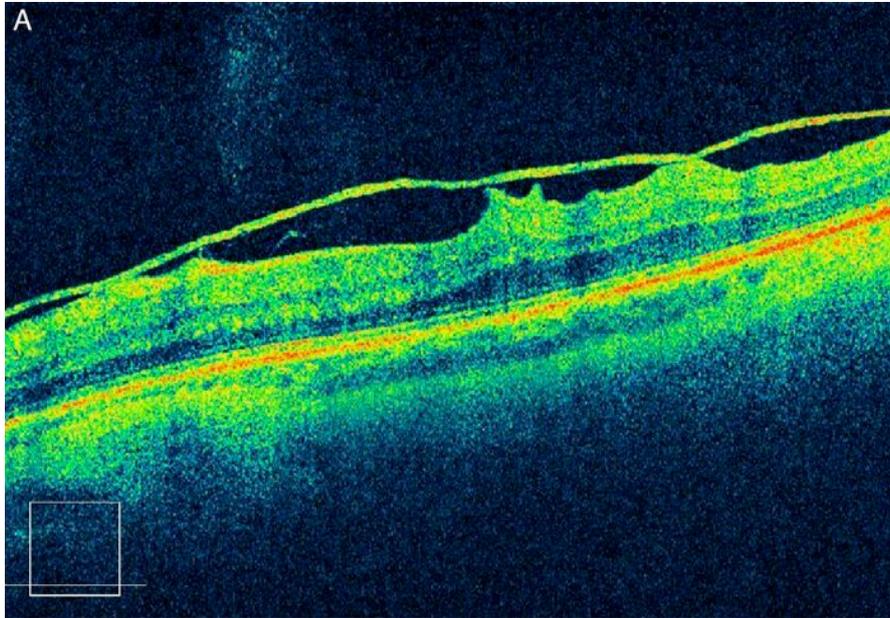


Fig.23 Membrana epirretiniana que altera grosor macular (130)

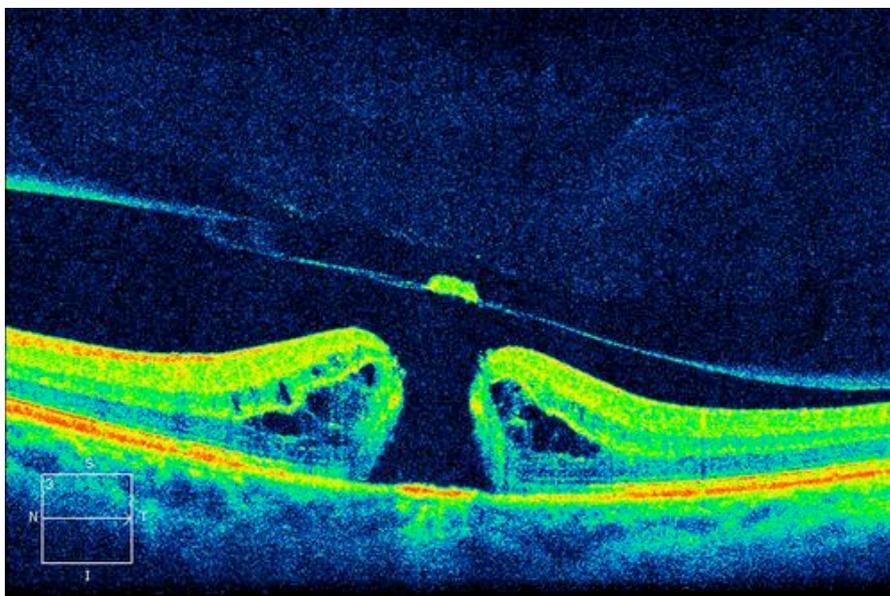


Fig.24. Agujero macular de gran tamaño (Imagen del autor)

- *Agujero macular (AM)*

El diagnóstico de AM se realiza a través del examen fundoscópico. La TCO se emplea para el diagnóstico diferencial del AM en estadios iniciales y para su estadiaje (Fig. 24) . Los AM se identifican por una ausencia de tejido neuroretiniano que se extiende hasta el EPR. En cambio, en los agujeros lamelares o pseudoagujeros sólo existe una pérdida parcial del tejido (131).

- *Síndrome de tracción vitreomacular (Fig. 25)*

El síndrome de tracción vítreo macular se produce cuando la hialoides posterior se separa parcialmente de la retina, quedando adherida a la fovea, y ejerce una tracción sobre esta. La TCO facilita el diagnóstico y el seguimiento después de la vitrectomía (132).

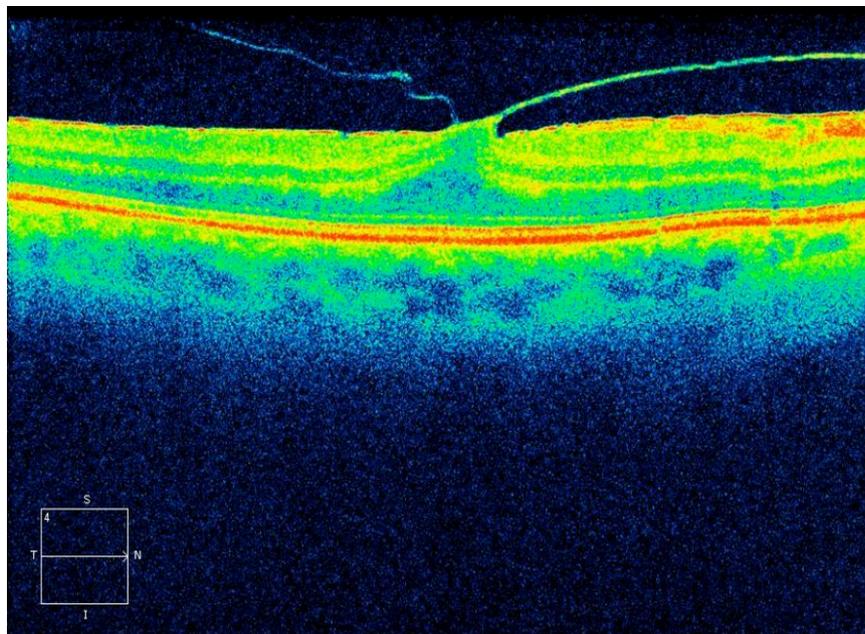


Fig. 25. Síndrome de tracción vitreomacular (Imagen del autor)

- *Edema macular*

El edema macular es una de las grandes aplicaciones de la TCO. Este aparece en muchas patologías retinianas (diabetes, obstrucciones venosas, tras cirugía de cataratas, uveítis, etc.).

La alta resolución longitudinal de la TCO permite cuantificar de manera precisa el grosor macular debido a que los límites anterior y posterior de la retina neurosensorial están bien definidos. Las hemorragias y exudados presentan una alta reflectividad y una elevada atenuación de la luz. En la TCO el edema se detecta como engrosamiento macular con pérdida de la depresión foveal. Se detectan espacios de nula o baja reflectividad intrarretiniana correspondientes a espacios quísticos o acúmulo de fluido. La TCO también nos permite realizar mapa de grosores y así, hacer un seguimiento mucho más preciso que la angiografía o la biomicroscopía.

- *Degeneración macular asociada a la edad (DMAE) (Fig. 26)*

Las drusas producen irregularidades en el borde posterior de la retina neurosensorial debido al acumulo de material en el interior y por debajo la membrana de Bruch. Se producen por tanto, elevaciones del epitelio pigmentario de la retina.

En la DMAE seca con atrofia geográfica, se visualiza adelgazamiento con aumento de la reflectividad posterior debido a la atrofia o hipopigmentación del EPR, visualizándose mejor la coroides, que normalmente no se ve.

En los casos de DMAE húmeda con neovascularización coroidea, la TCO es una técnica complementaria a la angiografía, especialmente útil en neovascularizaciones ocultas, aquellas que se ubican por debajo del EPR. Además identifica y cuantifica la presencia de fluido sub-EPR, intra y subretiniano. Las membranas neovasculares típicas presentan un engrosamiento fusiforme y bien delimitado del complejo EPR-membrana de Bruch. Los desprendimientos de EPR aparecen como elevaciones redondeadas del EPR (133).

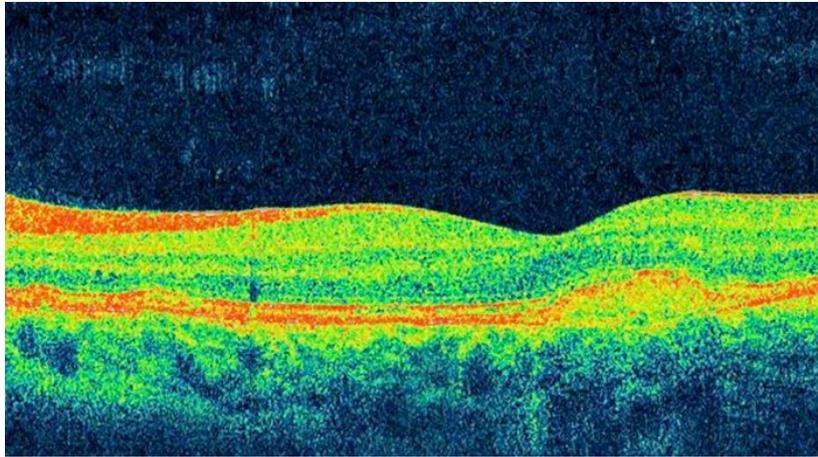


Fig. 26 DMAE húmeda (Imagen del autor)

1.6.3. APLICACIONES EN NEURO-OFTALMOLOGÍA

La tomografía de coherencia óptica (TCO) es a día de hoy una herramienta no invasiva y muy valiosa, tanto para el diagnóstico como para la monitorización y comprensión de diversas entidades, dentro del marco de la neuro-oftalmología (134).

Uno de los campos donde más nos ha aportado a día de hoy ha sido en el estudio de las patológicas del nervio óptico, como es la neuritis óptica (Fig. 27). La TCO ha venido a confirmar que un proceso desmielinizante asocia a menudo daño neuronal o muerte axonal. Son varios los estudios que han demostrado un adelgazamiento significativo de la CFNR tras un brote de neuritis óptica como en el contexto de una esclerosis múltiple. No es sorprendente incluso que exista un adelgazamiento en pacientes sin historia previa de neuritis óptica. (135).

La CFNR no es otra cosa que el conjunto de axones no mielinizados de las células ganglionares, y esto justifica que cuanto mayor sea el adelgazamiento de la CFNR (en definitiva cuanto mayor sea la muerte neuronal), mayor también será el déficit visual, y por lo tanto que exista una correlación significativa entre el

grado de adelgazamiento y la pérdida de sensibilidad al contraste, así como con la reducción de la amplitud de los potenciales evocados visuales. Respecto a la perimetría automática, no son raras las discrepancias, de modo que adelgazamientos de la CFNR no siempre tienen su correspondiente defecto funcional, pudiendo en estos casos inferirse una mayor sensibilidad diagnóstica en el caso de la TCO (136)

La cuantificación del edema papilar ha demostrado que no existen diferencias en cuanto al grado de déficit visual entre formas retrobulbares y formas anteriores o papilitis. Dentro de estas últimas tampoco hay diferencia en el grado de recuperación en función de la intensidad del edema en fase aguda, de modo que el grado de edema no tiene valor predictivo respecto a la recuperación visual (136)..

Pero los hallazgos encontrados en TCO no se limitan al marco oftalmológico. Esta muerte axonal se produce también en el contexto de una esclerosis múltiple, incluso en pacientes sin antecedentes de neuritis óptica, si bien el adelgazamiento de la CFNR en estos casos es menos acentuado. Se ha visto además, que dicho adelgazamiento está íntimamente relacionado con la duración de la enfermedad, con el grado de deterioro o discapacidad neurológica, con el número de recaídas y con la atrofia objetivada mediante resonancia magnética.

Teniendo en cuenta todos estos datos, parece obligado que cualquier ensayo o estudio dirigido a evaluar el papel de los diversos agentes terapéuticos existentes o emergentes dirigidos a neuroproteger en neuritis óptica y esclerosis múltiple, incluyan entre sus evaluaciones los resultados de la TCO antes y después del tratamiento.

La TCO no sólo nos permite cuantificar o medir la CFNR, sino también analizar las características morfológicas del disco óptico. En este sentido hemos podido comprobar que el «disco de riesgo» típicamente asociado a la neuropatía óptica isquémica no arterítica, no se corresponde con una papila pequeña, como clásicamente ha sido referido. Parece que el aspecto de disco amontonado y la ausencia de excavación se deben a una posición más anterior de la lámina cribosa. En este contexto clínico, de modo similar a como sucedía en la neuritis óptica, la pérdida axonal se traduce en un aumento de excavación, que por ser menos llamativa pasa clínicamente desapercibida (137).

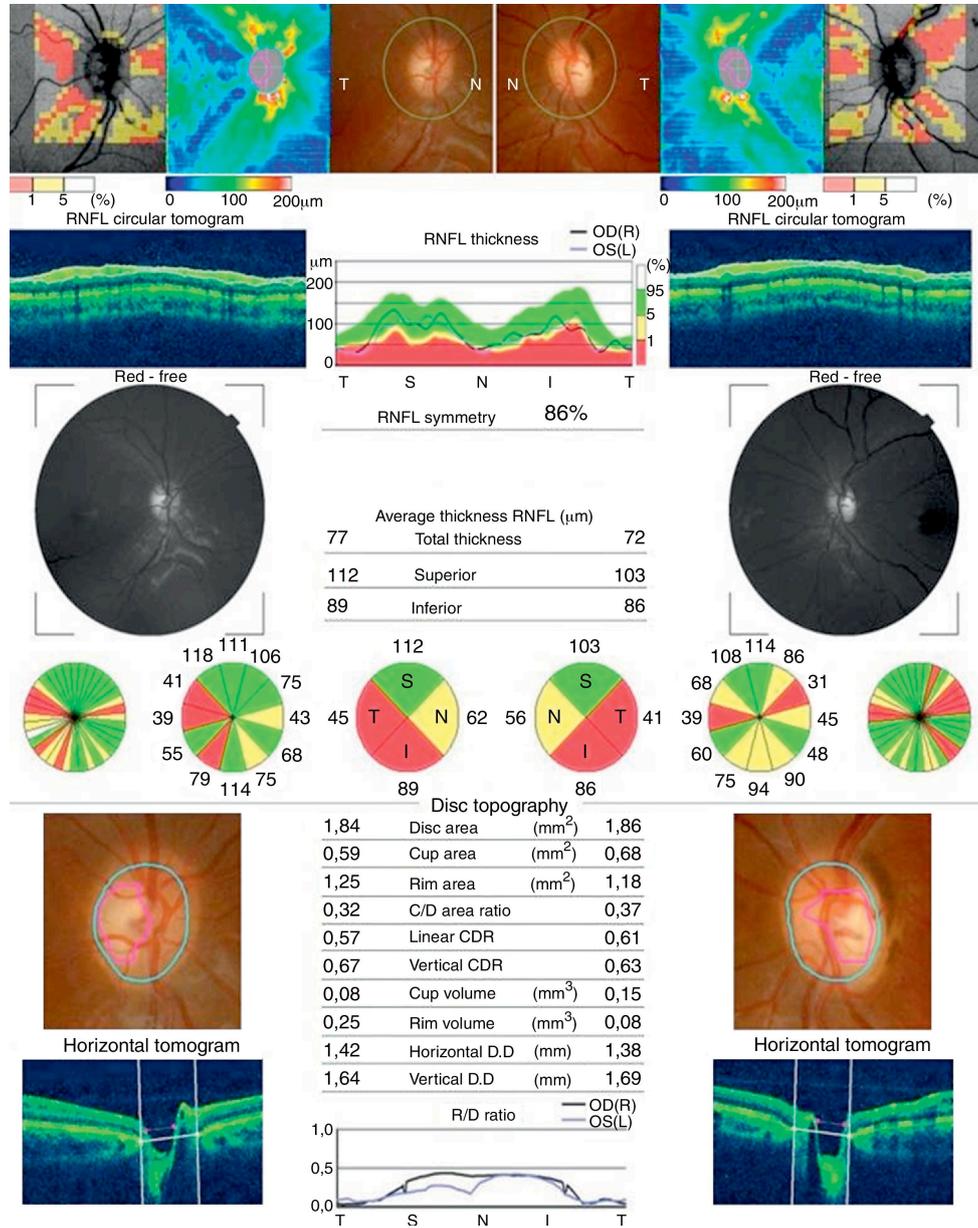


Fig. 27. Pérdida de fibras en nervio óptico secundario a neuritis óptica (138)

Otra entidad en la que la TCO es muy útil es en el seguimiento del papiledema, ya que nos permite el análisis cuantitativo y seriado del edema papilar, amén de la valoración de las posibles secuelas. Pese a esto, no es útil para diferenciar el edema papilar real del pseudoedema (139).

Por otro lado, aunque entraremos con más detalle en el apartado siguiente, se ha observado la utilidad de la TCO en las demencias degenerativas, como son por ejemplo la Enfermedad de Alzheimer o el Parkinson. En ellas se ha demostrado que la TCO podría ser útil para su seguimiento e incluso para la detección precoz de las demencias degenerativas (140).

Algunos autores sugieren que la TCO podría sustituir a la resonancia magnética nuclear como prueba princeps en la evaluación de los pacientes con enfermedades neurodegenerativas. Sin embargo, muchos neuro-oftalmólogos consideran esta suposición demasiado ambiciosa, ya que la TCO tan sólo valora una parte muy pequeña del sistema nervioso central, en concreto la correspondiente a las células ganglionares de la retina y, aunque las enfermedades neurodegenerativas tienden a afectar de forma difusa el sistema nervioso, se ha observado que hay una gran variabilidad entre las zonas que presentan mayor deterioro axonal en función de las diferentes patologías, así como una gran variabilidad individual en cada sujeto (141).

1.6.4. UTILIDAD DE LA TCO EN ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Respecto al tema del que trata este trabajo, recientemente ha cobrado interés esta prueba no invasiva para la valoración de la EA y del DCL (Fig.28). El motivo principal es la ausencia de un tratamiento curativo, lo que hace importante un diagnóstico precoz y un tratamiento sintomático lo antes posible para de esta manera mejorar la calidad de vida del paciente y de su entorno.

Por un lado se ha relacionado el grosor macular con la EA. Se ha objetivado una reducción del grosor macular en estos pacientes correlacionándolo con la severidad del deterioro cognitivo (142). Se cree que esto se debe a una pérdida de células ganglionares a nivel foveal y parafoveal conforme la enfermedad va avanzando (143).

Por otra parte son muchos los artículos que han demostrado también la reducción de la CFNR en enfermedades neurodegenerativas (Fig. 27), entre ellas

por tanto la EA (134). Parece ser que existe consenso en la reducción global, pero no en cuanto al cuadrante afectado y en cuanto a la fase de la enfermedad en la que se objetiva esta reducción. Existen artículos científicos que demuestran la reducción en la CFNR en fases iniciales de la EA, como es el deterioro cognitivo leve (144), mientras que otros no lo mencionan o bien, hablan sólo de una reducción sectorial en la EA (145).

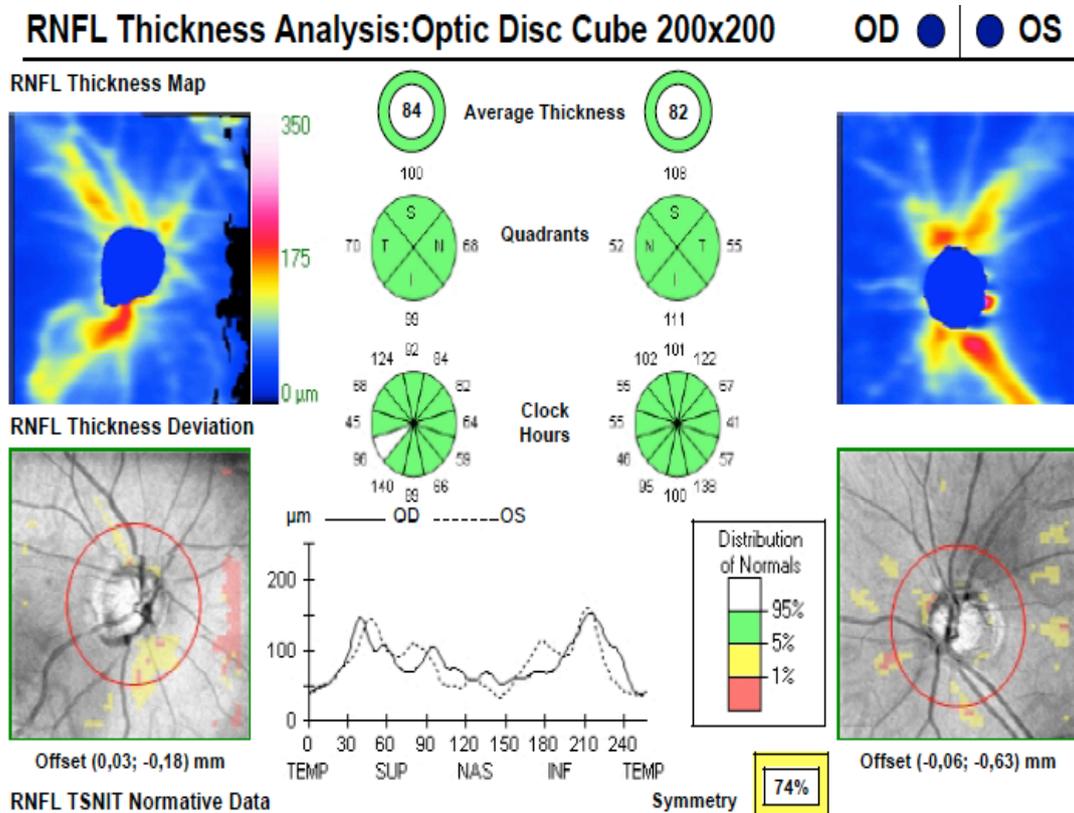


Fig. 28. Ejemplo de la utilidad de la TCO en el deterioro cognitivo (Imagen del autor).

Por consiguiente, la TCO se está posicionando como una herramienta eficaz, cómoda, no invasiva y objetiva, que permite obtener un parámetro cuantitativo para un diagnóstico más temprano del Alzheimer, para un mejor control de la evolución y su pronóstico, y en definitiva, para permitir poco a poco un acercamiento más preciso a esta enfermedad que a día de hoy su único diagnóstico de confirmación es histológico.

1.7. JUSTIFICACION DEL TRABAJO

La EA es una enfermedad que supone un problema de suma importancia en la actualidad y que podríamos definirla como una enfermedad “difícil”, por los siguientes motivos:

- **Difícil diagnóstico**
- La única manera para corroborar y confirmar el diagnóstico de la EA en la actualidad es la autopsia y la demostración en la anatomía patológica de hallazgos histológicos compatibles con la enfermedad. Debido a ello, se han hecho múltiples esfuerzos para poder clasificar y diagnosticar el Alzheimer en base a la clínica y a las pruebas neuropsicológicas y del estado cognitivo del paciente. Por este motivo hay criterios como los NINCDS / ADRDA (26) que clasifican la enfermedad en definitiva, probable y posible en razón a la confirmación en los diferentes test y/o pruebas.
- También es de destacar que está cobrando principal relevancia a día de hoy todos los estudios acerca del diagnóstico precoz del Alzheimer para un mejor abordaje de la enfermedad. Esta “precocidad” también resulta difícil debido a la ausencia de biomarcadores y signos / síntomas que nos permitan distinguir y trazar una línea que distinga la enfermedad propiamente dicha del envejecimiento normal.

- **Difícil tratamiento**

- Como otras demencias, la EA es una enfermedad que no tiene tratamiento curativo, sólo paliativo y todas las medidas terapéuticas estarán destinadas al alivio de los síntomas del paciente, pero sin manera alguna de frenar el deterioro cognitivo. Debido a esto, es interesante un diagnóstico precoz y un abordaje adecuado para intentar abordar cuanto antes la enfermedad del paciente y poder ofrecerle el mayor número de años con una calidad de vida aceptable.

- **Difícil situación**

- *En cuanto a nivel social,* estos pacientes requieren un gran número de cuidados, ya que el progreso de la enfermedad lleva a una pérdida de la dependencia de manera gradual. Esta falta de autonomía por parte del enfermo provoca una alta necesidad de ayuda asistencial por parte de familiares y centros, por lo que se convierte en un problema debido a la gran cantidad de personas y tiempo que se debe invertir para el cuidado de estos enfermos.
- *A nivel económico,* el problema no es menor. Son pacientes crónicos que generan al sistema sanitario un gran coste. Las personas afectas de EA necesitan más consultas, más revisiones y de manera más frecuente que otro tipo de enfermos, lo que lleva a la inversión de una gran cantidad de recursos y personal por parte del sistema.

Por toda esta dificultad que hemos comentado las últimas investigaciones van encaminadas a mitigar e intentar encauzar de la manera más eficaz posible esta enfermedad. Entre estas investigaciones destacan varias corrientes como son por ejemplo el uso de biomarcadores para la detección precoz del Alzheimer y nuevas clasificaciones que permitan un diagnóstico más correcto y por consiguiente un abordaje terapéutico mejor.

En medio de toda esta problemática surge la tomografía de coherencia óptica, lo que lleva a la oftalmología a un primer plano y a situarse como una prueba complementaria útil y referente en la neurología y más concretamente en la EA.

La TCO es una prueba no invasiva, de poco coste y accesible para cualquier tipo de oftalmólogo en un hospital de nivel mediano. Es sencilla de realizar y fácilmente reproducible en manos de distintos observadores. Todo estas razones hacen que la TCO sea una prueba básica para el oftalmólogo de hoy en día y que aporta una gran cantidad de información sobre la retina y sus capas.

Si nos referimos al campo de la neurooftalmología, esta prueba ha mostrado su utilidad en muchas enfermedades, entre las que destacan la neuropatía óptica y la esclerosis múltiple (137). La TCO nos permite medir de manera cuantitativa la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) siendo útil para el control y seguimiento de la pérdida de fibras a nivel del nervio óptico, como ocurre con la repetición de brotes en le EM. Además, también nos aporta información sobre el grosor macular y su morfología. La atrofia de las distintas capas de la retina provoca una reducción en el grosor de la macula, dato que se puede medir cuantitativamente a partir de la TCO.

Por estas dos razones, se considera que la TCO puede ser de utilidad en la enfermedad de Alzheimer.

1.7.1. ESTUDIO DE LA CFNR

Como bien se sabe, la enfermedad de Alzheimer lleva a una pérdida de neuronas y sinapsis de manera progresiva en ciertas regiones subcorticales. Por tanto la TCO podía ser la ventana por la que asomarnos para poder registrar de manera cuantitativa la pérdida de neuronas a través de la CFNR. Las últimas líneas de investigación que tratan sobre este tema han utilizado este dato de múltiples formas.

- Diagnóstico precoz y biomarcador

Por un lado, se ha intentado proponer a la TCO como una prueba no invasiva que permita un diagnóstico precoz de la EA. Si la TCO pudiese arrojar

un dato cuantitativo a partir del cual el envejecimiento normal pasase a considerarse como fase inicial de la EA o lo que viene denominándose últimamente como DCL, colocaría a esta prueba como una herramienta básica para el neurólogo. Por consiguiente la medida de la CFNR se podría considerar como un biomarcador para el diagnóstico del Alzheimer. En los últimos años ha habido un incremento en el interés acerca de estos biomarcadores (146). Existe una gran cantidad de estudios que versan acerca de estos biomarcadores, tanto a nivel ocular (147) como a otros niveles tales como líquido cefalorraquídeo (148). Concretamente en el ojo se han propuesto como biomarcadores fenómenos tales como una hipersensibilidad en la respuesta pupilar tanto a la acetil-colina (149) como a la tropicamida (150), depósitos de proteína AB a nivel del cristalino (151) y del humor acuoso y vítreo (152) y disminución del flujo de las vénulas de la retina medido con eco-doppler (153). Todos estos biomarcadores son, a nuestro juicio, o bien más invasivos o más inexactos que la medida de la CFNR por TCO.

- **Clasificación y evolución**

A parte de para un diagnóstico precoz, la medida de CFNR puede ser utilizada para monitorizar la enfermedad. En la literatura reciente se recogen muchos artículos científicos que corroboran esta pérdida de CFNR en la EA (145). Esta información se puede utilizar para estudiar el progreso de la enfermedad y conseguir clasificarla por tanto según un rango numérico. De esta manera, según sea la pérdida de fibras en la retina podríamos dividir la enfermedad en leve, moderada o grave o en los estadios que quisiéramos. Sería por tanto útil un estudio que pudiese correlacionar esta disminución en el número de fibras con los hallazgos clínicos en la consulta o en las pruebas neuropsicológicas. Como hemos dicho la CFNR se va reduciendo a medida que la EA avanza y el estado del paciente se vaya deteriorando. Esto nos serviría de ayuda y orientación para estudiar cambios subclínicos no objetivables en la exploración en consulta o dentro de una misma fase de la enfermedad. En resumidas cuentas, la TCO nos permitiría vigilar la evolución del paciente de una manera más objetiva.

Las últimas publicaciones que versan sobre este tema coinciden en que el grosor de la CFNR se encuentra disminuido en el EA y DCL (154), pero varían en

cuanto al tipo de cuadrante afectado en la TCO, algunos objetivando una reducción del cuadrante inferior solamente (144) y otros en ambos (155). Además, dentro de estos estudios también se concluye que esta pérdida de fibras es mayor conforme avanza la enfermedad.

1.7.2. ESTUDIO DEL GROSOR MACULAR

El grosor macular medido por TCO es un dato básico y fundamental para el oftalmólogo a día de hoy. Tanto la morfología como el grosor nos informa sobre el estado de la fovea en multitud de patologías como degeneración macular asociada a la edad, edema macular diabético y alteraciones en la interfase vitreo-retina. La literatura reciente recoge que el estudio del grosor macular también puede resultar útil en pacientes con EA y el DCL (156).

El motivo se cree que es el mismo que ocurre a nivel del nervio óptico, pero con alguna particularidad. Es cierto, que conforme va avanzando la enfermedad, va reduciéndose el número de neuronas y por tanto de fibras nerviosas retinianas. Se cree que esto causa una reducción a nivel del nervio óptico. Sin embargo, el grosor de esta capa es muy reducido en la macula en comparación con otras zonas de la retina. Se cree que la pérdida del grosor macular puede deberse principalmente a una muerte de la capa de células ganglionares, cuyo grosor es significativamente mayor a este nivel (157). Toda esta muerte celular llevaría a una disminución del grosor macular en los pacientes con EA, independiente de la fase en la que se encuentren (158). Este dato al igual que el estudio de la CFNR a nivel del nervio óptico podría ser útil tanto para el diagnóstico precoz como para monitorizar la enfermedad.

A día de hoy, parece acertado sugerir que el grosor macular puede estar disminuido en pacientes con EA y posiblemente con DCL y que este grosor disminuye conforme avanza la enfermedad.

Sin embargo, este parámetro ha sido menos estudiado que la CFNR a nivel del nervio óptico, por lo que aún queda por confirmar que cuadrantes a nivel macular están afectados y si estos progresan en el tiempo. Existen estudios actuales que arrojan dichos resultados, pero cuyo número de pacientes es reducido, por lo que la confirmación del patrón de pérdida aún queda por confirmar.

Por otro lado, hemos creído conveniente reseñar en último lugar la entidad diagnóstica “quejas subjetivas de memoria” (QSM). Este síndrome, cada vez más frecuentemente diagnosticado en las consultas de neurología, esta cobrando suma importancia en la actualidad ya que todo orienta a que en muchos casos este tipo de quejas predispondrán al individuo a presentar la EA. De hecho muchos de estos pacientes son considerados como “preclínicos” en cuanto al DCL.

En ambas patologías (DCL y QSM) se ha objetivado un deterioro en las pruebas neuropsicológicas (70). Sin embargo, no se han objetivado diferencias entre ambos grupos en las pruebas neuropsicológicas (13).

Debido a esto, consideramos que la TCO puede arrojar luz en medio de esta entidad clínica. Por un lado, si se demostrase la pérdida de fibras en este grupo respecto a la normalidad, podría corroborar que efectivamente este síndrome forma parte de un espectro en el que el inicio sería las QSM y el final el Alzheimer avanzado. Por otro lado, si se demuestra que no existe pérdida de fibras, podría ser un dato diferenciador entre el DCL y las QSM, lo que permitiría un diagnóstico diferencial más seguro entre ambas entidades. En cualquier caso, el estudio tanto del grosor macular como de la CFNR a nivel del nervio óptico cobra importancia por ser un dato más que sirva de orientación diagnóstica al neurólogo.

Por último, mencionar que estos datos obtenidos con TCO se han podido correlacionar con diversas pruebas cognitivas, entre las que tenemos el MMSE. Por otro lado, estos test son dependiendo en muchas ocasiones de factores socioculturales por lo que en la actualidad, para poder considerar a la EA como algo “probable” sería necesario una confirmación con una batería completa de pruebas neuropsicológicas.

La correlación entre la pérdida de CFNR y el grosor macular con el diagnóstico corroborado con las pruebas neuropsicológicas aportaría mayor veracidad científica al diagnóstico de Alzheimer, y quien sabe, poder considerar a la TCO en un futuro como uno de los criterios básicos aceptados para el diagnóstico clínico de la EA.

Tenemos por tanto mucho camino por recorrer para el abordaje del Alzheimer. Creemos que sin duda, que la TCO se puede convertir en un corto-medio plazo como una herramienta indispensable para el neurólogo que facilite el

diagnóstico y que organice a estos pacientes con Alzheimer de manera más adecuada. Además, cobra importancia especial como biomarcador de la EA, dado que nos aporta un dato objetivo y cuantitativo a través de una prueba sencilla y no invasiva como es la TCO.

Objetivos e hipótesis del trabajo

2. OBJETIVOS E HIPÓTESIS DEL TRABAJO

Tras conocer el marco teórico existente en la actualidad respecto al espectro de la EA y tras haber justificado el motivo por el que hemos decidido realizar este trabajo, es necesario resaltar cuales son los objetivos de este trabajo y sus correspondientes hipótesis.

2.1.OBJETIVO PRINCIPAL

El *objetivo principal* de nuestro estudio es valorar la utilidad de la TCO en el clínica y diagnóstico del espectro clínico de la EA.

Por tanto, planteamos como *hipótesis principal* que: la tomografía de coherencia óptica sirve como instrumento para mejorar el diagnóstico y seguimiento del espectro de la EA.

Para conocer si la TCO es útil, es necesario individualizar punto por punto, cuales son los aspectos de la clínica y el diagnóstico en los que la TCO podría ser de utilidad. Tras pormenorizar cada una de las funciones que realiza la tomografía, es necesario marcar una serie de objetivos secundarios para este trabajo que se correspondan con cada una de estas funciones.

2.2.OBJETIVOS SECUNDARIOS

Los *objetivos secundarios* que hemos elaborado para una mejor comprensión del trabajo son:

- 1) Estudiar la capa de fibras nerviosas de la retina del nervio óptico mediante la TCO en la EA y DCL.
- 2) Analizar la capa de fibras nerviosas de la retina del nervio óptico mediante la TCO en las QSM.

- 3) Conocer de la relación entre la progresión del deterioro cognitivo y el valor de la capa de fibras nerviosas medido por TCO.
- 4) Estudiar del grosor macular por tomografía de coherencia óptica en EA, DCL y QSM.
- 5) Comprender la relación entre la progresión del deterioro cognitivo y el valor del grosor macular.

Material y métodos

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Para la elaboración de este trabajo, se realizó un estudio analítico y transversal.

3.1. MUESTRA

La muestra escogida fueron los pacientes de la Unidad de Demencias del servicio de Neurología del Hospital Santa Lucía de Cartagena (España). Se incluyeron a personas mayores de 50 años que acudieron de forma voluntaria a los servicios de Neurología durante este último año. Los pacientes se incluyeron en el estudio mediante dos vías:

- *Interconsulta por parte del servicio de neurología:* Tras revisión en consulta por parte del neurólogo para valoración de las pruebas neuropsicológicas realizadas recientemente. Si el paciente cumplía criterios del estudio era remitido a nuestro servicio.
- *Búsqueda en la base de datos del servicio de neurología:* se revisaron todos los pacientes a los que se realizó la batería neuropsicología por parte del neuropsicólogo en este último año. La información obtenida se cotejó con la historia clínica actual del paciente y si este cumplía criterios se incluía en el estudio, tras aceptación por parte del mismo y /o familiares.

3.1.1. CRITERIOS DE INCLUSION

Se remitió por parte del servicio de neurología para valoración oftalmológica pacientes diagnosticados durante este último año de:

- *Enfermedad de Alzheimer (EA)*
- Para el diagnóstico de la EA se tuvieron en cuenta los criterios DSM-IV elaborados por la American Psychiatric Association (5).
- Se seleccionaron solamente pacientes con EA leve y moderado, dado la

imposibilidad de los de estadio más avanzado para acudir al hospital y/o colaborar en el estudio, además de carecer de interés científico para el trabajo actual.

- *Deterioro cognitivo leve (DCL)*
- Para realizar el diagnóstico del DCL se tuvieron en cuenta los criterios de Petersen (77).
- Se escogieron pacientes con diagnóstico de DCL sólo de tipo amnésico, con el fin de que se separara a otros tipos de deterioro que pudieran sesgar el estudio.

- *Quejas subjetivas de memoria (QSM)*
- Se seleccionaron pacientes que referían episodios de pérdida de memoria.
- Dichos episodios no eran corroborados por sus familiares directos.
- Se aseguró que el despistaje neuropsicológico era normal y las quejas no podían ser atribuidas a ninguna otra causa

3.1.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se establecieron como criterios de exclusión:

- Pacientes con enfermedad neurológica que justifique el deterioro cognitivo.
- Pacientes con enfermedad psiquiátrica que justifique el deterioro cognitivo.
- Sujetos diagnosticados previamente de patología macular, tales como la degeneración macular asociada a la edad.
- Sujetos diagnosticados previamente de patología del nervio óptico, tales como glaucoma.

3.2. GRUPO CONTROL

Se realizó un grupo control con individuos cuyas edades iban entre los 50 y

80 años, con independencia del sexo. Para la elaboración dicho grupo, se incluyó un conjunto de sujetos (n=26) mediante dos vías:

- Pacientes remitidos a nuestro servicio para valoración oftalmológica y realización de cirugía de catarata.
- Sujetos que venían de acompañantes de los pacientes que se incluyeron en nuestro trabajo.

De ambas vías, se aseguró que ninguno de los individuos seleccionados presentasen patología neurológica y/o oftalmológica conocida.

3.3. VALORACION NEUROLÓGICA

La valoración neurológica que se realizó antes de considerar al paciente válido para nuestro estudio constaba de dos apartados.

3.3.1. EXPLORACION CLÍNICA

La valoración por parte del neurólogo en la consulta consistió en:

- *Anamnesis completa:* antecedentes familiares y personales, enfermedades y cirugías previas y motivo de consulta.
- *Exploración neurológica básica:* valoración del nivel de conciencia y estado mental, exploración de nervios craneales, valoración de masa muscular, tono y fuerza, sensibilidad, reflejos osteotendinosos, coordinación y marcha.
- *Estudio de la función cognitiva:* Para su estudio, a parte de la exploración clínica, se realizó siempre el test MMSE. También se realizaron cuando el caso clínico lo requería otros test neurológicos, tales como el test del reloj y el fototest.
- *Estudio de dependencia y autonomía:* se valoró la dependencia del paciente y su autonomía así como sus trastornos neuro-psiquiátricos asociados a su enfermedad.

3.3.2. PRUEBAS NEUROPSICOLÓGICAS

La realización de dichas pruebas se realizó a cargo del servicio de psicología clínica del hospital. Dicha batería se realiza por parte del neuropsicólogo durante un periodo de 3 días, en los que el paciente acude al hospital a veces acompañado y otras veces en solitario.

No se examinaron a los pacientes con una batería de pruebas fija, sino que los test varían en razón al tipo de deterioro que cursa el paciente. De esta manera, el resultado final nos da una impresión clínica del tipo de deterioro que presenta el paciente, para apoyar el diagnóstico clínico del neurólogo.

A pesar de que no existe una homogeneidad en cuanto a la batería realizada, existen una serie de test que se realizaron de manera más frecuente.

Destacamos los siguientes:

- *Test de Stroop*. Mide la capacidad para separar los estímulos de nombrar colores y palabras, y requiere habilidad para clasificar información del entorno, reaccionar selectivamente y mantener los criterios de procesamiento cognitivo.
- *Subtest ordenamiento número-letra del test de inteligencia de Weschler para adultos, 3a edición (WAIS III)*. Diseñado para el estudio de la memoria de corto plazo, valora memoria operativa y estrategia de retención. La versión que se empleó en el presente estudio pertenece a la batería de evaluación adaptada para la población española.
- *Test de fluidez verbal semántica*. De gran importancia en la evaluación del lenguaje, valora la memoria semántica y flexibilidad cognitiva. Su afectación está asociada con daño en lóbulos temporales y secundariamente frontales.
- *Test de denominación de Boston*. Valora la función denominativa del lenguaje y el acceso a la memoria semántica.

3.4. VALORACIÓN OFTALMOLÓGICA

Tanto el grupo control como todos los pacientes incluidos en el estudio fueron sometidos a una valoración oftalmológica completa que consta de los siguientes apartados.

- **Anamnesis completa:** a parte de la realizada por parte del servicio de neurología. Los aspectos que se recogen son los antecedentes personales y familiares, haciendo especial hincapié en los oftalmológicos.
- **Medición de la agudeza visual:** para ello se utilizó la escala decimal de Snellen (Fig.29).

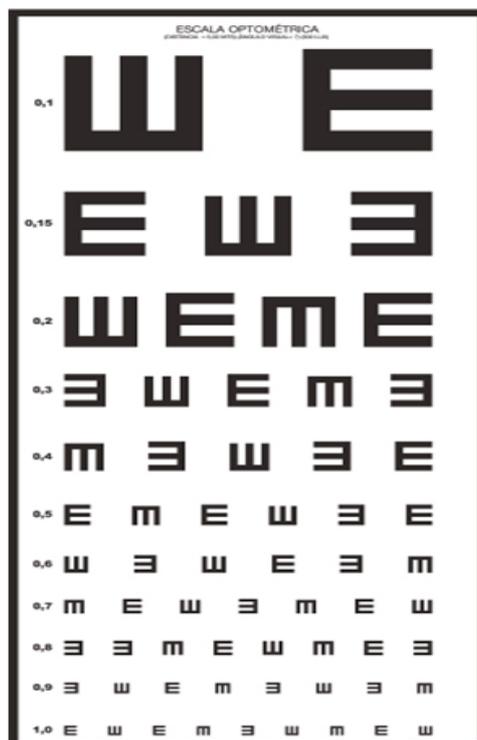


Fig. 29. Optotipo que contiene la escala de Snellen (Imagen del autor)

En la escala de Snellen, los valores de agudeza visual se expresan como una fracción entre la distancia a la que se realiza la observación (d') y la distancia a la que el detalle del test subtendería un ángulo de 1 minuto (d).

Normalmente se considera como distancia d' el valor de 6 metros o 20 pies. El valor considerado estándar es $AV=6/6$ o $20/20$. (Ejemplos: $6/9$, $6/6$, $6/5$, $20/30$, $20/20$, $20/15$).

- **Medición de la presión intraocular:** Para la medición de la presión intraocular se utilizó el tonómetro de aplanación de Goldman (Fig.30). Se puede decir que es el método que mayor precisión ofrece en la determinación de la presión intraocular. Esta técnica utiliza una lámpara de hendidura donde va montado el tonómetro. El tonómetro consta de una rueda que se utiliza para la medición, un método de acoplamiento a la lámpara de hendidura y un brazo superior donde se coloca un cono de aplanación.



Fig. 30. Tonómetro de aplanación de Goldmann (Imagen del autor)

Para obtener el resultado se mira a través del cono que da una imagen que consta de 2 semicírculos (Fig.31). Ambos semicírculos se mueven conforme movilizamos la rueda del tonómetro y deben coincidir en sus extremos internos.

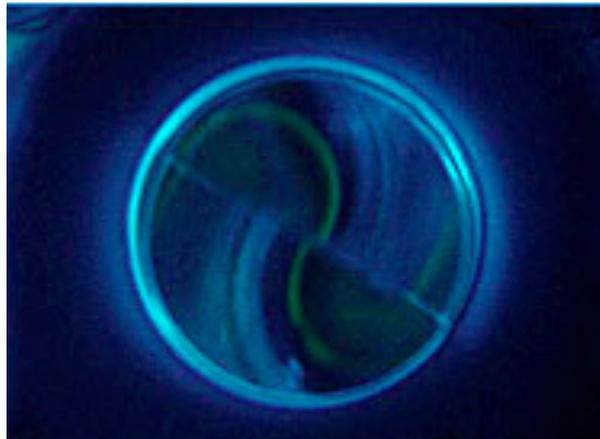


Fig. 31. Imagen obtenida con tonómetro de aplanación. Se observan dos semicírculos fluorescentes que se unen por su lado interno (Imagen del autor)

- **Biomicroscopía de polo anterior:** dicho examen se realizó con lámpara de hendidura. Dicho instrumento, es un dispositivo óptico que consta de un microscopio binocular de bajo poder dióptrico cuya amplificación oscila entre 6 y 40 aumentos y una fuente de luz de alta intensidad que puede enfocarse para emitir un rayo delgado. El modelo de lámpara de hendidura (Fig.32) disponible en nuestro hospital y con el que se realizó la exploración fue una Haag- Streit BP900. El examen realizado se estudio las siguientes estructuras:

- Valoración de transparencia de la córnea y su grosor.
- Estudio de la posición palpebral y de las pestañas
- Coloración de la conjuntiva y fondos de saco
- Valoración del cristalino y profundidad de la cámara anterior.



Fig. 32. Lámpara de hendidura Haag-Streit BP900 disponible en nuestro hospital (Imagen del autor)

- **Exploración del fondo de ojo:** Se utilizaron la lente de 78 dioptrías y la de 20 dioptrías para el examen de la retina. Se examinaron con detalle las siguientes estructuras:

- Papila: coloración y anillo neuroretiniano
- Mácula: presencia de brillo macular y morfología.
- Retina periférica: estudio de posibles degeneraciones periféricas
- Vascularización: calibre de arterias y venas y presencia de cruces arteriovenosos.

3.5. VALORACIÓN POR TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA

Tras corroborar que el examen oftalmológico era normal, se realizó un examen con tomografía de coherencia óptica. El TCO disponible en nuestro hospital es un **Cirrus HD-TCO (Carl Zeiss Meditec, Inc)**.



Fig 33. Tomógrafo Cirrus HD-TCO. Disponible en nuestro servicio (Imagen del autor)

Dicho tomógrafo (Fig. 33) es un instrumento que presenta un haz de corte muy similar al Stratus (su predecesor), pero con una resolución axial mejorada y una mayor velocidad de escaneo (50 veces más rápido o superior) que permiten explorar un área mayor de retina. El Cirrus HD-TCO adquiere los datos del cálculo del espesor recogiendo 200 A-scans de 200 B-scan lineales que están distribuidos en un cuadro de 6 mm del centro de la fovea. Así presenta significativamente muchos más puntos y consigue explorar zonas que el Stratus no podía valorar por tratarse solamente de 6 líneas. Se trata de un compacto TCO en el que está incluido en el mismo el monitor de color de 15" y el ordenador.

Es un TCO de última generación, no midriático que está basado en el dominio espectral con un sistema de TCO de alta definición. Utiliza como fuente de luz un diodo superluminiscente con una longitud de onda de 840 nm con una velocidad de escaneo de 27.000 cortes axiales por segundo. La longitud axial y horizontal de resolución es de 5 y 15 mm, respectivamente.

Los patrones de escaneo que realiza son el Optic Disc Cube 200x200 y Macular Cube 200 x 200 (200 líneas horizontales que constan de 200 cortes axiales), Macular Cube 512 x 128 (128 líneas horizontales que constan de 512 cortes axiales), y el 5 Line Raster 4096 cortes axiales por B-scan .

Por otro lado, el diámetro pupilar mínimo necesario es de 2 mm pero el óptimo es a partir de 3 mm. La visión del campo es de 36° x 30°. El rango de ajuste de foco es de -20D a +20D.

En nuestro estudio, para la medición de la CFNR del nervio óptico total y por sectores se utilizó el test Optic Disc Cube 200x200 y para la obtención del grosor macular, se realizó el test Macular Cube 512x128 (Fig. 34). Para todos los parámetros, la medición se repitió hasta conseguir una calidad de imagen considerada como fiable según el software incorporado por la casa comercial.

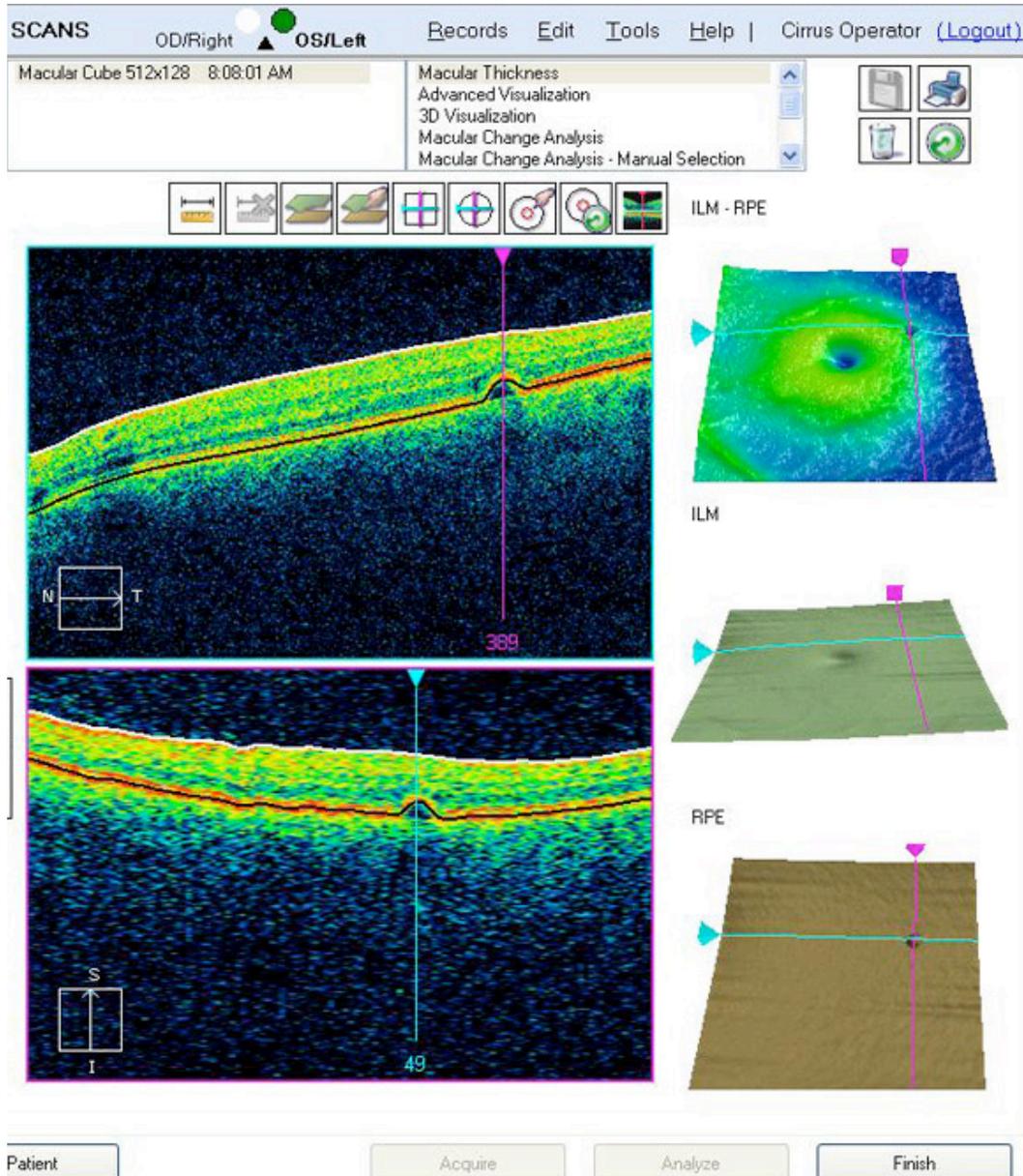


Fig. 34. Instantánea de los distintos tipos de test maculares disponibles (Imagen del autor).

3.6. ANALISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS

Para el análisis estadístico utilizamos el programa IBM SPSS Statistics v.21 (Statistical Package Social Sciences) considerando un nivel de significación de $p < 0,05$. En el análisis de los datos se utilizó una estadística descriptiva sobre los datos sociodemográficos del grupo incluido en el estudio. Además, en la comparación de medias se utilizó la prueba de la T de student y un ANOVA (análisis multivariante). Por último, para el estudio de la correlación se realizó el coeficiente de correlación de Pearson.

3.7. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

- Descripción de las variables

TABLA 8. VARIABLES SEGÚN TIPO DE VALOR	
VARIABLES CUANTITATIVAS	VARIABLES CUALITATIVAS
<ul style="list-style-type: none"> • Valor del MMSE • Edad • Agudeza visual • Presión intraocular (mph) • Grosor macular • Grosor total CFNR • Grosor superior CFNR • Grosor inferior CFNR • Grosor medial CFNR • Grosor temporal CNFR 	<ul style="list-style-type: none"> • Sexo • Diagnóstico neurológico

Para la realización del trabajo, se tuvo en cuenta una serie de variables que fueron analizadas y estudiadas por nuestro equipo. A parte del registro del nombre y apellidos del paciente y el número de historia, se describieron como variables inherentes al paciente, la edad y el sexo (Tabla 8).

Las variables referentes a neurología fueron el diagnóstico realizado por el neurólogo apoyado por las pruebas neuropsicológicas (QSM, DCL, EA leve y EA moderada) y el valor numérico del minimal test (MMSE) en cada uno de los pacientes incluidos en el estudio

Las variables oftalmológicas recogidas fueron la agudeza visual según la escala decimal de Snellen, la presión intraocular medida en mmHg, el grosor macular medido en μm , el grosor total de la capa de fibras nerviosas de la retina en el nervio óptico medido en μm , el grosor de la CFNR por cuadrantes (superior, inferior, temporal y nasal) medido en micrómetros (Tabla 9).

TABLA 9. VARIABLES SEGÚN CATEGORIA		
VARIABLES DEL PACIENTE	VARIABLES NEUROLOGICAS	VARIABLES OFTALMOLOGICAS
<ul style="list-style-type: none"> • Edad • Sexo 	<ul style="list-style-type: none"> • Valor del MMSE • Diagnóstico neurológico 	<ul style="list-style-type: none"> • Agudeza visual • Presion intraocular (mmHg) • Grosor macular • Grosor total CFNR • Grosor superior CFNR • Grosor inferior CFNR • Grosor medial CFNR • Grosor temporal CNFR

Resultados

4. RESULTADOS

4.1. RESULTADOS GENERALES

El número total de pacientes válidos para el estudio ascendió a 119 (Tabla 10), de un total de 130 sujetos evaluados, De ellos, 26 pertenecían al grupo control, 23 pacientes diagnosticados de QSM, 34 de DCL y 36 a EA (28 leve y 8 moderada). No fue posible incluir a 11 pacientes en el estudio por presentar patología macular y/o neuropatía (no informada previamente) en la valoración oftalmológica.

Si analizamos los resultados en razón al número de ojos estudiados, obtenemos que el computo global de ojos aptos de 225, de un total de 260. Dentro de los válidos, 51 pertenecen al grupo control, 45 a las QSM, 64 al DCL, 49 al grupo con EA leve y 16 con EA moderado.

TABLA 10. Tamaño de la muestra		
N	Pacientes	Ojos
Total	130	260
Válidos	119	225
Control	26	51
QSM	23	45
DCL	34	64
EA leve	28	49
EA moderada	8	16
EA total	36	65

El número de ojos que no fue posible incluir como aptos asciende a 35 ojos. Las causas que fueron motivo de dicha exclusión fueron: 15 por patología macular o de la interfase vitreoretiniana, 12 por glaucoma o sospecha de glaucoma, 3 por nervio óptico anómalo, 3 por opacidad de medios debido a la presencia de una catarata y 2 por ambliopía (Tabla 11)

TABLA 11. Pacientes excluidos del estudio	
Causas de exclusión	Número de ojos
Total	35
Patología macular o de la interfase	15
Glaucoma o sospecha	12
Nervio óptico anómalo	3
Catarata	3
Ambliopía	2

En cuanto a la distribución por edad, la media de edades en todos los grupos fue similar, a excepción del grupo de EA moderada que fue ligeramente más elevada. (Tabla 12).

Respecto al sexo, el porcentaje de varones encontrado fue similar al de mujeres en la mayoría de los grupos a excepción del grupo de la EA moderada (Tabla 12).

TABLA 12. Distribución grupal				
Grupos	N (pacientes)	N (ojos)	Media edad + Desviación típica	% Varón
TOTAL	119	225	69,39 ± 8,47	44%
CONTROL	26	51	68,53 ± 7,87	39,2%
QSM	23	45	66,98 ± 8,56	52,17%
DCL	34	64	70,11 ± 7,93	54,8%
EA LEVE	28	49	69,92 ± 9,62	36,7%
EA MODERADA	8	16	74,00 ± 6,59	12,5%

En cuanto al valor numérico del MMSE que se realizó en la consulta por parte de neurología, resultó concordante con el diagnóstico clínico, existiendo una relación indirecta entre el resultado del MMSE y la severidad del deterioro cognitivo (Tabla 13) (Fig.35).

TABLA 13. Relación entre diagnóstico y MMSE		
Grupos	Media	Desviación típica
QSM	28,78	1,31
DCL	25,98	3,31
EA LEVE	23,10	4,09
EA MODERADA	17,63	4,61

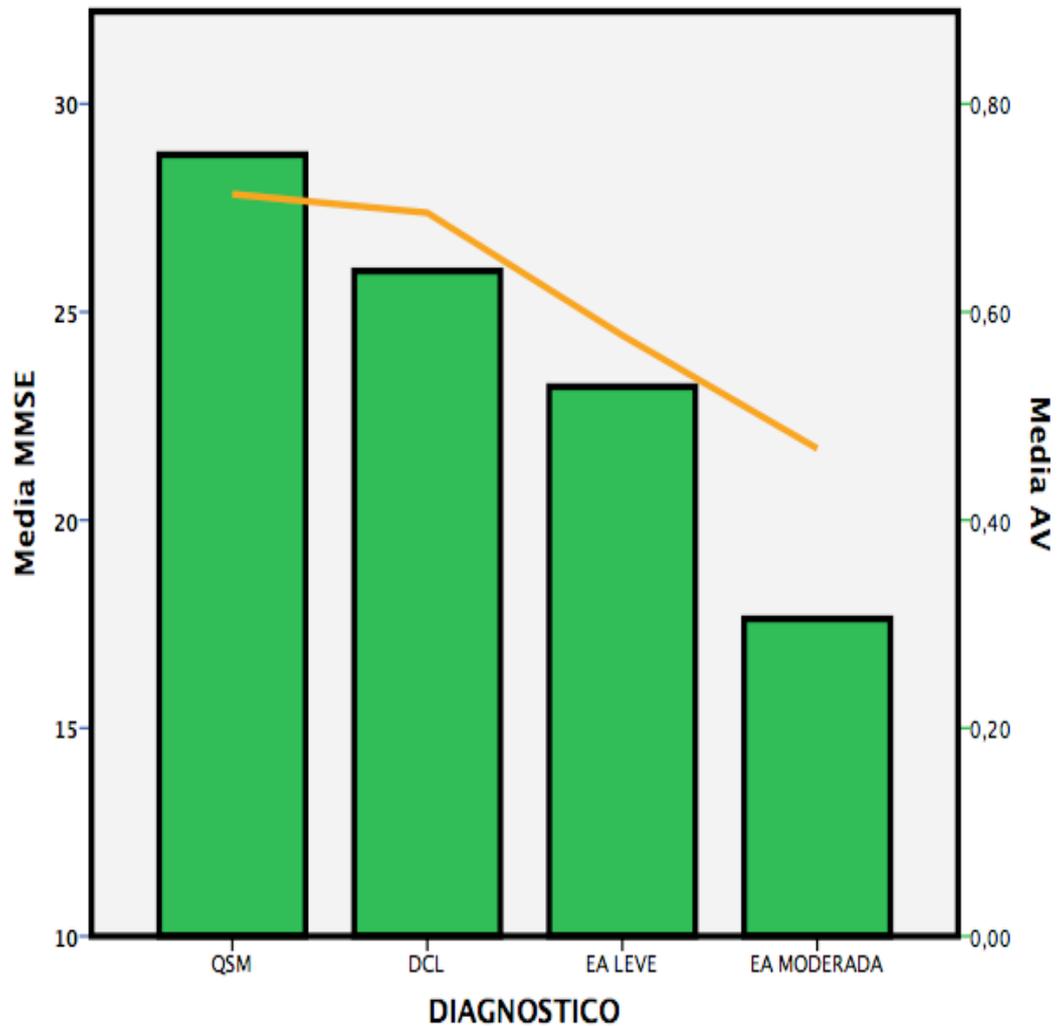


Fig. 35. Se observa como a medida que avanza la enfermedad, disminuye el MMSE y la AV.

Respecto a la presión intraocular (PIO), si comparamos los valores obtenidos de la PIO entre los grupos, este valor es similar entre los distintos grupos estudiados, no existiendo diferencias significativas entre las distintas entidades diagnosticadas (Tabla 14).

TABLA 14. Valores de PIO		
Grupos	Media	Desviación típica
QSM	16,27	2,43
DCL	16,19	2,39
EA LEVE	16,16	2,72
EA MODERADA	15,50	1,59
TOTAL	16,14	2,43

Por el contrario, si analizamos la agudeza visual medida con la escala decimal de Snellen, si encontramos diferencias significativas de AV entre los distintos grupos, siendo la AV menor conforme avanza el deterioro cognitivo (Tabla 15).

TABLA 15. Valores de AV		
Grupos	Media	Desviación típica
QSM	0,71	0,26
DCL	0,69	0,25
EA LEVE	0,57	0,25
EA MODERADA	0,46	0,21
Total	0,64	0,26

4.2. GROSOR MACULAR

En cuanto a la medida del grosor macular, se encontraron diferencias entre todos los grupos del estudio. Además, los resultados encontrados dibujan una tendencia hacia la disminución del grosor macular conforme avanza la severidad de la enfermedad. (Tabla 16).

TABLA 16. Resultados globales		
Grupos	Grosor macular (μm)	Desviación típica
CONTROL	271,96	15,57
QSM	261,80	25,88
DCL	259,19	22,58
EA LEVE	258,43	14,80
EA MODERADA	249,31	18,46

- Diferencias respecto al grupo control

Se encontró una disminución del grosor macular (Fig.36) estadísticamente significativa en el grupo de las QSM siendo la media de $261,80 \pm 25,88 \mu\text{m}$ frente a $271,96 \pm 15,57 \mu\text{m}$ en el grupo control ($p= 0,020$).

Al comparar el grupo control con pacientes diagnosticados de DCL también se observó una reducción del grosor macular, siendo ésta diferencia más marcada que en el grupo de las QSM y estadísticamente significativa ($p=0,006$).

En el grupo de la EA, este patrón de pérdida de grosor se continua, siendo la diferencia con el grupo control estadísticamente significativa ($p<0,05$) tanto en global, como en el grupo de la EA leve como moderada por separado.

- Diferencias inter-grupos

No existen diferencias significativas entre los distintos grupos a pesar de la reducción progresiva del grosor y la tendencia a la disminución del espesor, a excepción de la comparación entre las QSM y la EA moderada, cuya diferencia si arroja una significación estadística aceptable ($p=0,045$).

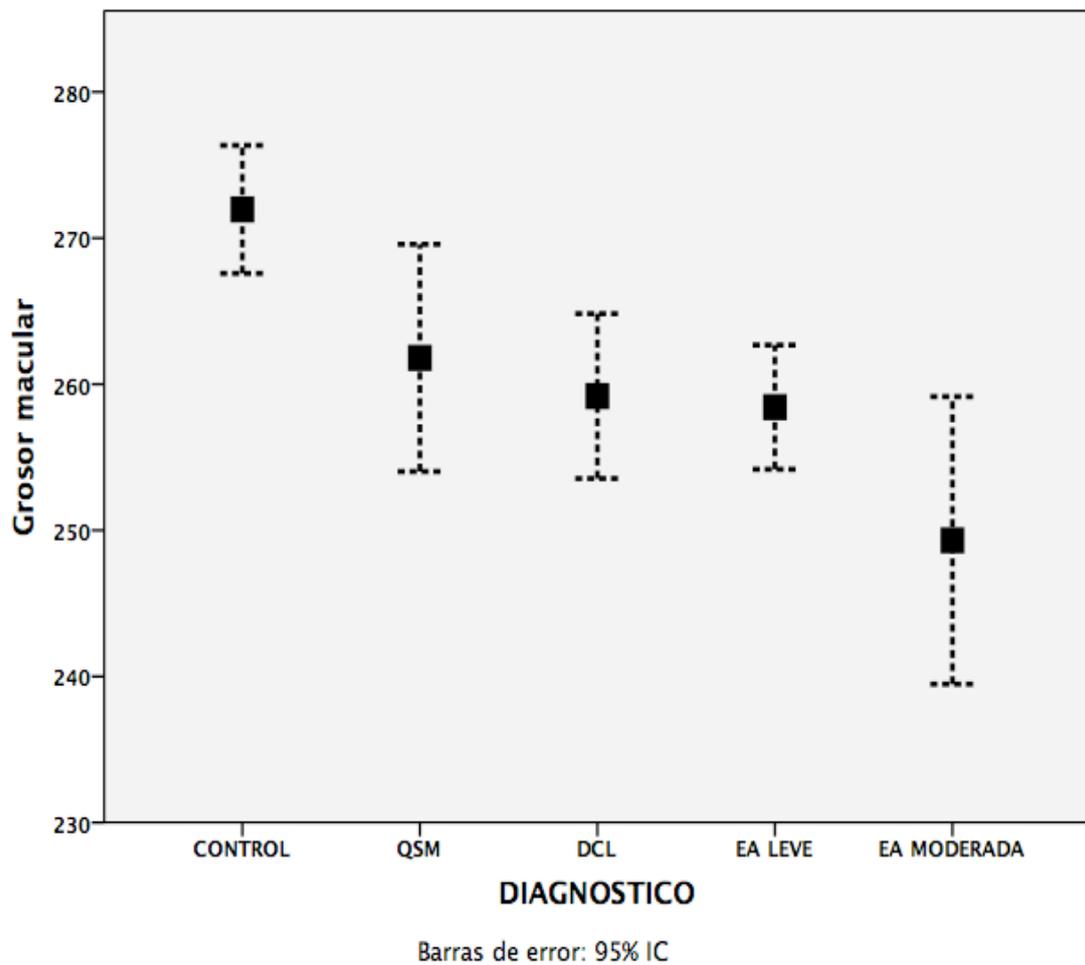


Fig. 36. Se observa que disminuye el grosor macular conforme avanza el deterioro cognitivo.

- **Correlación con otras variables**

Se obtuvo una correlación débil pero significativa entre el valor numérico del grosor macular y el resultado del MMSE $r= 0,150$ ($p<0,05$).

Sin embargo, esta correlación no se mostró significativa con la AV ni con la PIO ni la edad.

4.3. CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS DE LA RETINA

La CFNR se comporta de manera similar al grosor macular pero con algunas particularidades. A medida que el deterioro cognitivo progresa se observa una reducción del grosor total en la CFNR (Tabla 17).

TABLA 17. CFNR total por grupos		
Grupos	Media	Desviación típica
CONTROL	94,51	9,20
QSM	90,44	9,05
DCL	89,40	10,42
EA LEVE	87,12	10,27
EA MODERADA	82,25	10,63

- **Diferencias respecto al grupo control**

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa comparando el grupo de las QSM y el del DCL frente al grupo control (Fig.37). La medida de la CFNR realizada por TCO en el grupo control fue de 94,51 μm frente al 90,44 en el grupo de QSM ($p=0,032$) y 89,40, en el grupo DCL ($p=0,007$). La disminución fue

mayor en el grupo del DCL, pero no se objetivo que ésta fuera significativa respecto a los pacientes con quejas.

Si analizamos el grupo de la EA, ocurre, lo mismo siendo esta reducción más marcada en la EA leve respecto a los grupos anteriores y en la EA moderada en relación a los demás grupos. En ambos la diferencia fue significativa ($p < 0,05$).

- Diferencias inter-grupos

En cuanto a las diferencias entre los grupos ocurre de igual modo que en el grosor macular. El único resultado estadísticamente significativo es la diferencia entre las QSM y la EA moderada ($p = 0,011$)

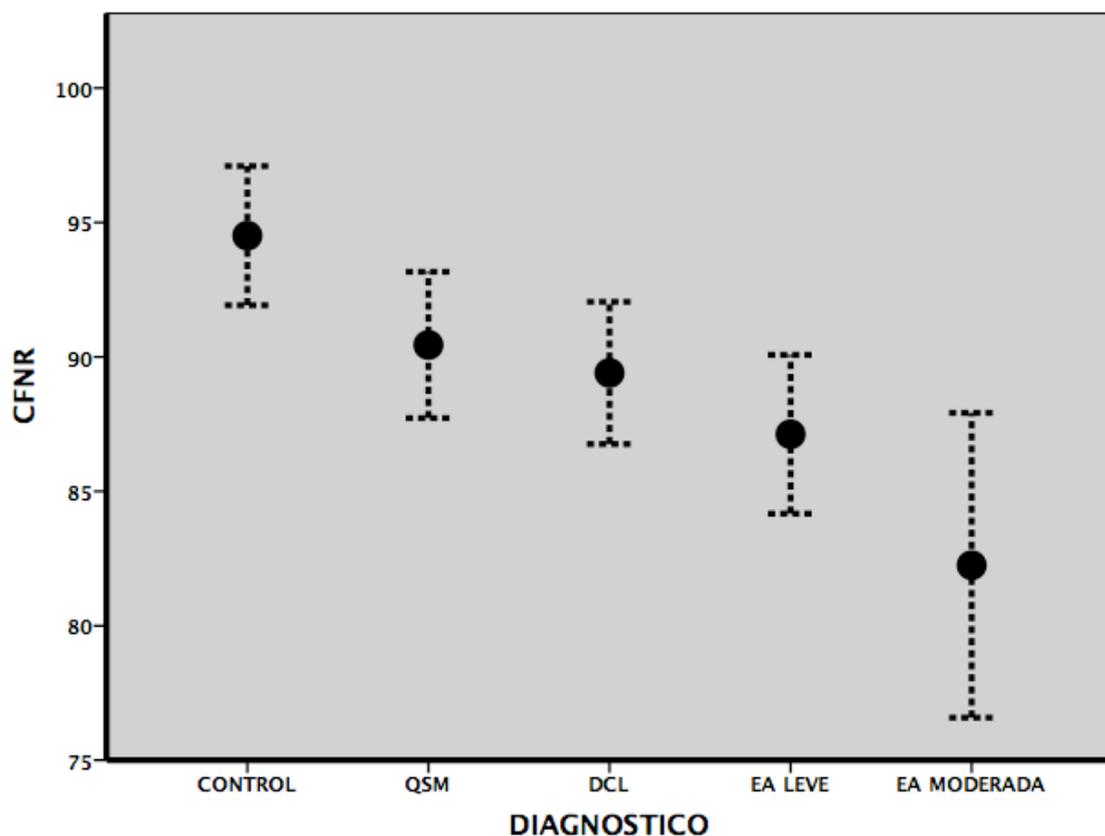


Fig. 37. Valores de la CFNR en los diversos grupos del estudio.

- **Correlación con otras variables**

En este caso si observamos una correlación entre varias variables. La CFNR se relaciona de manera débil pero significativa ($p < 0,05$) con el MMSE con una $r = 0,193$.

Sin embargo, también se encontró una correlación de la CFNR con la AV y la edad ($p < 0,01$). El índice de correlación para la AV fue de $r = 0,232$ y para la edad de $r = -0,216$.

- **Resultados por sectores**

Al comparar los resultados divididos en sectores, también se observaron diferencias entre ellos. En el grupo de QSM, el grosor de CFNR fue menor que el del grupo control en todos los cuadrantes salvo en el cuadrante temporal, aunque no fue significativo en ninguno de ellos. En los sujetos con DCL, se observó una reducción en todos los cuadrantes, pero sólo resultó significativo en el cuadrante superior ($p < 0,05$).

Mientras, en el grupo de la EA leve, la reducción resultó significativa ($p < 0,05$) en todos los cuadrantes menos en el inferior y en la EA moderada pasa de la misma manera, salvo que el único cuadrante en el que no existe diferencia significativa es el temporal (Tabla 18).

TABLA 18. CFNR por sectores			
Grupos		Media	Desviación típica
CNFRSUP	CONTROL	115,75	13,13
	QSM	110,89	16,74
	DCL	108,68*	17,05
	EA LEVE	107,08*	17,61
	EA MODERADA	96,69*	17,66
CFNRINF	CONTROL	122,22	20,09
	QSM	114,78	18,82
	DCL	115,27	18,71
	EA LEVE	116,51	24,45
	EA MODERADA	105,13*	13,77
CFNRNASAL	CONTROL	73,29	9,55
	QSM	68,66	14,74
	DCL	70,00	10,69
	EA LEVE	64,77*	12,19
	EA MODERADA	65,50*	10,63
CFNRTEMP	CONTROL	66,61	8,259
	QSM	66,91	10,71
	DCL	63,87	9,531
	EA LEVE	62,20*	10,863
	EA MODERADA	61,69	12,684

- *Significación estadística $p < 0,05$*

4.4. OTROS RESULTADOS

No se encontró correlación entre el valor del grosor macular y la CFNR total. En cambio si que se observó de manera significativa entre la edad y AV con $r=-0,428$ ($p<0,01$).

Discusión

5. DISCUSIÓN

La Enfermedad de Alzheimer conlleva una pérdida de neuronas y sinapsis de manera progresiva en ciertas regiones corticales y subcorticales (32). Si esta pérdida neuronal se tradujese en una disminución de la CFNR del nervio óptico y una reducción del grosor macular, la TCO sería una ventana por la que asomarnos para poder registrar de manera cuantitativa la afectación cerebral por pérdida de neuronas en el deterioro cognitivo. (145,159).

Son muchas las publicaciones que han corroborado actualmente esta pérdida en la CFNR del nervio óptico en la EA (145,154,160). Nuestro estudio viene a confirmar lo que otras publicaciones científicas afirmaban, que es el papel fundamental que juega el nervio óptico en el diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer. En los datos obtenidos, se corroboró una pérdida significativa de la CFNR en ambos grupos de EA (leve y moderada), siendo esta mayor en el grupo de EA moderada, resultado lógico ya que el deterioro cognitivo es mayor.

También se ha sugerido que la CFNR podría ser útil para el diagnóstico precoz y como biomarcador del *deterioro cognitivo leve* (159). Si la TCO pudiese arrojar un dato cuantitativo a partir del cual, el envejecimiento normal pasase a considerarse un deterioro cognitivo patológico como es el DCL, colocaría a esta prueba como una herramienta útil para el neurólogo (137).

En los últimos años ha habido un incremento en el interés acerca de estos *biomarcadores* (146). Existe una gran cantidad de estudios que versan acerca de estos biomarcadores, tanto a nivel ocular (147) como a otros niveles tales como líquido cefalorraquídeo (148). Concretamente, en el ojo se han propuesto como biomarcadores fenómenos tales como una hipersensibilidad en la respuesta pupilar tanto a la acetil-colina (149) como a la tropicamida (150), depósitos de proteína AB a nivel del cristalino (151) y del humor acuoso y vítreo (152) y disminución del flujo de las vénulas de la retina medido con eco-doppler (153). Todos estos biomarcadores son, a nuestro juicio, o bien más invasivos o más inexactos que la medida de la CFNR por TCO.

Por tanto, la medida de la CFNR se podría considerar como un biomarcador para el diagnóstico de la EA, en sus fases más iniciales, como es el DCL de tipo amnésico, al menos en una parte de los casos.

Antes de continuar, debemos señalar como limitación de este trabajo, que no todos los pacientes con DCL acabarán sufriendo una EA (81). En este estudio, seleccionamos los casos de DCL que tienen una mayor probabilidad de evolucionar a EA (DCL de tipo amnésico). Se estima que aproximadamente un tercio de estos pacientes presentan un EA en fase preclínica el resto puede evolucionar a otros tipos de demencias o permanece cognitivamente estable (161).

En la literatura reciente se recogen varias publicaciones científicas que corroboran esta pérdida de CFNR en el DCL (144,145,159,162,163). En nuestro estudio, se confirma que existe una disminución del grosor en pacientes con DCL frente al grupo control, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

Lo novedoso de nuestra investigación, es la utilización de la TCO para medir la CFNR en pacientes con *quejas subjetivas de memoria*, que como sabemos son sujetos que refieren pérdida de memoria cuyas pruebas neuropsicológicas resultaron dentro de la normalidad para la edad. No existe a día de hoy ninguna publicación que haya utilizado la TCO para medir este parámetro en estos pacientes. Probablemente, la causa de este vacío científico, se debe a que la acuñación de este síndrome es relativamente reciente, siendo en estos últimos años cuando ha cobrado especial interés, dada la hipótesis de que estas quejas podrían corresponder a futuros casos de demencia. Además, muchos son los neurólogos que consideran las QSM como algo propio de la edad y son dados de alta del servicio de neurología para el control por parte de su médico, perdiendo el seguimiento de estos pacientes.

En nuestro trabajo, también se demostró que existía una disminución del grosor de la CFNR en los pacientes con QSM frente al grupo control, siendo ésta estadísticamente significativa. Además, la reducción del grosor fue menor que en el resto de los grupos, lo que podría indicar que la pérdida de CFNR aumenta conforme progresa el deterioro cognitivo. Sin embargo, al igual que ocurre con el DCL, sabemos que en los pacientes con QSM, un porcentaje relevante no presentan depósitos de amiloide y, por tanto, no podrían considerarse como una fase prodrómica de la EA (164).

Es decir, se confirma que existe una disminución del grosor de la CFNR del nervio óptico en pacientes con EA y DCL frente al grupo control, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Además, presentamos un hallazgo novedoso respecto a la afectación de esta capa en pacientes con QSM. Aun con las limitaciones que anteriormente se han comentado respecto a la pertinencia de considerar las QSM y el DCL como estadios precoces de la EA, queremos señalar el paralelismo observado entre la degeneración de la CFNR y la afectación cognitiva.

En cuanto a la afectación de la CFNR *por cuadrantes*, existe mayor controversia, existiendo estudios que sólo tienen en cuenta a la EA y no al DCL (153,154). En los pacientes con EA se observó una reducción significativa en los cuadrantes inferior, nasal y superior, mientras que en el DCL sólo lo fue el cuadrante superior. Respecto a las QSM, obtuvimos una disminución del grosor de la CFNR en todos los cuadrantes menos en el temporal, pero sin ser significativa en ninguno de ellos, probablemente debido a que la pérdida de fibras es menor que en el grupo del DCL.

En definitiva, nuestros resultados apoyan la mayor afectación del cuadrante superior del nervio óptico sugerido por otros autores (144,153,154), aunque otros trabajos sugieren que la pérdida es similar en todos los cuadrantes del nervio óptico (155,162). Aunque el cuadrante superior parece situarse como el más relevante, aun queda mucho por confirmar para que se pueda asemejar a lo que ocurre en el inicio del glaucoma, en el que existe una predilección por el cuadrante inferior.

A parte de las variables previamente comentadas, existen otra serie de variables y de resultados encontrados en el estudio en relación a la CFNR que merecen analizarse y reflexionar sobre ellas.

Por un lado, hemos encontrado una correlación débil pero significativa entre la CFNR y el MMSE. Dicho resultado es lógico dado que conforme va avanzando el deterioro cognitivo y la enfermedad progresa, la CFNR disminuye y el MMSE también se obtiene un resultado menor. La explicación de este dato se debe a la exclusión de los pacientes con EA avanzado y EA moderado que no pueden acudir a la consulta, lo que sesga el resultado y hace que la correlación sea más débil de la esperada. Además, el rango numérico en el que nos movemos

es pequeño, lo que implica que la relación entre ambas variables no sea muy elevada.

De la misma manera, se encontró una correlación de la CFNR con la *AV y la edad*. La correlación con la AV resulta evidente, dado que una pérdida en la CFNR conllevara a una reducción global de la AV. De hecho, se considera que por cada pérdida de 5 μm en el grosor de la CFNR existe una disminución en una línea de AV en la escala de Snellen (165). En cuanto a lo obtenido con la edad, probablemente se deba a que los pacientes con deterioro cognitivo más severo y mayor pérdida de CFNR sean los de edad más avanzada. En concreto, en nuestro estudio, la edad media de los pacientes con EA moderada es mayor que en el resto de los grupos, lo que posiblemente justifique dicho resultado.

A día de hoy, serían necesarios más estudios que permitiesen utilizar el valor obtenido en la CFNR para elaborar una escala en la que establecer puntos de corte con los que delimitar de algún modo las diversas fases del deterioro cognitivo. También hay que considerar la dificultad en cuanto a la aplicación de la tomografía en un hospital como el nuestro, dada la gran demanda asistencial existente y la saturación de dicha prueba con los recursos actuales de los que disponemos.

Los recientes avances en la TCO han permitido desarrollar una serie de programas específicos para el campo de la neurooftalmología, como es la medición de la *capa de células ganglionares (CCG)*. Las últimas investigaciones apuntan que esta capa tiene un mayor valor en el estudio y seguimiento de las enfermedades neurodegenerativas que la CFNR (165), por lo que múltiples esfuerzos irán dedicados en un futuro al conocimiento de la CCG (140). Sin embargo, muchos son los hospitales que carecen de estos programas específicos para la TCO, por lo que es aplicación en la práctica clínica resulta complicada.

El *grosor macular* ha sido el otro parámetro principal estudiado en nuestro trabajo. Como hemos comentado, son numerosas las publicaciones que ya han objetivado una reducción de la CFNR del nervio óptico en el DCL y la EA (144,159,160,163). Sin embargo, el estudio del grosor macular en este tipo de pacientes, aunque estudiado en varias publicaciones, suele quedar relegado a un segundo plano.

El estudio macular realizado por TCO es un dato fundamental para el oftalmólogo a día de hoy. Tanto la morfología como el grosor nos informa sobre el estado de la fovea en multitud de patologías como degeneración macular asociada a la edad, edema macular diabético y alteraciones en la interfase vítreo-retina.

En la literatura reciente, se recogen varios artículos científicos que parecen indicar que también existe una reducción del grosor macular (156), además de la CFNR, en pacientes diagnosticados de DCL y EA. El motivo se cree que de manera distinta a lo que ocurre en el nervio óptico, la disminución del grosor a nivel macular, no se debe principalmente a la CFNR, sino más bien a la pérdida de células ganglionares situadas en la capa de células ganglionares y plexiforme interna (157). La muerte celular de estas capas, secundarias a la neurodegeneración producida por la EA, lleva a una reducción del espesor de esta capa y de manera indirecta a la totalidad del grosor macular. Según los últimos estudios más recientes que estudian esta capa, se cree que la pérdida de esta capa de células ganglionares puede incluso preceder a las capa de fibras nerviosas de la retina, situándola como un biomarcador aún más precoz si cabe de la enfermedad de Alzheimer. Este dato, al igual que el estudio de la CFNR a nivel del nervio óptico, podría ser útil para el diagnóstico temprano de la enfermedad y utilizado como biomarcador no invasivo del deterioro cognitivo. (142)

En nuestro trabajo, la TCO ha demostrado una disminución del grosor macular en pacientes con *Enfermedad de Alzheimer* frente al grupo control. Además esta reducción fue significativa en ambos grupos de pacientes, tanto con EA leve como EA moderada., siendo mayor en este último.

Respecto a los pacientes con *deterioro cognitivo leve*, también se objetivó una diferencia estadísticamente significativa frente al grupo control. Este resultado sigue la tendencia de los artículos que señala al grosor macular como *biomarcador* precoz más potente que incluso la CFNR a nivel del nervio óptico (156). Además, apoya la teoría que sugiere que el grosor macular se encuentra disminuido debido a la pérdida de espesor de la capa de células ganglionares.

La retina se encuentra formada por 10 capas, siendo la CFNR la más interna y el epitelio pigmentario la más externa. El espesor de la CFNR a nivel macular es muy escaso. La capa de células ganglionares de la retina contiene el cuerpo

celular, mientras que la capa plexiforme interna contiene las dendritas de las células ganglionares (166). La mácula contiene más de la mitad del total de las células ganglionares de la retina y su cuerpo celular multiplicada entre 10 y 20 veces el diámetro de sus axones (167). Debido a ello, se plantea la hipótesis que cambios en el grosor macular debido al deterioro neurológico de esta capa, puede ser incluso más sensibles que la pérdida de axones a nivel de la capa de fibras nerviosas. (157). La disminución del grosor macular global obtenida en nuestro estudio, sugiere que esta hipótesis puede ser cierta.

Nuestro estudio va en sentido contrario a otros autores que informan de un aumento del grosor macular sólo en el DCL, frente a la EA y el grupo control (162). Dicho estudio se apoya en que, previo a la neurodegeneración propia de la EA (que correspondería al deterioro cognitivo leve) existe una inflamación e isquemia neuronal que lleva a la apoptosis y muerte celular de la neurona (168).

Dicho proceso ocurriría también en la retina. Las células de Muller, que interactúan de manera cercana con las células ganglionares, son especialmente susceptibles a la inflamación (169). Una isquemia e inflamación de estas células, junto con las células ganglionares, llevaría a una hipertrofia de las mismas, previa a su apoptosis. Por consiguiente, el aumento de grosor estaría justificado por dicho proceso (170).

Sin embargo, en nuestra opinión, los cambios histopatológicos comentados podrían no traducirse a nivel clínico, siendo el grosor macular influenciado solamente por la pérdida de células ganglionares sólo en número y no por el aumento de tamaño. Además, el límite entre DCL y EA leve aún no está claro ni es definido, por lo que muchos pacientes con DCL pueden presentar ya cierto grado de apoptosis celular, además de la inflamación e hipertrofia, inclinándose la balanza hacia una disminución del espesor.

En cuanto a las *quejas subjetivas de memoria*, al igual que pasaba con la CFNR, no existe a día de hoy ninguna publicación que haya utilizado la TCO para la medición del grosor macular. En nuestros resultados, hemos observado que también existe una disminución del grosor macular en este tipo de pacientes, siendo esta diferencia significativa con el grupo control.

En resumen, la disminución del grosor macular fue significativa en todos los grupos frente al control, siendo dicha reducción mayor en el grupo de la EA

que en el de los pacientes con DCL y QSM y siendo además más marcada en la EA moderada que en la leve. No obstante, sólo se observó una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de las QSM y la EA moderada. Probablemente, una muestra de mayor tamaño pudiese confirmar de manera estadística este patrón de pérdida, grupo por grupo. Esta relación entre los grupos estudiados parece marcar una tendencia hacia la disminución del grosor, haciéndose más severa conforme avanza el deterioro cognitivo.

Respecto al *resto de variables* incluidas en el estudio en relación al grosor macular, no se encontró asociación significativa entre el grosor macular y la AV, edad y CFNR.

Solamente se encontró relación entre el grosor macular y el MMSE, demostrándose una correlación débil pero significativa entre estos dos parámetros. De esta manera, se observa que tanto el grosor macular como la CFNR, tienen una correlación (aunque sea débil) con el MMSE. Dicho test se encarga de medir el deterioro cognitivo de manera general en un sujeto y se sigue utilizando con frecuencia en la consulta de neurología. Sin embargo presenta ciertas limitaciones como es su influencia por la clase sociocultural o cuando el paciente presenta alguna barrera comunicativa (como sería la ceguera). A pesar de dichos inconvenientes, nos parece reseñable dicha relación entre las variables mencionadas, dado que el MMSE mide con un dato cuantitativo el deterioro cognitivo, lo cual es útil a la hora de realizar puntos de corte que permitan delimitar las fases de la enfermedad y ayudar al diagnóstico correcto.

Sin embargo, aún quedan muchas cuestiones por aclarar. Por un lado, existen varias publicaciones que relacionan la patogenia de la EA con la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) (171,172). La DMAE es una enfermedad que produce una atrofia macular de manera lenta y progresiva con el consecuente deterioro de agudeza visual. Por consiguiente, según la bibliografía revisada hasta la fecha, es difícil concretar que parte de la disminución del grosor macular es debida a la relación entre la DMAE y la EA, y que parte se debe a la EA propiamente dicha. A pesar de que la patogenia en el DCL no es tan clara, esta relación con la DMAE podía ser extrapolable al DCL, y por extensión a las QSM, quedando en entredicho que el DCL sea la causante en la disminución de dicho grosor. Según nuestro criterio, a pesar de lo comentado, nos parece adecuado

considerar al grosor macular como biomarcador, ya que en un futuro podría ser de gran ayuda para el neurólogo en la diagnóstico precoz del DCL y la EA.

Por otro lado, su utilización en la práctica clínica actual resulta difícil. En primer lugar, dada la carga asistencial, la realización de una TCO en cada uno de los pacientes con deterioro cognitivo es tarea complicada, ya que supondría un gran consumo de tiempo y de recursos por parte del hospital. En segundo lugar, aún queda por dilucidar cuál es el patrón de reducción conforme avanza la enfermedad, ya que no existen estudios longitudinales que registren a este tipo de pacientes. Sería conveniente en un futuro, diseñar estudios que se prolonguen en el tiempo y que realicen otra medición del grosor macular años después de la primera medición, en los mismos pacientes.

Conclusiones

6. CONCLUSIONES

Tras revisar la literatura científica actual y plantear una hipótesis acerca del tema a estudio, haber seleccionado y estudiado una muestra poblacional, recopilado y analizado los datos recogidos en el estudio y realizar una discusión respecto a ellos, concluyo que:

La TCO es una técnica de imagen útil en la clínica y diagnóstico del espectro de la EA. Además, se corrobora la hipótesis principal del estudio confirmando a la TCO como un instrumento para facilitar el diagnóstico del deterioro cognitivo y la EA.

Respecto a los objetivos secundarios planteados al inicio de nuestro estudio obtenemos las siguientes conclusiones:

- 1) Existe una disminución del grosor de CFNR del nervio óptico en la EA y DCL.
- 2) Se observa una reducción del espesor de la CFNR del nervio óptico en las QSM.
- 3) Se objetiva una disminución del grosor de la CFNR total a medida que progresa el deterioro cognitivo, encontrándose una correlación entre el MMSE y la CFNR.
- 4) Existe una reducción del grosor macular en pacientes con EA, DCL y QSM.
- 5) Se encontró una disminución del grosor macular a medida que empeora el deterioro cognitivo, que se corroboró al hallarse una correlación entre el MMSE y el grosor macular.

Bibliografía

BIBLIOGRAFIA

1. Villamizar Quintero MJ. La musicoterapia como tratamiento para la conservación de la memoria, el esquema corporal y las nociones espaciotemporales en pacientes con demencia tipo Alzheimer. Universidad Nacional de Colombia; 2007.
2. Roth M, Myers DH. The diagnosis of dementia. *Br J Psychiatry*. 1975;Spec No 9:87-99.
3. Molinuevo J, Peña-Casanova J. Grupo de estudio de neurología de la conducta y demencias. Guía oficial para la práctica clínica en demencias: conceptos, criterios y recomendaciones. Sociedad Española de Neurología, editor. Barcelona; 2009.
4. Peña-Casanova J. Enfermedad de Alzheimer. Del diagnóstico a la terapia: Conceptos y hechos. Fundación. Fundación La Caixa, editor. Barcelona; 1999.
5. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-IV-TR (Text Revision). American P. 2000. 943 p.
6. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: diagnostic criteria for research. World Heal. Geneva; 1993.
7. Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet (London, England)*. 2005 Dec 17;366(9503):2112-7.
8. Fratiglioni L, Wang H-X. Brain reserve hypothesis in dementia. *J Alzheimers Dis*. 2007 Aug;12(1):11-22.
9. Bermejo-Pareja F, Benito-León J, Vega S, Medrano MJ, Román GC. Incidence and subtypes of dementia in three elderly populations of central Spain. *J Neurol Sci*. 2008 Jan 15;264(1-2):63-72.
10. de Pedro-Cuesta J, Virués-Ortega J, Vega S, Seijo-Martínez M, Saz P, Rodríguez F, et al. Prevalence of dementia and major dementia subtypes in Spanish populations: a reanalysis of dementia prevalence surveys, 1990-2008. *BMC Neurol*. 2009 Jan;9(1):55.
11. Harvey RJ, Skelton-Robinson M, Rossor MN. The prevalence and causes of

- dementia in people under the age of 65 years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003 Sep;74(9):1206–9.
12. Gao S, Hendrie HC, Hall KS, Hui S. The relationships between age, sex, and the incidence of dementia and Alzheimer disease: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 1998 Sep;55(9):809–15.
 13. Pascual Millan L. Tipos básicos y clasificación etiopatogénica de las demencias. In: Albaerca R, López-Pousa S, editors. *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias*. Panamerica. Madrid, España; 2010.
 14. Bouchad, RW. Rossor M 1997. Typical Clinical Features. In: Gauthier S, editor. *Clinical Diagnosis and Management of Alzheimer's Disease*. Londres: Butterworth-Heinemann; 1996. p. 35–50.
 15. Fernández M, Blesa R, Zarranz J. Demencia. In: Zarranz J, editor. *Neurología*. 4ª ed. Madrid, España: Elsevier Science; 2008.
 16. Lyketsos CG, Lopez O, Jones B, Fitzpatrick AL, Breitner J, DeKosky S. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the cardiovascular health study. *JAMA*. 2002 Sep 25;288(12):1475–83.
 17. McKhann GM, Albert MS, Grossman M, Miller B, Dickson D, Trojanowski JQ, et al. Clinical and pathological diagnosis of frontotemporal dementia: report of the Work Group on Frontotemporal Dementia and Pick's Disease. *Arch Neurol*. 2001 Nov;58(11):1803–9.
 18. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2005 Dec 27;65(12):1863–72.
 19. Seelaar H, Schelhaas HJ, Azmani A, Küsters B, Rosso S, Majoor-Krakauer D, et al. TDP-43 pathology in familial frontotemporal dementia and motor neuron disease without Progranulin mutations. *Brain*. 2007 May;130(Pt 5):1375–85.
 20. Cubero Rego D, Cubero Menéndez O, Cabrera Mehn M, Álvarez Santana R. Demencia con cuerpos de Lewy: Presentación de 1 caso. *Rev Cubana Med*. 1999, Editorial Ciencias Médicas; 2004;43(5-6).
 21. Reñé R, Campdelacreu J, Escrig A, Gascón-Bayarri J, Hernández-Pardo M, Jaumà S, et al. [Frontotemporal lobar degeneration: a descriptive study of

- 42 patients]. *Neurologia*. 2008 Oct;23(8):511–7.
22. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*. 1998 Dec;51(6):1546–54.
 23. Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*. 1993 Feb;43(2):250–60.
 24. Posner HB, Tang M-X, Luchsinger J, Lantigua R, Stern Y, Mayeux R. The relationship of hypertension in the elderly to AD, vascular dementia, and cognitive function. *Neurology*. 2002 Apr 23;58(8):1175–81.
 25. Oslin D, Atkinson RM, Smith DM, Hendrie H. Alcohol related dementia: proposed clinical criteria. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1998 Apr;13(4):203–12.
 26. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984 Jul;34(7):939–44.
 27. Mendez M, Cummings JL. *Dementia: A clinical approach*. Stoneham: Elsevier Health Sciences; 2003. 688 p.
 28. Berchtold NC, Cotman CW. Evolution in the conceptualization of dementia and Alzheimer's disease: Greco-Roman period to the 1960s. *Neurobiol Aging*. Jan;19(3):173–89.
 29. Kraepelin E. *Psychiatrie: Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte II*. Verlag B, editor. Leipzig: Band; 1910.
 30. Zilka N, Novak M. The tangled story of Alois Alzheimer. *Bratisl Lek Listy*. 2006 Jan;107(9-10):343–5.
 31. Cummings JL. Alzheimer Disease. *JAMA*. American Medical Association; 2002 May 8;287(18):2335.
 32. López-Pousa S, Garre-Olmo J. La demencia: concepto y epidemiología. In: Alberca R, López-Pousa S, editors. *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias*. Madrid, España: Editorial Panamericana; 2010. p. 29–38.
 33. Eisendrath S, Lichtmacher J. Trastornos psiquiátricos. Delirio, demencia y otros trastornos cognitivos. In: Tierney L, McPhee S, Papadakis M, editors.

- Diagnóstico clínico y tratamiento. 41st ed. El Manual Moderno; 2006. p. 955–6.
34. Flint Beal M, Richardson E, Martin J. Enfermedad de Alzheimer y demencias afines. In: Harrison TR, editor. Principios de medicina interna. 14th ed. Interamericana Mc Graw-Hill; 1998. p. 2613–6.
 35. Zhu CW, Sano M. Economic considerations in the management of Alzheimer's disease. *Clin Interv Aging*. 2006 Jan;1(2):143–54.
 36. Prieto Jurczynska C, Eimil Ortiz M, Lopez de Silanes C, Llanero Luque M. Impacto social de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Fundacion Española de Enfermedades Neurológicas, editor. Madrid, España; 2011.
 37. Sperling R a, Aisen PS, Beckett L a, Bennett D a, Craft S, Fagan AM, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. Elsevier Ltd; 2011 May;7(3):280–92.
 38. Mahley RW, Weisgraber KH, Huang Y. Apolipoprotein E: structure determines function, from atherosclerosis to Alzheimer's disease to AIDS. *J Lipid Res*. 2008 Dec 19;50(Supplement):S183–8.
 39. Launer LJ, Andersen K, Dewey ME, Letenneur L, Ott A, Amaducci LA, et al. Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease: results from EURODEM pooled analyses. EURODEM Incidence Research Group and Work Groups. *European Studies of Dementia*. *Neurology*. 1999 Jan;52(1):78–84.
 40. Fontán L. La Enfermedad de Alzheimer: elementos para el diagnóstico y manejo clínico en el consultorio. *Biomedicina*. 2012;7(1):34–43.
 41. Martínez Lage JM, Martínez-Lage P. Education, brain reserve, and risk factors for dementia and Alzheimer disease. *Med Clin (Barc)*. 2001 Mar 24;116(11):418–21.
 42. Golomb BA, Jaworski B. Statins and dementia. *Arch Neurol*. 2001 Jul;58(7):1169–70.
 43. Martínez-Lage JM. Factores de riesgo y de protección de enfermedad de Alzheimer. *Fronteras en la enfermedad de Alzheimer*. Madrid, España:

- Farmaindustria; 2002. p. 33–68.
44. Know the 10 signs early detection matters. *Alzheimer's*. Chicago; 2009.
 45. Berciano Blanco J. Enfermedades degenerativas del sistema nervioso. Demencias. Enfermedad de Alzheimer. In: Elsevier, editor. Farreras P, Rozman C Medicina Interna. Madrid, España; 2006. p. 1486–9.
 46. Ser Quijano T, Peña-Casanova J. Evaluación neuropsicológica y funcional de la demencia. Prous Edit. Barcelona; 1994. 247 p.
 47. Las 3 Fases del Alzheimer - Alzheimer.com.es [Internet]. [cited 2015 Oct 5]. Available from: <http://www.alzheimer.com.es/fases-del-alzheimer>
 48. Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry*. 1982 Sep;139(9):1136–9.
 49. Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry*. 1982 Jun 1;140(6):566–72.
 50. Andreasen N, Blennow K. CSF biomarkers for mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Clin Neurol Neurosurg*. 2005 Apr;107(3):165–73.
 51. Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, Holt DP, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol*. 2004 Mar;55(3):306–19.
 52. Mintun MA, Larossa GN, Sheline YI, Dence CS, Lee SY, Mach RH, et al. [11C]PIB in a nondemented population: potential antecedent marker of Alzheimer disease. *Neurology*. 2006 Aug 8;67(3):446–52.
 53. Quigley H, Colloby SJ, O'Brien JT. PET imaging of brain amyloid in dementia: a review. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2011 Oct;26(10):991–9.
 54. Jack CR, Lowe VJ, Weigand SD, Wiste HJ, Senjem ML, Knopman DS, et al. Serial PIB and MRI in normal, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: implications for sequence of pathological events in Alzheimer's disease. *Brain*. 2009 May;132(Pt 5):1355–65.
 55. Engler H, Forsberg A, Almkvist O, Blomquist G, Larsson E, Savitcheva I, et al. Two-year follow-up of amyloid deposition in patients with Alzheimer's disease. *Brain*. 2006 Nov;129:2856–66.
 56. Delacourte A. Le retour de la protéine TAU. *Recherche*. 2003;10.
 57. Weiner M, Lipton A. Demencias: investigacion, diagnostico y tratamiento.

- Masson; 2005. 606 p.
58. ¿Qué es el Alzheimer? [Internet]. Revista bibliografica espacio logopedico. 2013. Available from: <http://www.espaciologopedico.com/revista/articulo/2734/que-es-el-alzheimer.html>
 59. Stuart Hamilton I. *Psicología del Envejecimiento*. Madrid, España: Ediciones Morata; 2002. 318 p.
 60. Villarejo A, Puertas-Martín V. Usefulness of short tests in dementia screening. *Neurología*. 2011 Sep;26(7):425–33.
 61. Aisen PS, Davis KL. The search for disease-modifying treatment for Alzheimer's disease. *Neurology*. 1997 May;48(5 Suppl 6):S35–41.
 62. O'Brien JT, Burns A. Clinical practice with anti-dementia drugs: a revised (second) consensus statement from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2011 Aug;25(8):997–1019.
 63. Tan CC, Yu JT, Wang HF, Tan MS, Meng XF, Wang C, et al. Efficacy and safety of donepezil, galantamine, rivastigmine, and memantine for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimer's Dis*. 2014;41:615–31.
 64. Raina P, Santaguida P, Ismaila A, Patterson C, Cowan D, Levine M, et al. Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2008 Mar 4;148(5):379–97.
 65. Lanctôt KL, Herrmann N, Yau KK, Khan LR, Liu BA, LouLou MM, et al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: a meta-analysis. *CMAJ*. 2003 Sep 16;169(6):557–64.
 66. Santucho Weimer N. The carbofurane controversy. *Chem Ind*. 2012;2.
 67. McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. McShane R, editor. *Cochrane database Syst Rev*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2006 Apr 19;(2):CD003154.
 68. Schneider LS, Dagerman KS, Higgins JPT, McShane R. Lack of evidence for the efficacy of memantine in mild Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2011 Aug 1;68(8):991–8.
 69. NICE technology appraisal guidance 217. Donepezil, galantamine,

- rivastigmine, and memantine for the treatment of Alzheimer's Disease. NICE; 2011.
70. Woods B, Aguirre E, Spector AE, Orrell M. Cognitive stimulation to improve cognitive functioning in people with dementia. *Cochrane database Syst Rev*. 2012 Jan;2:CD005562.
 71. Allegri RF, Harris P, Drake M. La evaluación neuropsicológica en la Enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol Arg*. 2000;(25 (supl 1)):11–5.
 72. Lorenzo Riera A, Hernandez Fleta JL, Acosta Artilles F. Tratamiento farmacológico específico de la enfermedad de alzheimer. Dirección General de Farmacia del Servicio Canario de Salud, editor. *Infarma*. 2012 May;4(1).
 73. Figuera L, Mulet B. Deterioro cognitivo anterior a la enfermedad de Alzheimer: tipologías y evolución. *Psicothema*. 2005;17:250–6.
 74. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Kokmen E, Tangelos EG. Aging, memory, and mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr*. 1997 Jan;9 Suppl 1:65–9.
 75. Grundman M. Mild Cognitive Impairment Can Be Distinguished From Alzheimer Disease and Normal Aging for Clinical Trials. *Arch Neurol*. 2004 Jan 1;61(1):59.
 76. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangelos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*. 1999 Mar;56(3):303–8.
 77. Petersen RC, Parisi JE, Dickson DW, Johnson KA, Knopman DS, Boeve BF, et al. Neuropathologic features of amnesic mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2006 May 1;63(5):665–72.
 78. Noa JAS, Rodríguez JJL, Catases CS. Mild cognitive impairment. An step before Alzheimer's disease. *Rev Habanera Ciencias Médicas*. 2011;10(1):27–36.
 79. Portet F, Ousset PJ, Visser PJ, Frisoni GB, Nobili F, Scheltens P, et al. Mild cognitive impairment (MCI) in medical practice: a critical review of the concept and new diagnostic procedure. Report of the MCI Working Group of the European Consortium on Alzheimer's Disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 Jun 1;77(6):714–8.
 80. Chertkow H, Massoud F, Nasreddine Z, Belleville S, Joannette Y, Bocti C, et al. Diagnosis and treatment of dementia: 3. Mild cognitive impairment and

- cognitive impairment without dementia. *CMAJ*. 2008 May 6;178(10):1273–85.
81. Rabinovici GD, Jagust WJ. Amyloid imaging in aging and dementia: testing the amyloid hypothesis in vivo. *Behav Neurol*. 2009 Jan;21(1):117–28.
 82. Kempainen NM, Aalto S, Wilson IA, Någren K, Helin S, Brück A, et al. PET amyloid ligand [11C]PIB uptake is increased in mild cognitive impairment. *Neurology*. 2007 May 8;68(19):1603–6.
 83. Karow DS, McEvoy LK, Fennema-Notestine C, Hagler DJ, Jennings RG, Brewer JB, et al. Relative capability of MR imaging and FDG PET to depict changes associated with prodromal and early Alzheimer disease. *Radiology*. 2010 Sep;256(3):932–42.
 84. Levey A, Lah J, Goldstein F, Steenland K, Bliwise D. Mild cognitive impairment: An opportunity to identify patients at high risk for progression to Alzheimer's disease. *Clin Ther*. 2006 Jul;28(7):991–1001.
 85. Bennett DA, Wilson RS, Schneider JA, Evans DA, Beckett LA, Aggarwal NT, et al. Natural history of mild cognitive impairment in older persons. *Neurology*. 2002 Jul 23;59(2):198–205.
 86. Donoso A, Behrens MI, Venegas P. Deterioro cognitivo leve: seguimiento de 10 casos. *Rev Chil Neuropsiquiatr. Sociedad de Neurología, Psiquiatría y Neurocirugía*; 2003 Apr;41(2):117–22.
 87. Gomez Viera N, Bonnin Rodriguez BM, Marisel G de MI. Caracterización clínica de pacientes con deterioro cognitivo. *Rev Cuba Med*. 2003;42(1):12–7.
 88. Kantarci K, Petersen RC, Przybelski SA, Weigand SD, Shiung MM, Whitwell JL, et al. Hippocampal volumes, proton magnetic resonance spectroscopy metabolites, and cerebrovascular disease in mild cognitive impairment subtypes. *Arch Neurol*. 2008 Dec 1;65(12):1621–8.
 89. Nurk E, Refsum H, Drevon CA, Tell GS, Nygaard HA, Engedal K, et al. Intake of flavonoid-rich wine, tea, and chocolate by elderly men and women is associated with better cognitive test performance. *J Nutr*. 2009 Jan 1;139(1):120–7.
 90. Bermejo F. Demand for neurological services in Spain. Data for a more demanding future. *Rev Neurol*. 1999 Jan;29(7):673–7.

91. Menéndez González M, Garcia-Fernández C, Antón González C, Calatayud MT, González González S, Blázquez Menes B. Memory loss: a reason for consultation. *Neurologia*. 2005 Oct;20(8):390–4.
92. Mendes T, Ginó S, Ribeiro F, Guerreiro M, de Sousa G, Ritchie K, et al. Memory complaints in healthy young and elderly adults: reliability of memory reporting. *Aging Ment Health*. 2008 Mar;12(2):177–82.
93. Schmand B, Jonker C, Hooijer C, Lindeboom J. Subjective memory complaints may announce dementia. *Neurology*. 1996 Jan;46(1):121–5.
94. León J de. Estudio neuropsicológico de adultos jóvenes con quejas subjetivas de memoria: implicación de las funciones ejecutivas y otra sintomatología frontal asociada. *Rev Neurol*. 2010;51(11):650–60.
95. Tirapu-Ustárróz J, Muñoz-Céspedes JM. [Memory and the executive functions]. *Rev Neurol*. Jan;41(8):475–84.
96. Chua EF, Schacter DL, Sperling RA. Neural correlates of metamemory: a comparison of feeling-of-knowing and retrospective confidence judgments. *J Cogn Neurosci*. 2009 Sep;21(9):1751–65.
97. Llanero-Luque M, de León JMR-S, Pedrero-Pérez EJ, Olivar-Arroyo A, Bouso-Saiz JC, Rojo-Mota G, et al. [Dysexecutive symptoms in substance abusers under treatment using the Spanish version of the dysexecutive questionnaire (DEX-Sp)]. *Rev Neurol*. Jan;47(9):457–63.
98. Flicker C, Ferris SH, Reisberg B. Mild cognitive impairment in the elderly: predictors of dementia. *Neurology*. 1991 Jul;41(7):1006–9.
99. Orgogozo JM FC and DJ. Early diagnosis of Alzheimer's disease with simple neuropsychological tests. In: Iqbal K, Swaab DF WB and WH, editor. *Alzheimer's disease and related disorders*. Chichester: John Wiley & Sons; 1999.
100. Ferguson JH, Altrocchi P, Brin M, Goldman RS, Goldstein M, Goodin DS, et al. Assessment: Neuropsychological testing of adults Considerations for neurologists. *Arch Clin Neuropsychol*. 1996 Apr;47(3):255–69.
101. Dastoor D and ME. Neuropsychological assessment. In: Gauthier S, editor. *Clinical Diagnosis and Management of Alzheimer's Disease*. Londres: Martin Dunitz; 1996.
102. Comesaña AGM. Evaluacion neuropsicologica en la enfermedad de Alzheimer: memoria episódica y semántica. *Cuad Neuropsicol*. 2009;3:199–

- 223.
103. Mangone CA, Allegri RF. Demencia: enfoque multidisciplinario. Polemos Editori; 2005.
 104. Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*. 1984 Nov;141(11):1356-64.
 105. Mattis S. Mental Status examination for organic mental syndrome in the elderly patient. In: L. Bellack & T. B. Karasu, editor. *Geriatric Psychiatry*. Nueva York: Grune and Stratton; 1976. p. 77-121.
 106. Coblenz JM, Mattis S, Zingesser LH, Kasoff SS, Wiśniewski HM, Katzman R. Presenile dementia. Clinical aspects and evaluation of cerebrospinal fluid dynamics. *Arch Neurol*. 1973 Nov;29(5):299-308.
 107. Mangone C. Escala de Evaluación para Enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol Argentina*. 1995;2(20):31-41.
 108. Lezak M. *Neuropsychologic Assessment*. 2th ed. Oxford University Press; 1983.
 109. Hartman DE. Wechsler Adult Intelligence Scale IV (WAIS IV): Return of the Gold Standard. *Appl Neuropsychol*. 2009 Feb 18;16(1):85-7.
 110. Signoret, JL. Whiteley A. Memory battery scale. *Intern Neuropsych Soc Bull*. 1979;2-26.
 111. Kaplan, E. Goodglas, H. Weintraub S. Test de Vocabulario de Boston. In: Goodglass H y Kaplan, editor. *La Evaluación de la Afasia*. Panamerica; 1986.
 112. De Renzi E, Vignolo L. The token test: A sensitive test to detect receptive disturbances in aphasics. *Brain*. 1962 Dec;85:665-78.
 113. Reitan RM. Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Percept Mot Skills*. Ammons Scientific; 1958 Dec 1;8(3):271-6.
 114. Jodzio K, Biechowska D. Wisconsin card sorting test as a measure of executive function impairments in stroke patients. *Appl Neuropsychol*. 2010 Oct;17(4):267-77.
 115. Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol*. 1935;18(6):643-62.
 116. Mesulam M. *Principles of Behavioral Neurology*. Filadepfia: FA Davis

- Company; 1985.
117. Buschke H, Fuld PA. Evaluating storage, retention, and retrieval in disordered memory and learning. *Neurology*. 1974 Nov;24(11):1019–25.
 118. Becerra-García JA. Efectos cognitivos del consumo prolongado de alprazolam: el síndrome amnésico. *Trastor Adict*. Elsevier; 2011 Apr 1;13(02):80–3.
 119. Hee MR, Izatt JA, Swanson EA, Huang D, Schuman JS, Lin CP, et al. Optical coherence tomography of the human retina. *Arch Ophthalmol*. 1995 Mar;113(3):325–32.
 120. Vela Sagarra JL, Hernecki J. Tomografía de coherencia óptica en la patología retiniana. Publicaciones Thea. 2010.
 121. Drexler W. *Encyclopedia of the Eye*. Encyclopedia of the Eye. Elsevier; 2010. 194-204 p.
 122. Griñó Garcia-Pardo C, Lugo Quintás F, León M, Ruiz Moreno J. Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) Funcionamiento y utilidad en patología macular (I). *Gaceta Optica*. 2008. p. 12–4.
 123. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al. Optical coherence tomography. *Science*. 1991 Nov 22;254(5035):1178–81.
 124. Podoleanu AG. Optical coherence tomography. *Br J Radiol*. 2005 Nov;78(935):976–88.
 125. Izatt JA, Hee MR, Swanson EA, Lin CP, Huang D, Schuman JS, et al. Micrometer-scale resolution imaging of the anterior eye in vivo with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol*. 1994 Dec;112(12):1584–9.
 126. Duch Tuesta S, Buchara Castellano O. Tomografía de coherencia optica en glaucoma. Publicaciones Thea. 2010;43.
 127. Massin P, Vicaut E, Haouchine B, Erginay A, Paques M, Gaudric A. Reproducibility of retinal mapping using optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 2001 Aug;119(8):1135–42.
 128. Puliafito CA, Hee MR, Lin CP, Reichel E, Schuman JS, Duker JS, et al. Imaging of macular diseases with optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 1995 Feb;102(2):217–29.
 129. Wilkins JR, Puliafito CA, Hee MR, Duker JS, Reichel E, Coker JG, et al. Characterization of epiretinal membranes using optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 1996 Dec;103(12):2142–51.

130. García-Fernández M, Castro Navarro J, González Castaño C, García Alonso A, Fonollá Gil M. Cirugía de las membranas epirretinianas: resultados anatómicos y funcionales. *Arch Soc Esp Oftalmol*. Elsevier; 2013 Apr 1;88(4):139–44.
131. Hee MR, Puliafito CA, Wong C, Duker JS, Reichel E, Schuman JS, et al. Optical coherence tomography of macular holes. *Ophthalmology*. 1995 May;102(5):748–56.
132. Haouchine B, Massin P, Tadayoni R, Erginay A, Gaudric A. Diagnosis of macular pseudoholes and lamellar macular holes by optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2004 Nov;138(5):732–9.
133. Hee MR, Baumal CR, Puliafito CA, Duker JS, Reichel E, Wilkins JR, et al. Optical coherence tomography of age-related macular degeneration and choroidal neovascularization. *Ophthalmology*. 1996 Aug;103(8):1260–70.
134. Jindahra P, Hedges TR, Mendoza-Santiesteban CE, Plant GT. Optical coherence tomography of the retina: applications in neurology. *Curr Opin Neurol*. 2010 Feb;23(1):16–23.
135. Carmen K, Chan M. The use of optical coherence tomography in neuro-ophthalmology. *HKJ Ophthalmol*. 2012 Jun;15(1):12–9.
136. Noval S, Contreras I, Rebolleda G, Muñoz-Negrete FJ. Optical coherence tomography versus automated perimetry for follow-up of optic neuritis. *Acta Ophthalmol Scand*. 2006 Dec;84(6):790–4.
137. Rebolleda G, Muñoz-Negrete FJ. Optical coherence tomography, an inflection point in neuro-ophthalmology. *Archivos de la Sociedad Espanola de Oftalmologia*. 2007. p. 731–2.
138. Pérez-Cambrodí RJ, Gómez-Hurtado Cubillana A, Merino-Suárez ML, Piñero-Llorens DP, Laria-Ochaita C. Optic neuritis in pediatric population: a review in current tendencies of diagnosis and management. *J Optom*. Elsevier; 2014 Jan 1;7(3):125–30.
139. Karam EZ, Hedges TR. Optical coherence tomography of the retinal nerve fibre layer in mild papilloedema and pseudopapilloedema. *Br J Ophthalmol*. 2005 Mar 1;89(3):294–8.
140. Marziani E, Pomati S, Ramolfo P, Cigada M, Giani A, Mariani C, et al. Evaluation of retinal nerve fiber layer and ganglion cell layer thickness in

- Alzheimer's disease using spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013 Sep;54(9):5953–8.
141. García Martín E, Fuertes Lázaro I, Javier Fernández Tirado F, Emilio Pablo Júlvez L. Usefulness of the new Spectral-Domain Optical Coherence Tomography (SD-OCT) devices in the study of degenerative dementias. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2011 Nov;86(11):347–50.
 142. Iseri PK, Altınaş O, Tokay T, Yüksel N. Relationship between cognitive impairment and retinal morphological and visual functional abnormalities in Alzheimer disease. *J Neuroophthalmol.* 2006 Mar;26(1):18–24.
 143. Blanks JC, Torigoe Y, Hinton DR, Blanks RH. Retinal pathology in Alzheimer's disease. I. Ganglion cell loss in foveal/parafoveal retina. *Neurobiol Aging.* Jan;17(3):377–84.
 144. Kesler A, Vakhapova V, Korczyn AD, Naftaliev E, Neudorfer M. Retinal thickness in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Clin Neurol Neurosurg. Elsevier B.V.;* 2011 Sep;113(7):523–6.
 145. Kirbas S, Turkyilmaz K, Anlar O, Tufekci A, Durmus M. Retinal nerve fiber layer thickness in patients with Alzheimer disease. *J Neuroophthalmol.* 2013 Mar;33(1):58–61.
 146. Thal LJ, Kantarci K, Reiman EM, Klunk WE, Weiner MW, Zetterberg H, et al. The role of biomarkers in clinical trials for Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* Jan;20(1):6–15.
 147. Frost S, Martins R, Kanagasingam Y. Ocular biomarkers for early detection of Alzheimer's disease. *J Alzheimer's Dis.* 2010;(61 8):1–39.
 148. Sunderland T, Linker G, Mirza N, Putnam KT, Friedman DL, Kimmel LH, et al. Decreased beta-amyloid1-42 and increased tau levels in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer disease. *JAMA.* Jan;289(16):2094–103.
 149. Idiaquez J, Alvarez G, Villagra R, San Martin RA. Cholinergic supersensitivity of the iris in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1994 Dec;57(12):1544–5.
 150. Iijima A, Haida M, Ishikawa N, Ueno A, Minamitani H, Shinohara Y. Re-evaluation of tropicamide in the pupillary response test for Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2003 Oct;24(6):789–96.
 151. Goldstein LE, Muffat JA, Cherny RA, Moir RD, Ericsson MH, Huang X, et al. Cytosolic β -amyloid deposition and supranuclear cataracts in lenses

- from people with Alzheimer's disease. *Lancet*. 2003 Apr 12;361(9365):1258–65.
152. Yoneda S, Hara H, Hirata A, Fukushima M, Inomata Y, Tanihara H. Vitreous fluid levels of β -amyloid(1–42) and tau in patients with retinal diseases. *Jpn J Ophthalmol*. 2005 Mar;49(2):106–8.
 153. Berisha F, Fekete GT, Trempe CL, McMeel JW, Schepens CL. Retinal abnormalities in early Alzheimer's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007 May;48(5):2285–9.
 154. Chi Y, Wang Y, Yang L. [The investigation of retinal nerve fiber loss in Alzheimer's disease]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 2010 Feb;46(2):134–9.
 155. Parisi V, Restuccia R, Fattapposta F, Mina C, Bucci MG, Pierelli F. Morphological and functional retinal impairment in Alzheimer's disease patients. *Clin Neurophysiol*. 2001 Oct;112(10):1860–7.
 156. Garcia-Martin ES, Rojas B, Ramirez AI, de Hoz R, Salazar JJ, Yubero R, et al. Macular thickness as a potential biomarker of mild Alzheimer's disease. *Ophthalmology*. 2014 May;121(5):1149–51.e3.
 157. Cheung CY, Ong YT, Hilal S, Ikram MK, Low S, Ong YL, et al. Retinal ganglion cell analysis using high-definition optical coherence tomography in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2015;45(1):45–56.
 158. Mias C. Quejas subjetivas, memoria y depresei3n en la normalidad y el deterioro cognitivo leve. 2008;7–8.
 159. Ikram MK, Cheung CY, Wong TY, Chen CPLH. Retinal pathology as biomarker for cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012 Sep 1;83(9):917–22.
 160. Oktem EO, Derle E, Kibaroglu S, Oktem C, Akkoyun I, Can U. The relationship between the degree of cognitive impairment and retinal nerve fiber layer thickness. *Neurol Sci*. 2015 Jul;36(7):1141–6.
 161. Petersen RC, Aisen PS, Beckett LA, Donohue MC, Gamst AC, Harvey DJ, et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI): Clinical characterization. *Neurology*. 2009 Dec 30;74(3):201–9.
 162. Ascaso FJ, Cruz N, Modrego PJ, Lopez-Anton R, Santabárbara J, Pascual LF, et al. Retinal alterations in mild cognitive impairment and Alzheimer's

- disease: an optical coherence tomography study. *J Neurol*. 2014 Aug;261(8):1522–30.
163. Shen Y, Shi Z, Jia R, Zhu Y, Cheng Y, Feng W, et al. The attenuation of retinal nerve fiber layer thickness and cognitive deterioration. *Front Cell Neurosci*. 2013;7:142.
164. Chételat G, La Joie R, Villain N, Perrotin A, de La Sayette V, Eustache F, et al. Amyloid imaging in cognitively normal individuals, at-risk populations and preclinical Alzheimer's disease. *NeuroImage Clin*. The Authors; 2013;2:356–65.
165. Walter SD, Ishikawa H, Galetta KM, Sakai RE, Feller DJ, Henderson SB, et al. Ganglion cell loss in relation to visual disability in multiple sclerosis. *Ophthalmology*. 2012 Jun;119(6):1250–7.
166. Koh VT, Tham Y-C, Cheung CY, Wong W-L, Baskaran M, Saw S-M, et al. Determinants of ganglion cell-inner plexiform layer thickness measured by high-definition optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012 Aug 24;53(9):5853–9.
167. Mwanza J-C, Durbin MK, Budenz DL, Sayyad FE, Chang RT, Neelakantan A, et al. Glaucoma Diagnostic Accuracy of Ganglion Cell–Inner Plexiform Layer Thickness: Comparison with Nerve Fiber Layer and Optic Nerve Head. *Ophthalmology*. 2012 Jun;119(6):1151–8.
168. Verkhatsky A, Olabarria M, Noristani HN, Yeh C-Y, Rodriguez JJ. Astrocytes in Alzheimer's disease. *Neurotherapeutics*. 2010 Oct;7(4):399–412.
169. Bringmann A, Iandiev I, Pannicke T, Wurm A, Hollborn M, Wiedemann P, et al. Cellular signaling and factors involved in Müller cell gliosis: neuroprotective and detrimental effects. *Prog Retin Eye Res*. 2009 Nov;28(6):423–51.
170. Reichenbach A, Wurm A, Pannicke T, Iandiev I, Wiedemann P, Bringmann A. Müller cells as players in retinal degeneration and edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007 May;245(5):627–36.
171. Yoshida T, Ohno-Matsui K, Ichinose S, Sato T, Iwata N, Saido TC, et al. The potential role of amyloid beta in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *JClinInvest*. 2005;115:2793–800.
172. Ohno-Matsui K. Parallel findings in age-related macular degeneration and

Alzheimer's disease. *Progress in Retinal and Eye Research*. Elsevier Ltd; 2011. p. 217–38.