ARTÍCULO DE REVISIÓN

Revista Médica IATREIA Universidad de Antioquia

UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA Facultad de Medicina

PUBLICACIÓN ADELANTADA

Biomarcadores no convencionales en demencia a través del examen neurológico: una revisión de la literatura

Salomón Salazar-Londoño[1], Valeria Pérez-Foucrier[1], María José Tengonó-Guarín[1], Isabella Franky-Escobar[1], Ángela Iragorri[2]

[1]Estudiante de Medicina, Semillero de Neurociencias y Envejecimiento, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.
[2]Neuróloga y Psiquiatra, Centro de Memoria y Cognición Intellectus, Hospital Universitario San Ignacio y Profesora asistente, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

INFORMACIÓN ARTÍCULO

PALABRAS CLAVE
Atención Primaria de Salud;
Biomarcadores;
Demencia;
Diagnóstico Precoz;
Disfunción Cognitiva;
Examen Neurológico

Recibido: diciembre 12 de 2023

Aceptado: junio 26 de 2024

Disponible en línea: septiembre 02 de 2024

Correspondencia: Salomón Salazar-Londoño;
salazarl.salomon@javeriana.edu.co

RESUMEN

Introducción: los biomarcadores en sangre y líquido cefalorraquídeo han tomado fuerza para el diagnóstico de demencia, pero no siempre están disponibles.

Objetivos: describir los biomarcadores no convencionales durante el examen neurológico.

Métodos: revisión narrativa, realizando búsqueda sobre deterioro cognitivo en relación con biomarcadores no convencionales en las bases de datos PubMed, EMBASE y SciELO, incluyendo estudios originales y secundarios que describieran esta relación, además de las herramientas para su evaluación en la clínica.

Resultados: los síntomas neuropsiquiátricos son una de las primeras manifestaciones y un marcador de progresión que está presente en aproximadamente el 97% de los pacientes. Depresión, ansiedad y apatía son tres posibles, evaluables con

EDICIÓN PRELIMINAR

Cómo citar: Salazar-Londoño S, Pérez-Foucrier V, Tengonó-Guarín MJ, Franky-Escobar I, Iragorri A. Biomarcadores no convencionales en demencia a través del examen neurológico: una revisión de la literatura. Iatreia [Internet]. 2024. https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.294



base en experticia clínica, escalas o nuevas tecnologías. Otros marcadores son bradipsiquia y alteración en la función ejecutiva, la cual afecta en un 8-13% los parámetros de función motora. Con relación a los pares craneales, puede haber alteraciones en nervio óptico y retina, cambios en los movimientos oculares e hipoacusia. El examen motor es uno de los más prometedores con la doble tarea, velocidad de la marcha y fuerza de agarre. Se ha estimado que puede influenciar más de un 50% la ocurrencia de demencia. También pueden verse alteraciones sensitivas respecto a la percepción del dolor. Por último, la aparición de dos o más reflejos de liberación frontal es un marcador de deterioro cognitivo.

Conclusiones: se encontró evidencia que soporta el uso de biomarcadores no convencionales, los cuales pueden ser una alternativa para detectar tempranamente deterioro cognitivo.

Este manuscrito fue aprobado para publicación por parte de la Revista Iatreia teniendo en cuenta los conceptos dados por los pares evaluadores. **Esta es una edición preliminar, cuya versión final puede presentar cambios.**

EDICIÓN PRELIMINAR

REVIEW ARTICLE

Revista Médica IATREIA Universidad de Antioquia

UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA Facultad de Medicina

AHEAD OF PRINT PUBLICATION

Unconventional Biomarkers in Dementia Trough Neurological Examination: A Literature Review

Salomón Salazar-Londoño[1], Valeria Pérez-Foucrier[1], María José Tengonó-Guarín[1], Isabella Franky-Escobar[1], Ángela Iragorri[2]

[1]Medical Student, Neuroscience and Aging Research Group, Faculty of Medicine, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.
[2]Neurologist and Psychiatrist, Intellectus Memory and Cognition Center, Hospital Universitario San Ignacio and Assistant Professor, Faculty of Medicine, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

ARTICLE INFORMATION

KEYWORDS
Biomarkers;
Cognitive Dysfunction;
Dementia;
Early Diagnosis;
Neurologic Examination;
Primary Health Care

Received: December 12, 2023
Accepted: June 26, 2024

Available online: September 02, 2024

Correspondence: Salomón Salazar-Londoño;
salazarl.salomon@javeriana.edu.co

How to cite: Salazar-Londoño S, Pérez-Foucrier V, Tengonó-Guarín MJ, Franky-

ABSTRACT

Introduction: Blood and cerebrospinal fluid biomarkers have gained prominence in dementia diagnosis; however, they are not always available.

Objectives: To describe unconventional biomarkers identifiable during neurological examination.

Methods: A narrative review was conducted, searching for cognitive impairment in relation to unconventional biomarkers in PubMed, EMBASE, and SciELO databases. Original and secondary studies describing this relationship were included, along with tools for clinical evaluation.

Results: Neuropsychiatric symptoms are among the earliest manifestations and a marker of progression, present in approximately 97% of patients. Depression, anxiety, and apathy are three potential indicators, assessable through clinical expertise, scales, or new technologies. Other markers

EDICIÓN PRELIMINAR

Escobar I, Iragorri A. Unconventional Biomarkers in Dementia Trough Neurological Examination: A Literature Review. Iatreia [Internet]. 2024. https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.294



include bradyphrenia and executive function impairment, which affects motor function parameters in 8-13% of cases. Regarding cranial nerves, alterations in the optic nerve and retina, changes in eye movements, and hearing loss may occur. Motor examination is one of the most promising areas, focusing on dual-task performance, gait speed, and grip strength. It has been estimated that these factors may influence the occurrence of dementia by more than 50%. Sensory alterations in pain perception may also be observed. Lastly, the appearance of two or more frontal release reflexes is a marker of cognitive decline.

Conclusions: Evidence supporting the use of unconventional biomarkers was found, which may serve as an alternative for early detection of cognitive impairment.

EDICIÓN PRELIMINAR

INTRODUCCIÓN

El trastorno neurocognitivo mayor, o demencia, es un síndrome caracterizado por la alteración de uno o más dominios cognitivos, desencadenando una pérdida de funcionalidad en el paciente (1). Actualmente, alrededor de 50 millones de personas viven con demencia a escala mundial. Sin embargo, se espera que la prevalencia de demencia aumente a 152 millones de personas en 2050, siendo esta tendencia más marcada en los países en vía de desarrollo. Además, se estima que aproximadamente el 40% de los casos de demencia son prevenibles, aunque este valor aumenta a 56% para este último grupo de países (2). Las recomendaciones para el diagnóstico de demencia sugieren una evaluación cognitiva, examen estructural cerebral por medio de una neuroimagen, tamizaje para depresión y revisión de los niveles sanguíneos de hormona estimulante de la tiroides (TSH) y vitamina B_{12} (3). Sin embargo, recientemente se han empezado a utilizar biomarcadores orientados a definir biológicamente la enfermedad. Específicamente para enfermedad de Alzheimer, la evaluación de biomarcadores se hace bajo el modelo A/T/N, el cual incluye placas de beta-amiloide (A), proteína Tau (T) y neurodegeneración (N), siendo pruebas diagnósticas que permiten diferenciar entre un paciente con deterioro cognitivo y uno sin alteraciones (4).

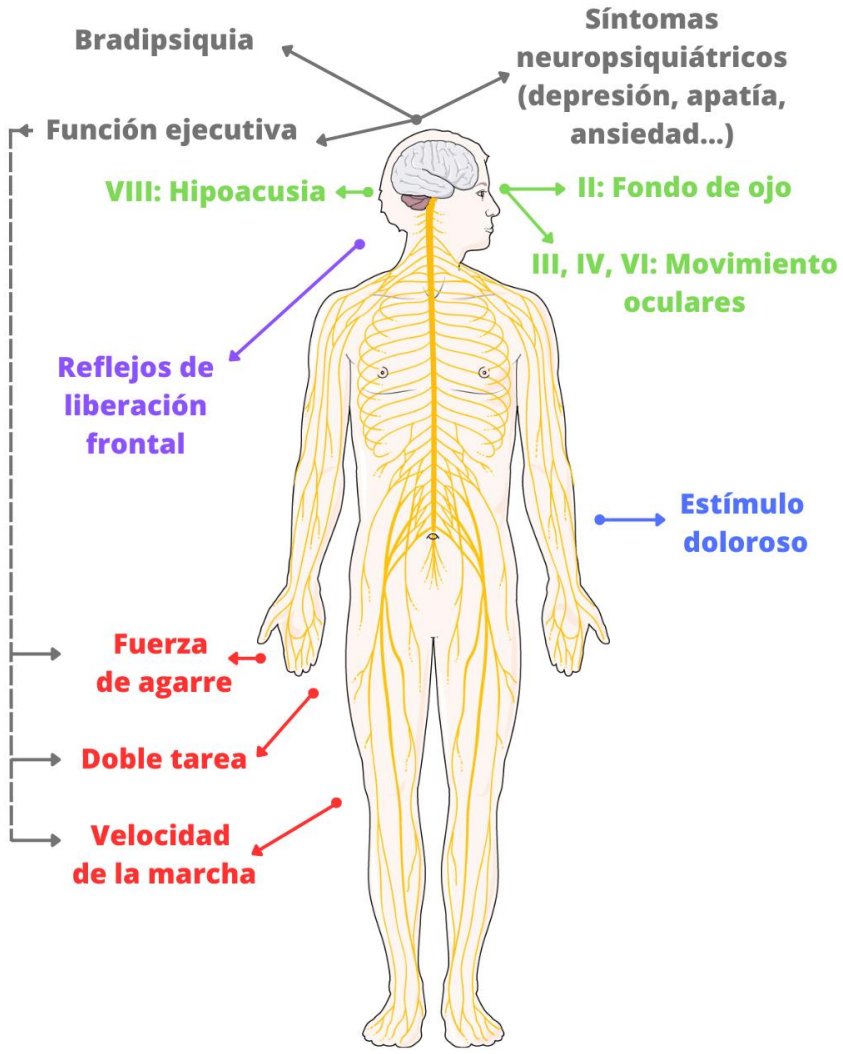
Para el origen de la muestra del biomarcador es posible utilizar líquido cefalorraquídeo (LCR) o sangre, prefiriendo esta última opción debido a su facilidad y mínima invasión. Asimismo, se pueden emplear técnicas de neuroimagen para la visualización y correlación estructural de los depósitos de A y T con sus niveles séricos y la clínica, siendo la más utilizada la tomografía por emisión de positrones (PET). Adicionalmente, actualmente se buscan nuevas técnicas como la medición de biomarcadores en saliva o la medición de miARN sérico debido a su rol en la epigenética y en la vía de eliminación de depósitos patológicos en enfermedad de Alzheimer (5).

EDICIÓN PRELIMINAR

En general, estas pruebas diagnósticas permiten detectar pacientes en fases preclínicas, abriendo la posibilidad de una futura intervención temprana que pueda modificar el curso de la enfermedad, estadificarla, establecer un pronóstico y evaluar la respuesta a posibles tratamientos. Sin embargo, la disponibilidad en los países en desarrollo como Colombia es bastante limitada (6).

Con base en los anterior, una de las herramientas que ha tomado más fuerza son los biomarcadores no convencionales en demencia. De forma general, los biomarcadores se pueden definir como aquellas variables medibles en el paciente que se han asociado, en este caso, con un cierto nivel de deterioro cognitivo, principalmente en estadios tempranos como el deterioro cognitivo leve (DCL), con el objetivo de realizar un diagnóstico temprano y preciso (7). Aquellos incluidos en esta revisión se consideran no convencionales debido a que aún no se han instaurado por completo en la rutina de la evaluación del paciente con demencia. No obstante, con el objetivo de darlos a conocer e incentivar su uso, en esta revisión narrativa han sido organizados en función del orden en el que se realiza el examen neurológico (Figura 1). Así pues, se espera que con este manuscrito los médicos de atención primaria puedan identificar los signos más sutiles de un deterioro cognitivo incidente, siendo una medida costo efectiva, fácil de realizar en el consultorio y útil.

EDICIÓN PRELIMINAR



Gris: Examen mental. Verde: Pares craneales. Rojo: Examen motor. Azul: Examen sensitivo. Morado: Examen de reflejos.

Figura 1. Biomarcadores no convencionales en demencia organizados por partes del examen neurológico

Fuente: Figura modificada con texto y anotaciones después de adaptar "Nervous system" de Servier Medical Art by Servier, licenciada bajo Creative Commons Attribuition 3.0 Unported license

METODOLOGÍA

Diseño del estudio y objetivo

Se realizó una revisión narrativa de la literatura cumpliendo la guía SANRA (8). El objetivo del estudio es describir los biomarcadores no convencionales en demencia descritos en la Figura 1, su asociación con deterioro cognitivo y la forma de evaluarlos.

Criterios de búsqueda y selección de artículos

Para la búsqueda se utilizaron términos de vocabulario controlado como MeSH, además de términos libres. Se buscó sobre deterioro cognitivo, usando *'Cognitive Decline', 'Cognitive dysfunction', 'Cognitive Impairement', 'Cognition disorders'* en relación con cada biomarcador no convencional presentado. Los motores de búsqueda utilizados fueron PubMed, EMBASE y SciELO. Se incluyeron estudios originales y secundarios en inglés o en español que describieran la relación de cada biomarcador con un nivel de deterioro cognitivo y las herramientas para su evaluación en la práctica clínica. La última búsqueda fue realizada el 14 de febrero del 2023.

Recolección de la información

Los datos relevantes para esta revisión fueron extraídos de los artículos considerados y organizados en una hoja de cálculo de Excel. Una síntesis narrativa de la información indicaba el principal hallazgo de cada artículo y la información relevante para incluir en el manuscrito.

EXAMEN MENTAL

Los síntomas neuropsiquiátricos se han identificado como uno de los principales predictores de trastornos neurocognitivos (TNC) en desarrollo. Se manifiestan como cambios en el humor,

EDICIÓN PRELIMINAR

comportamiento y pensamiento (9), siendo más prevalentes en pacientes con algún tipo de DCL que en sujetos sin cambios cognitivos anormales (10). En la evaluación neuropsiquiátrica se indaga sobre síntomas como ansiedad, agitación verbal y física, alucinaciones, cambios en el sueño, desinhibición, irritabilidad, euforia, depresión y apatía, siendo los dos últimos mencionados los más frecuentes (11).

Para su evaluación de forma objetiva se utilizan principalmente dos escalas: *Neuropsychiatric Inventory Questionnaire* (NPI-Q), que detecta cambios de más larga evolución (12); y *Mild Behavioral Impairment Checklist* (MBI-C), la cual fue desarrollada con el objetivo de detectar cambios que se manifiestan de forma más temprana y que, a diferencia del NPI-Q, incluye un apartado sobre cognición social (13). Estudios hechos en población colombiana evidencian que usar ambas escalas es lo ideal, y que los cambios neuropsiquiátricos se relacionan con un menor puntaje en escalas que evalúan cognición y funcionalidad (14).

La depresión tiene una relación establecida con los TNC (15). No obstante, actualmente la discusión está surgiendo alrededor de la naturaleza de la relación. Aunque la depresión sea uno de los 9 factores de riesgo prevenibles para demencia (2), esta sintomatología también se debe buscar en función del rol que juega como una de las primeras manifestaciones de un deterioro cognitivo, pudiendo aparecer, incluso, desde el DCL (16). De esta forma, es un elemento a considerar al evaluar un paciente con alteración cognitiva. Sin embargo, otro elemento a tener en cuenta son los sesgos en los estudios que evalúan depresión en pacientes con algún tipo de deterioro cognitivo. Múltiples artículos indistintamente mencionan depresión como exposición, sin especificar si están hablando de un trastorno depresivo mayor, un episodio depresivo, o cambios en el ánimo asociados a tristeza.

EDICIÓN PRELIMINAR

La apatía se ha descrito como una reducción cuantitativa de las actividades dirigidas hacia una meta en comparación con el nivel funcional previo de ese mismo individuo (17). Este síntoma se define como 'falta de motivación' y se manifiesta como dificultad para el inicio y mantenimiento de actividades que solían ser recompensantes para la persona, disminución del interés, indiferencia afectiva, entre otros (17-18). En previos estudios se ha descrito la apatía como un síntoma comportamental asociado al riesgo de desarrollar demencia en pacientes con DCL, asimismo relacionado a declive funcional y elevación de marcadores inflamatorios en sangre (IL6, IL10 y leptina) (18-19).

Existen múltiples escalas validadas para evaluar la apatía, siendo las más utilizadas la *Dementia Apathy Interview Rating* (DAIR) y la versión corta de la *Apathy Evaluation Scale* (AES) para pacientes con enfermedad de Alzheimer, y la *Lille Apathy Rating Scale* (LARS) para población con enfermedad de Parkinson (20). Los principales inconvenientes de las escalas son la subjetividad y baja sensibilidad al inicio del desarrollo del TNC, por lo que el interrogatorio dirigido durante la entrevista sigue siendo un elemento esencial para identificar el signo. Un artículo de 2019 propone la utilización del Análisis Automático del Discurso (AAD) como herramienta de detección y caracterización de la apatía, siendo este un método objetivo para evaluar este síntoma en población adulta mayor con alteraciones cognitivas. Este nuevo método se basa en la evaluación objetiva de la prosodia (estrés y ritmo del discurso) y características (formato, fuente, temporalidad) del lenguaje de los pacientes durante 2 relatos libres utilizando AAD. Se logró demostrar una relación entre características paralingüísticas del discurso, la apatía y su severidad (18).

Por otro lado, los síntomas ansiosos en la enfermedad de Alzheimer están presentes hasta en el 31% de los pacientes que ya contaban con DCL (21). Tanto el antecedente de trastornos

EDICIÓN PRELIMINAR

ansiosos, como su presencia en estadio tempranos de la enfermedad, constituye un factor de riesgo y de mal pronóstico en el desarrollo de demencias (15,22). La ansiedad en la enfermedad de Alzheimer ocurre tanto por el deterioro cognitivo como por factores psicosociales como cambios mayores en el estilo de vida, en los roles y las responsabilidades, adaptación social deficiente y progresión rápida de la enfermedad. Algunas posibles causas son la atrofia en la precuña y el lóbulo parietal inferior, además del aumento en la perfusión de la corteza cingulada anterior. También, puede corresponder a una respuesta emocional reactiva a la percepción del deterioro (15).

La función ejecutiva acoge principalmente la inhibición, la memoria de trabajo, la atención y la flexibilidad cognitiva. De ellas se deriva la planeación, el razonamiento y la resolución de problemas para configurar la inteligencia fluida (23). Se ha evidenciado que los cambios en estas funciones se relacionan con el deterioro cognitivo. Además, debido a que es de lo más nuevo filogenéticamente en el cerebro, los cambios suceden de forma temprana y muy marcada, configurando una alteración cognitiva que puede estar o no acompañada de un componente amnésico (24). Es por esto que se han desarrollado escalas específicas, como *INECO Frontal Screening* (IFS), para medir las funciones ejecutivas en los pacientes con demencia (25).

Por otra parte, estudios recientes sugieren que la relación entre la función ejecutiva y el deterioro cognitivo parece estar mediada por elementos como la movilidad funcional, la fuerza de agarre y la marcha. De esta forma, la función ejecutiva influye en un 8 - 13% sobre los cambios en los parámetros motores y, a su vez, estos últimos afectan entre un 53 - 71% la ocurrencia de demencia (26).

En muchos pacientes podemos encontrar bradipsiquia, observable como una lentificación del pensamiento que generalmente se asocia, además, a una lentificación psicomotora. Este hallazgo es más frecuente en pacientes con enfermedad de Parkinson, pero puede observarse en

EDICIÓN PRELIMINAR

otras enfermedades neurodegenerativas (27-28). Aunque no hay una forma de evaluación objetiva y sistemática, la bradipsiquia puede hacerse evidente durante el examen mental, ya que hay un aumento en el periodo de latencia o una dificultad para asociar ideas.

PARES CRANEALES

II – Evaluación de retina y nervio óptico

Las manifestaciones oculares pueden ser más tempranas que los cambios en la corteza. Pueden incluir: disminución de la agudeza visual, reacción pupilar anormal, alteraciones en los campos visuales, disminución en la sensibilidad al contraste, pérdida de células ganglionares y de la capa retiniana, atrofia peripapilar, aumento de la tasa copa-disco, tortuosidad de los vasos retinianos y depósitos de B-amiloide en la retina (29). En cuanto a la morfología y estructura de la retina, estudios recientes han demostrado que la textura y grosor de la misma presenta cambios, sobre todo en las regiones maculares superiores y nasales superiores (30).

Hoy en día existen diversos métodos para evaluar la retina, que incluyen la fundoscopia, el estudio Doppler, la tomografía de coherencia óptica (OCT), oximetría retinal, electrorretinografía y tomografía por emisión de positrones (PET) (29).

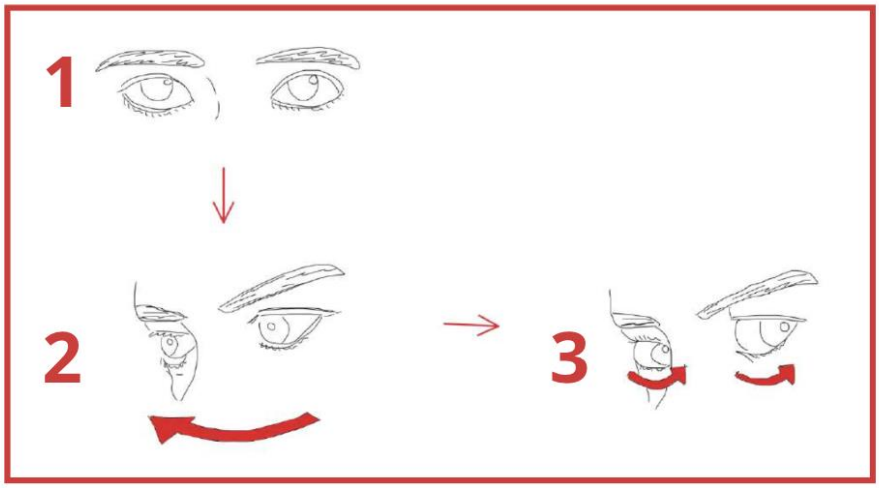
III, IV y VI - Movimientos oculares

Desde hace más de 30 años se ha demostrado la presencia de movimientos oculares (MO) anormales en pacientes con TNC (31). Sin embargo, los MO suelen ser fenómenos difíciles de evaluar en el examen físico, especialmente hablando de velocidad o cambios sutiles en ellos.

Desde 1989 se han identificado cambios oculomotores en pacientes con enfermedad de Parkinson. Se identifican específicamente el enlentecimiento del nistagmos optocinético

EDICIÓN PRELIMINAR

fisiológico, la supresión del reflejo óculo-vestibular (VOR) por visión o imaginación y la alteración en las sacadas (31). Se ha descrito el Test de Impulso Cefálico o Test Halmagyi-Curthoys como una forma de evaluar la supresión del VOR en el examen físico neurológico y dotarnos así de un elemento indicando un posible TNC (Figura 2). Asimismo, de manera cualitativa es posible evaluar la amplitud y velocidad de las sacadas del nistagmos fisiológico. Sin embargo, a pesar de la validez de otros hallazgos, la evaluación en el examen físico no es factible dada la precisión y rapidez de los movimientos (32).



1: Mirada hacia el frente. 2: Giro cefálico a la derecha. No hay movimiento ocular compensatorio a movimiento cefálico. Los ojos se mueven con la cabeza, desviando la mirada del blanco. 3: Posteriormente, ocurre una sacada compensatoria correctiva para de nuevo fijar el blanco. Este movimiento es visible para el examinador e indica positividad del test.

Figura 2. Prueba de impulso cefálico horizontal a ojo desnudo (positivo)

Fuente: elaboración propia

Otra aproximación a los MO se enfoca en pacientes con enfermedad de Parkinson, en quienes es frecuente la queja de ‘excesiva somnolencia diurna’. Un estudio de casos y controles busca remplazar este síntoma por un biomarcador objetivo como lo es la densidad de movimientos oculares rápidos en el sueño REM (DMR). Por medio de polisomnogramas se ha concluido exitosamente que la DMR en pacientes con enfermedad de Parkinson disminuye. Esta disminución se relaciona con los síntomas descritos y los resultados de las escalas subjetivas de calidad del

sueño aplicadas los pacientes (33). También, este hallazgo abre la puerta a la utilización de la DMR como herramienta de detección temprana de las enfermedades neurodegenerativas.

La lectura también se perfila como instrumento de detección temprana en el déficit cognitivo. En un estudio de G. Fernandez *et al.* (34) se propone la evaluación de movimientos oculares en la lectura silenciosa, puntualmente la duración de fijación en palabras al leer oraciones conocidas versus oraciones desconocidas. Partiendo de la base de que la duración de fijación por palabra debería disminuir al leer una oración conocida en individuos sanos, podemos evaluar este cambio en la duración para detectar posibles casos de enfermedad de Alzheimer. Los autores concluyen que esta reducción en la duración no se encuentra en pacientes con enfermedad de Alzheimer, dejando vía a que se pueda utilizar esta técnica no invasiva como tamización.

VIII - Hipoacusia

La hipoacusia es uno de los 9 factores de riesgo prevenibles para demencia, según el reporte del 2020 hecho por *the Lancet Comission* (2). Se cree que si este factor de riesgo es eliminado, la prevalencia de demencia podría disminuir un 8%. Particularmente para la presbiacusia, aunque el mecanismo fisiopatológico no es muy claro, se sabe que el aislamiento social y el aumento en las dificultades para comunicarse generan un cambio en la forma en que el cerebro cognitivamente responde a los estímulos presentados (35). También, el esfuerzo adicional que deben realizar estos pacientes para interactuar con el entorno conlleva a un aumento en los niveles de soledad y depresión, además de disminuir su bienestar (36).

Se han realizado múltiples estudios para evaluar la relación entre presbiacusia y demencia. Una revisión sistemática con metaanálisis evidenció la relación para estudios trasversales (OR=2; IC95%=1,39 - 2,89) y de cohortes (OR=1,28; IC95%=1,02 - 1,59) (37). Sin embargo, la

EDICIÓN PRELIMINAR

importancia de este factor de riesgo, entre otras cosas, radica en el efecto que tienen las ayudas auditivas y los implantes cocleares. Con base en lo anterior, una revisión sistemática y metaanálisis cuantificó esta relación con resultados a corto y largo plazo: para los primeros se evidenció una mejoría de un 3% en los puntajes obtenidos en pruebas cognitivas, y para los segundos se calculó una disminución de 19% en los *hazard ratio* para deterioro cognitivo incidente como demencia (38).

EXAMEN MOTOR

Doble tarea

El *dual task,* o doble tarea, se refiere al acto de realizar dos tareas de manera simultánea. En diversos estudios se ha evidenciado su relación con deterioro cognitivo y alteración en la funcionalidad, la cual define diversos grados de dependencia en las actividades de la vida diaria (39-40). En el artículo de Guan *et al.* (41) se afirma que el trastorno comportamental leve y la dificultad en la marcha de doble tarea son marcadores no cognitivos de demencia que desencadenan síntomas motores y conductuales. En este estudio se evaluó el *dual task* mediante velocidad de caminata y la realización simultánea de 3 tareas cognitivas: nombrar animales, contar hacia atrás y restar en series de 7. Así pues, se evidenció la asociación entre velocidad de marcha más lenta durante el *dual task* con un mayor grado de deterioro conductual. Bajo esta premisa se ha identificado también la efectividad de las terapias de entrenamiento cognitivo motoras de *dual task* a manera de rehabilitación, mediante el aumento de recursos atencionales y una mejoría en la ejecución de la doble tarea (41-42).

A la hora de examinar al paciente se identifican 3 variables: ejecución de cada tarea por separado, ejecución de la tarea dual y la interferencia generada cuando el paciente desfocaliza su

EDICIÓN PRELIMINAR

atención y la reparte entre dos tareas. Para la evaluación de las anteriores hay múltiples herramientas como posturografía, *Stroop Color Word Test*, *Stroop* auditivo, *Auditory Phone Sequencing Test* y demás pruebas similares (43). Sin embargo, estas pruebas suelen requerir el conjunto de múltiples procesos atencionales para la gran mayoría de la población, generando una mayor dificultad de realizarlos en los pacientes y corriendo el riesgo de sobreestimar el diagnóstico. Por lo tanto, lo ideal será recurrir a utilizar actividades cognitivas con una menor complejidad, como las mencionadas inicialmente (40).

Velocidad de la marcha

La velocidad de la marcha es de suma importancia en la evaluación del paciente con demencia, pero también dentro de la valoración general del adulto mayor debido a su relación con la funcionalidad y el desempeño físico. A su vez, es un parámetro fácilmente evaluable que no requiere de mayor entrenamiento, ni de ningún equipo, facilitando su evaluación incluso en contextos remotos como lo podría ser la ruralidad. La correlación de la velocidad de marcha reducida con el deterioro en la cognición se puede explicar por el control cognitivo y retroalimentación sensorial ejercido sobre la función física (44-45). Además, la cognición y el caminar se encuentran en la corteza prefrontal, concluyendo que la neurodegeneración de esta zona impacta negativamente sobre las dos cosas. Otra de las hipótesis propuestas es que el aumento de los marcadores inflamatorios resulta en una inflamación sistémica que eventualmente causa un deterioro en la movilidad del paciente. Se ha encontrado que los pacientes con demencia tienden a tener velocidades de marcha menores y que esto incluso tiene impacto en el riesgo de desarrollar demencias a futuro de manera que a menor velocidad de marcha más riesgo y viceversa (44).

EDICIÓN PRELIMINAR

Los indicadores de la demencia pueden ser el declive cognitivo, el declive motor o la alteración de ambos y llama la atención que el declive motor per sé tiene mayor riesgo de desarrollar demencia que cualquiera de los otros dos. Es por esto que una velocidad de marcha reducida no solo es un factor de mal pronóstico en adultos mayores, sino también un indicador y factor de riesgo para demencia, sobre todo en aquellos pacientes que presentan un deterioro significativo en poco tiempo, es decir, alrededor de 2 años (46).

Fuerza de agarre

Existe evidencia relacionando la fuerza de agarre de un individuo con el deterioro cognitiva, la velocidad de marcha, el desarrollo de enfermedad de Alzheimer y la progresión de la degeneración neurocognitiva, por lo cual la medición de esta variable es relevante en el examen físico (47–49). Aunque la fuerza de agarre con método tradicional hace parte del examen neurológico, hace falta una herramienta objetiva, más confiable y que permita hacer el seguimiento de la fuerza. La utilización de dinamómetros es una buena solución al problema de cuantificación y monitoreo, siendo así posible utilizar la fuerza de agarre como detección temprana y para la evaluación de la progresión y el pronóstico cognitivo de un individuo al hacer seguimiento de las cifras obtenidas. En nuestro contexto clínico, la utilización de los dinamómetros se ve limitada por su baja disponibilidad en la consulta diaria. También, en cuanto a aspectos prácticos, destacan el peso y dificultad de transporte del dispositivo, razón por la cual la evaluación convencional de la fuerza de agarre sigue siendo nuestra mejor opción.

EXAMEN SENSITIVO

Estímulo doloroso

EDICIÓN PRELIMINAR

En cuanto al estímulo doloroso pueden presentarse dos escenarios opuestos. El primero sería la hiperalgesia y el dolor crónico. El segundo sería la disminución en la percepción del dolor o incapacidad de la comprensión de este (50-51). Específicamente para enfermedad de Alzheimer, lo más usual es ver hiperalgesia por lesiones localizadas en la corteza cingulada anterior (52), pero de forma general en las demencias se ven afectadas zonas involucradas con aspectos cognitivos y emocionales del dolor como la corteza orbitofrontal. En demencia frontotemporal es frecuente observar una disminución en la expresividad del dolor o la incapacidad de reconocer el estímulo doloroso (analgoagnosia). Sin embargo, en las demencias vasculares sucede un fenómeno de deaferentación que genera un aumento del componente emocional asociado al dolor (53). El dolor crónico también se ha asociado con la aparición de TNC, probablemente en relación con la atrofia en redes neuronales que involucran la corteza frontal y el hipocampo (54–56).

En cuanto a la evaluación del estímulo doloroso, se recurre principalmente a la escala *Paint Assessment in Advanced Dementia* (PAINAD), la cual evalúa los siguientes elementos: respiración, vocalización, expresión facial, lenguaje corporal y capacidad de alivio. Ha demostrado ser eficaz para la evaluación del dolor en personas con trastornos de comunicación, y en nuestro caso, demencia (57).

EXAMEN DE REFLEJOS

Reflejos de liberación frontal

Por definición, los reflejos de liberación frontal son un signo neurológico bastante prevalente en estadios demenciales avanzados (58). No obstante, en esta revisión se plantean con el objetivo de discutir su importancia en estadios tempranos de la enfermedad, cuando las funciones frontales no se han deteriorado completamente. Debido a que un porcentaje de la población puede tener algún

EDICIÓN PRELIMINAR

reflejo de liberación frontal sin tener una alteración cognitiva, o puede estar presente en otras enfermedades, la evaluación de este síntoma no es la más específica. Con base en lo anterior, los estudios que evalúan la relación entre los reflejos de liberación frontal suelen incluir más de 2 reflejos como punto de corte para establecer la relación, aunque en estudios más antiguos se evaluó usando 1 o más reflejos de liberación frontal (58-59). Un estudio realizado en 2015, que tenía como punto de corte 2 o más reflejos de liberación frontal, evaluó esta relación. Se cuantificó usando OR: las chances de un sujeto sin deterioro cognitivo de progresar a DCL (OR=2,51; IC95%=1,79 - 3,51) y las chances de sujetos con DCL de progresar a demencia (OR=2,11; IC95%=1,24 - 3,56) (59).

CONCLUSIÓN

De acuerdo con la bibliografía revisada, se evidenció que un examen neurológico exhaustivo puede darnos cuenta de una serie de biomarcadores no convencionales que se han asociado a la aparición de TNC. Si bien en la actualidad hay un ímpetu por desarrollar biomarcadores en sangre y LCR que permitan hacer diagnósticos más tempranos, desafortunadamente en muchos países y regiones no existe la posibilidad de acceder a este tipo de paraclínicos, por lo que sigue siendo importante aprovechar las herramientas de bajo costo que ofrece una atención a nivel primario (Tabla 1). A pesar de ser biomarcadores no convencionales y de precisar mayor corroboración, todos estos hallazgos muestran gran promesa a la hora de identificar un TNC temprano, al igual que una mejor optimización de recursos y tiempo a la hora de hacer un diagnóstico oportuno de TNC.

EDICIÓN PRELIMINAR

Tabla 1. Biomarcadores no convencionales en demencia y opciones de métodos para su medición

Biomarcador	Medición
Depresión	Evaluación clínica. Apoyo de escalas MBI-C*, NPI-Q†, Yessavage y PHQ9‡.
Apatía	Evaluación clínica. Apoyo de escalas MBI-C, NPI-Q, DAIR§, AES‖, LARS¶. Importante evaluar prosodia. Se perfilan nuevas herramientas con AAD**.
Ansiedad	Evaluación clínica. Apoyo de escalas MBI-C, NPI-Q, GAD-7††.
Función ejecutiva	Evaluada por medio del examen motor.
Bradipsiquia	No existe herramienta objetiva o sistematizada. Fijarse en aumento del periodo de latencia entre la pregunta y su respuesta, al igual que la dificultad para asociar ideas.
Par II: Fondo de ojo	Oftalmoscopio y cámaras.
Pares III, IV y VI: Movimientos oculares	Evaluación clínica y eye tracker. Movimiento de sacada y antisacada. Test de impulso cefálico.
Par VIII: Hipoacusia	Evaluación clínica. Webber y Rinné.
Doble tarea	Ejecución de cada tarea por separado, ejecución de la tarea dual y la interferencia generada cuando el paciente desfocaliza su atención. Actividades: nombrar animales, contar hacia atrás y restar en series de 7 mientras camina.
Velocidad de la marcha	Medir el tiempo en el que se camina una distancia, con un punto de corte propuesto de 0,7 m/s.
Fuerza de agarre	Evaluación subjetiva u objetiva por medio de dinamómetro.
Estimulo doloroso	Escala PAINAD‡‡.
Reflejos de liberación frontal	Evaluación clínica.

*Mild Behavioral Impairment Checklist (MBI-C); †Neuropsychiatric Inventory Questionnaire (NPI-Q); ‡Patient-Health-Questionnaire 9 (PHQ9); §*Dementia Apathy Interview Rating* (DAIR); ‖*Apathy Evaluation Scale* (AES); ¶*Lille*

EDICIÓN PRELIMINAR

Apathy Rating Scale (LARS); **Análisis Automático del Discurso (AAD); ††General-Anxiety-Disorder 7 (GAD7); ‡‡Paint Assessment in Advanced Dementia (PAINAD).
Fuente: elaboración propia

AYUDAS O FUENTES DE FINANCIACIÓN

Este trabajo no recibió financiación.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no tienen ningún conflicto de interés para declarar.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORES

SSL y AI concibieron la idea original. SSL, VPF, MJTG e IFE realizaron la búsqueda de los artículos. SSL, VPF, MJTG, IFE y AI escribieron el manuscrito. Todos los autores revisaron la versión final y la aprobaron.

REFERENCIAS

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders [Internet]. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2022. Available from: https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm

2. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. Lancet [Internet]. 2020;396(10248):413–46. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30367-6

3. Gauthier S, Rosa-Neto P, Morais J, Webster C. World Alzheimer Report 2021: Journey through the diagnosis of dementia [Internet]. London, England; 2021. Available from: https://www.alzint.org/u/World-Alzheimer-Report-2021.pdf

EDICIÓN PRELIMINAR

4. Pascoal TA, Leuzy A, Therriault J, Chamoun M, Lussier F, Tissot C, et al. Discriminative accuracy of the A/T/N scheme to identify cognitive impairment due to Alzheimer's disease. Alzheimers Dement (Amst) [Internet]. 2023;15(1):e12390. https://doi.org/10.1002/dad2.12390

5. Janeiro MH, Ardanaz CG, Sola-Sevilla N, Dong J, Cortés-Erice M, Solas M, et al. Biomarcadores en la enfermedad de Alzheimer. Adv Lab Med [Internet]. 2021 Mar;2(1):39–50. https://doi.org/10.1515/almed-2020-0090

6. Parra MA, Orellana P, Leon T, Victoria CG, Henriquez F, Gomez R, et al. Biomarkers for dementia in Latin American countries: Gaps and opportunities. Alzheimer's Dement [Internet]. 2023 Feb 1;19(2):721–35. https://doi.org/10.1002/alz.12757

7. Hansson O. Biomarkers for neurodegenerative diseases. Nat Med [Internet]. 2021;27(6):954–63. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01382-x

8. Baethge C, Goldbeck-Wood S, Mertens S. SANRA—a scale for the quality assessment of narrative review articles. Res Integr Peer Rev [Internet]. 2019;4(1):5. https://doi.org/10.1186/s41073-019-0064-8

9. García-Martín V, de Hoyos-Alonso MC, Ariza-Cardiel G, Delgado-Puebla R, García-Domingo P, Hernández-Melo E, et al. Neuropsychiatric symptoms and subsyndromes in patients with different stages of dementia in primary care follow-up (NeDEM project): a cross-sectional study. BMC Geriatr [Internet]. 2022;22(1):71. https://doi.org/10.1186/s12877-022-02762-9

10. Geda YE, Roberts RO, Knopman DS, Petersen RC, Christianson TJH, Pankratz VS, et al. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment and normal cognitive aging: population-based study. Arch Gen Psychiatry [Internet]. 2008;65(10):1193–8. https://doi.org/10.1001/archpsyc.65.10.1193

11. Lyketsos CG, Carrillo MC, Ryan JM, Khachaturian AS, Trzepacz P, Amatniek J, et al. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. Alzheimers Dement [Internet]. 2011 Sep;7(5):532–9. https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.05.2410

12. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. Neurology [Internet]. 1994;44(12):2308–14. https://doi.org/10.1212/wnl.44.12.2308

EDICIÓN PRELIMINAR

13. Ismail Z, Agüera-Ortiz L, Brodaty H, Cieslak A, Cummings J, Fischer CE, et al. The Mild Behavioral Impairment Checklist (MBI-C): A Rating Scale for Neuropsychiatric Symptoms in Pre-Dementia Populations. J Alzheimers Dis [Internet]. 2017;56(3):929–38. https://doi.org/10.3233/JAD-160979

14. Botero-Rodríguez F, Córdoba-Sastoque AM, Santacruz-Escudero JM, Santamaría-García H. Neuropsychiatric Symptoms in Patients with Neurocognitive Disorder and Their Performance Between Mild and Major Stages. J Alzheimers Dis [Internet]. 2022;85(4):1735–44. https://doi.org/10.3233/JAD-215283

15. Botto R, Callai N, Cermelli A, Causarano L, Rainero I. Anxiety and depression in Alzheimer's disease: a systematic review of pathogenetic mechanisms and relation to cognitive decline. Neurol Sci [Internet]. 2022;43(7):4107–24. https://doi.org/10.1007/s10072-022-06068-x

16. Chen Y, Dang M, Zhang Z. Brain mechanisms underlying neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: a systematic review of symptom-general and –specific lesion patterns. Mol Neurodegener [Internet]. 2021;16(1):38. https://doi.org/10.1186/s13024-021-00456-1

17. Steffens DC, Fahed M, Manning KJ, Wang L. The neurobiology of apathy in depression and neurocognitive impairment in older adults: a review of epidemiological, clinical, neuropsychological and biological research. Transl Psychiatry [Internet]. 2022;12(1):525. https://doi.org/10.1038/s41398-022-02292-3

18. König A, Linz N, Zeghari R, Klinge X, Tröger J, Alexandersson J, et al. Detecting Apathy in Older Adults with Cognitive Disorders Using Automatic Speech Analysis. J Alzheimers Dis [Internet]. 2019;69(4):1183–93. https://doi.org/10.3233/JAD-181033

19. Teixeira AL, Salem H, Martins LB, Gonzales MM, Seshadri S, Suchting R. Factors Associated with Apathy in Alzheimer's Disease: A Cross-Sectional Analysis of the Texas Alzheimer's Research and Care Consortium (TARCC) Study. J Alzheimers Dis [Internet]. 2022;86(1):403–11. https://doi.org/10.3233/JAD-215314

20. Radakovic R, Harley C, Abrahams S, Starr JM. A systematic review of the validity and reliability of apathy scales in neurodegenerative conditions. Int psychogeriatrics [Internet]. 2015 Jun;27(6):903–23. https://doi.org/10.1017/S1041610214002221

EDICIÓN PRELIMINAR

21. Burton C, Campbell P, Jordan K, Strauss V, Mallen C. The association of anxiety and depression with future dementia diagnosis: a case-control study in primary care. Fam Pract [Internet]. 2013 Feb 1;30(1):25–30. https://doi.org/10.1093/fampra/cms044

22. Regan B, Varanelli L. Adjustment, depression, and anxiety in mild cognitive impairment and early dementia: a systematic review of psychological intervention studies. Int psychogeriatrics [Internet]. 2013 Dec;25(12):1963–84. https://doi.org/10.1017/S104161021300152X

23. Diamond A. Executive functions. Annu Rev Psychol [Internet]. 2013;64:135–68. https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143750

24. Corbo I, Casagrande M. Higher-Level Executive Functions in Healthy Elderly and Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review. J Clin Med [Internet]. 2022 Feb;11(5):1204. https://doi.org/10.3390/jcm11051204

25. Torralva T, Roca M, Gleichgerrcht E, López P, Manes F. INECO Frontal Screening (IFS): a brief, sensitive, and specific tool to assess executive functions in dementia. J Int Neuropsychol Soc [Internet]. 2009;15(5):777–86. https://doi.org/10.1017/S1355617709990415

26. Fastame MC, Mulas I, Putzu V, Asoni G, Viale D, Mameli I, et al. Executive and Motor Functions in Older Individuals with Cognitive Impairment. Behav Sci (Basel) [Internet]. 2022;12(7):214. https://doi.org/10.3390/bs12070214

27. Kringelbach ML, McIntosh AR, Ritter P, Jirsa VK, Deco G. The Rediscovery of Slowness: Exploring the Timing of Cognition. Trends Cogn Sci [Internet]. 2015 Oct;19(10):616–28. https://doi.org/10.1016/j.tics.2015.07.011

28. Revonsuo A, Portin R, Koivikko L, Rinne JO, Rinne UK. Slowing of Information Processing in Parkinson′s Disease. Brain Cogn [Internet]. 1993;21(1):87–110. https://doi.org/10.1006/brcg.1993.1007

29. Mahajan D, Votruba M. Can the retina be used to diagnose and plot the progression of Alzheimer's disease? Acta Ophthalmol [Internet]. 2017 Dec 1;95(8):768–77. https://doi.org/10.1111/aos.13472

EDICIÓN PRELIMINAR

30. Nunes A, Silva G, Duque C, Januário C, Santana I, Ambrósio AF, et al. Retinal texture biomarkers may help to discriminate between Alzheimer's, Parkinson's, and healthy controls. PLoS One [Internet]. 2019;14(6):e0218826. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218826

31. Rascol O, Clanet M, Montastruc JL, Simonetta M, Soulier-Esteve MJ, Doyon B, et al. Abnormal ocular movements in Parkinson's disease. Evidence for involvement of dopaminergic systems. Brain [Internet]. 1989 Oct;112 (5):1193–214. https://doi.org/10.1093/brain/112.5.1193

32. Breinbauer HAK, Anabalón JLB. Prueba de impulso cefálico. Rev otorrinolaringol cir cabeza cuello (En línea) [Internet]. 2011;71(2):123–30. http://dx.doi.org/10.4067/S0718-48162011000200004

33. Schroeder LA, Rufra O, Sauvageot N, Fays F, Pieri V, Diederich NJ. Reduced Rapid Eye Movement Density in Parkinson Disease: A Polysomnography-Based Case-Control Study. Sleep [Internet]. 2016 Dec 1;39(12):2133–9. https://doi.org/10.5665/sleep.6312

34. Fernandez G, Orozco D, Mandolesi PS, Agamennoni OE. Evaluación de patologías neurocognitivas mediante los movimientos oculares. IV Congreso Internacional Científico y Tecnológico-CONCYT 2017; 2017; Buenos Aires: Comisión de Investigaciones Científicas; 2017. Disponible en: https://digital.cic.gba.gob.ar/items/78d2444c-ffbf-4a84-a099-755ac3200eb2

35. Slade K, Plack CJ, Nuttall HE. The Effects of Age-Related Hearing Loss on the Brain and Cognitive Function. Trends Neurosci [Internet]. 2020;43(10):810–21. https://doi.org/10.1016/j.tins.2020.07.005

36. Rutherford BR, Brewster K, Golub JS, Kim AH, Roose SP. Sensation and Psychiatry: Linking Age-Related Hearing Loss to Late-Life Depression and Cognitive Decline. Am J Psychiatry [Internet]. 2018;175(3):215–24. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17040423

37. Loughrey DG, Kelly ME, Kelley GA, Brennan S, Lawlor BA. Association of Age-Related Hearing Loss With Cognitive Function, Cognitive Impairment, and Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Otolaryngol Neck Surg [Internet]. 2018;144(2):115–26. https://doi.org/10.1001/jamaoto.2017.2513

EDICIÓN PRELIMINAR

38. Yeo BSY, Song HJJMD, Toh EMS, Ng LS, Ho CSH, Ho R, et al. Association of Hearing Aids and Cochlear Implants With Cognitive Decline and Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Neurol [Internet]. 2022; 80(2):134-141. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2022.4427

39. Makizako H, Doi T, Shimada H, Yoshida D, Takayama Y, Suzuki T. Relationship between dual-task performance and neurocognitive measures in older adults with mild cognitive impairment. Geriatr Gerontol Int [Internet]. 2013 Apr 1;13(2):314–21. https://doi.org/10.1111/j.1447-0594.2012.00898.x

40. de Oliveira-Silva F, Ferreira JV, Plácido J, Deslandes AC. Spatial navigation and dual-task performance in patients with Dementia that present partial dependence in instrumental activity of daily living. IBRO Reports [Internet]. 2020;9:52–7. https://doi.org/10.1016/j.ibror.2020.06.006

41. Guan DX, Chen H-Y, Camicioli R, Montero-Odasso M, Smith EE, Ismail Z. Dual-task gait and mild behavioral impairment: The interface between non-cognitive dementia markers. Exp Gerontol [Internet]. 2022;162:111743. https://doi.org/10.1016/j.exger.2022.111743

42. Gallou-Guyot M, Mandigout S, Combourieu-Donnezan L, Bherer L, Perrochon A. Cognitive and physical impact of cognitive-motor dual-task training in cognitively impaired older adults: An overview. Neurophysiol Clin [Internet]. 2020;50(6):441–53. https://doi.org/10.1016/j.neucli.2020.10.010

43. Piqueres-Juan I, Tirapu-Ustárroz J, García-Sala M. Paradigmas de ejecución dual: aspectos conceptuales. Rev Neurol [Internet]. 2021 May;72(10):357–67. https://doi.org/10.33588/rn.7210.2020200

44. Garcia-Cifuentes E, Márquez I, Vasquez D, Aguillon D, Borda MG, Lopera F, et al. The Role of Gait Speed in Dementia: A Secondary Analysis from the SABE Colombia Study. Dement Geriatr Cogn Disord [Internet]. 2020;49(6):565–72. https://doi.org/10.1159/000510494

45. Hackett RA, Davies-Kershaw H, Cadar D, Orrell M, Steptoe A. Walking Speed, Cognitive Function, and Dementia Risk in the English Longitudinal Study of Ageing. J Am Geriatr Soc [Internet]. 2018 Sep;66(9):1670–5. https://doi.org/10.1111/jgs.15312

EDICIÓN PRELIMINAR

46. Garcia-Cifuentes E, Botero-Rodríguez F, Ramirez-Velandia F, Iragorri A, Marquez I, Gelvis-Ortiz G, et al. Muscular Function as an Alternative to Identify Cognitive Impairment: A Secondary Analysis From SABE Colombia. Front Neurol [Internet]. 2022;13. https://doi.org/10.3389/fneur.2022.695253

47. Cui M, Zhang S, Liu Y, Gang X, Wang G. Grip Strength and the Risk of Cognitive Decline and Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Longitudinal Cohort Studies. Front Aging Neurosci [Internet]. 2021;13:625551. https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.625551

48. Garcia-Cifuentes E, David-Pardo DG, Borda MG, Perez-Zepeda MU, Cano-Gutiérrez CA. TWO-WAY Bridge between Muscular Dysfunction and Cognitive Impairment: Secondary Analyses of SABE - Bogota Study. J Frailty Aging [Internet]. 2017;6(3):141–3. https://doi.org/10.14283/jfa.2017.17

49. Jacob ME, O'Donnell A, Samra J, Gonzales MM, Satizabal C, Pase MP, et al. Grip Strength, Gait Speed and Plasma Markers of Neurodegeneration in Asymptomatic Middle-aged and Older Adults. J Frailty Aging [Internet]. 2022;11(3):291–8. https://doi.org/10.14283/jfa.2022.17

50. Portellano JA. Las agnosias. In: Introducción a la neuropsicología. 2005. p. 272–88. Disponible en: https://drrodolfokestler.weebly.com/uploads/3/2/1/7/32170793/cap._10._agnosias._portellano_j.a..pdf

51. Mayorga-Sierra MP. Memoria Semántica y Cognición Social en pacientes con antecedente de Trauma Craneoencefálico (TCE) leve – moderado [Tesis]. Bogotá; Universidad Nacional de Colombia, Sede Bogotá. 2015. Disponble en: https://repositorio.unal.edu.co/handle/unal/56418

52. Álvaro-González LC. El neurólogo frente al dolor en la demencia. Neurología [Internet]. 2015;30(9):574–85. https://doi.org/10.1016/j.nrl.2012.02.001

53. Alaba J, Arriola E, Navarro A, González MF, Buiza C, Hernández C, et al. Demencia y dolor. Rev Soc Esp Dolor [Internet]. 2011;18:176–86. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462011000300005&lng=es&nrm=iso

EDICIÓN PRELIMINAR

54. Bell T, Franz CE, Kremen WS. Persistence of pain and cognitive impairment in older adults. J Am Geriatr Soc [Internet]. 2022;70(2):449–58. https://doi.org/10.1111/jgs.17542

55. Ojeda B, Salazar A, Dueñas M, Failde I. El deterioro cognitivo: un factor a tener en cuenta en la evaluación e intervención de pacientes con dolor crónico. Rev Soc Esp Dolor [Internet]. 2011;18(5):291–6. Available from: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462011000500005&lng=es&nrm=iso

56. Ritchie CS, Patel K, Boscardin J, Miaskowski C, Vranceanu A-M, Whitlock E, et al. Impact of persistent pain on function, cognition, and well-being of older adults. J Am Geriatr Soc [Internet]. 2023;71(1):26–35. https://doi.org/10.1111/jgs.18125

57. García-Soler Á, Sánchez-Iglesias I, Buiza C, Alaba J, Navarro AB, Arriola E, et al. Adaptación y validación de la versión española de la escala de evaluación de dolor en personas con demencia avanzada: PAINAD-Sp. Rev Esp Geriatr Gerontol [Internet]. 2014;49(1):10–4. https://doi.org/10.1016/j.regg.2013.02.001

58. Metcalf A, Abner E, Schmitt F, Kryscio R, Stiles N, Jicha G. Frontal Release Signs Predict Decline in Subjects with Intact Cognition and Mild Cognitive Impairment (P01.082). Neurology [Internet]. 2012;78(Suppl 1):P01.082--P01.082. Available from: https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.78.1_supplement.P01.082

59. Murphy RR, Abner EL, Jicha GA. P4-050: Frontal release signs predict future decline in subjects with intact cognition and mild cognitive impairment. Alzheimer's Dement [Internet]. 2015;11(7S_Part_17):P785–P785. https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.06.1754

EDICIÓN PRELIMINAR