

Nombre: Allis Felipe Sellek Rodríguez

Cédula: 800850632

Curso. Máster en Neurociencias.

Título de la Monografía:

Deterioro Cognitivo y envejecimiento: Un encrucijada en el actual mundo envejecido por el riesgo evolutivo a una Enfermedad Demencial

Objetivo General:

Realizar una revisión sobre el deterioro cognitivo como uno de los factores de riesgo para las Demencias y su presencia en el proceso de envejecimiento.

Índice de Contenido

Página	Índice
3	Introducción y Antecedentes conceptuales: Funciones cognitivas y envejecimiento
11	Elementos neuroanatómicos
14	Correlatos patológicos del Deterioro Cognitivo Leve
17	Envejecimiento Cerebral
20	Trastornos cognitivos relacionados con el envejecimiento
31	Cambios neurobio-químicos
36	Neurobiología de la memoria
38	Importancia Clínica del DCL
45	Estudios de Población (prevalencias e incidencias)
51	Deterioro Cognitivo Sin Demencia
54	Elementos Históricos del concepto Deterioro Cognitivo
57	Clínica de los Olvidos.
62	Diagnóstico Clínico y otras consideraciones
78	Manifestaciones Clínicas del DCL
83	Actuación de la Atención Primaria de Salud en el deterioro cognitivo confirmado
85	Prevención
86	Estudios complementarios
90	Exploración Neuropsicológica
96	Tratamiento
64	Anexos
105	Estudio de prevalencia del Deterioro Cognitivo en una población de personas adultas mayores que asisten al Centro Diurno ASCATE, primer semestre del año 2008, en la Provincia de Cartago, Costa Rica.
114	Consideraciones principales de la Monografía
117	Anexos
127	Bibliografía

Introducción y Antecedentes conceptuales: Funciones cognitivas y envejecimiento

La enfermedad de Alzheimer (EA) constituye la forma más frecuente del síndrome demencial en el anciano, y la relación con el Deterioro Cognitivo Ligero (DCL) parece muy estrecha.

Existe un consenso creciente entre los especialistas e investigadores de este campo de que el DCL es un precursor de la enfermedad de Alzheimer (EA), una idea que se ha visto reforzada por las tasas de conversión de este estado a EA. En la población anciana normal, la aparición de la EA oscila entre el 0,17 y el 3,86%, mientras que la tasa de conversión de DCL a EA es significativamente superior, con un rango entre el 6 y el 40% en diferentes estudios ⁽²⁹²⁻²⁹⁵⁾.

El marcado interés en el diagnóstico precoz de la EA ha dirigido la atención de los investigadores a la evaluación de las fases presintomáticas de la enfermedad. En este contexto se ha considerado que el DCL es el precursor de la EA.

Durante la mayor parte del siglo XX fue considerada la EA como una forma rara de demencia. Ya en 1960, los trabajos de la escuela inglesa de psiquiatría, y especialmente los del grupo de Newcastle, con nombres tan significativos como los de Roth, Blessed o Kay, ponen en relieve que la mayoría de los pacientes diagnosticados de la entonces denominada demencia senil que se atribuía a alteraciones vasculares cerebrales estrechamente ligada al envejecimiento, presentaban un cuadro similar a las descritas por Alzheimer.

Esto revolucionó la concepción de la demencia en el adulto mayor. La teoría de que ésta condición era inevitable en la vejez empezó a caer, pues se establece que un alto porcentaje de los casos eran consecuencia de una enfermedad que también se presentaba en sujetos más jóvenes. Posteriormente las investigaciones demostraron que la EA es una entidad propia con un riesgo no homogéneo de presentación en la población.

Sin embargo, los cambios en la mirada hacia ésta enfermedad están unido indefectiblemente a los cambios sociodemográficos de la especie humana en los últimos decenios (envejecimiento de la población mundial). Este fenómeno es la clave para poder entender la magnitud del problema asistencial de las enfermedades demenciales,

teniendo en cuenta que la edad es el principal factor de riesgo para la presentación de un síndrome demencial.

El problema se presenta de una manera acuciante en los países desarrollados, los cuales están situados en la conocida “tercera fase de evolución demográfica”, debido a la mayor esperanza de vida y a la menor tasa de natalidad. Sin embargo, la esperanza de vida también ha mejorado en muchos países en vías de desarrollo, por lo que ya estamos enfrentando problemas con los recursos socio-sanitarios, para la atención de ésta población.

En pleno siglo XXI el adquirir, manejar e intercambiar información a través de nuevas tecnologías no es solo parte integral de la vida laboral, sino también un aspecto importante de la vida cotidiana en el hogar y en la sociedad que vivimos. Por lo tanto el aumento de la edad de la población y la importancia cotidiana del manejo de información y tecnología, han dado como resultado que las investigaciones acerca del envejecimiento cognitivo sean cada vez más importantes.

Salvarezza (1996) pone en evidencia algunos prejuicios sociales relacionados con la edad. Unos sugieren que los adultos mayores son más lentos en término de capacidad funcional. Otros rotulan, que con la edad se alcanza un aumento en el conocimiento, de sabiduría y mayor claridad en la solución de conflictos y apremios de la vida cotidiana.

En realidad a medida que envejecemos, existe evidencia científica que indica que los procesos mentales son menos eficientes, pero además hay convicción de que con la edad se alcanza un conocimiento y una experiencia que puede ser útil para la solución de problemas éticos y sociales complejos.

En 1980, la población mundial era de 4,370 millones de personas, de los cuales 250 millones tenían una edad igual o superior a 65 años (5,8%). De acuerdo con las proyecciones de las naciones unidas, para el año 2025 será de 8,200 millones, y el número de ancianos habrá alcanzado los 761 millones (9,3%), de los que el 70% estará en países en vías de desarrollo.

Con lo que respecta a países desarrollados podemos ejemplificar con dos países: Estados Unidos, tuvo una tasa de envejecimiento en el año 2000 del 12,7%, y el grupo de edad igual o superior a 85 años era el segmento de la población anciana que había crecido más rápidamente, aumentando el 274% desde 1969 a 1994. En España, la tasa

de envejecimiento poblacional era de 17% según los datos del censo del 2001, y puede alcanzar el 20% para el año 2020; al igual que en los Estados Unidos, el grupo de más edad de la población anciana fue el que más rápidamente ha crecido.

Por lo que respecta a la prevalencia del síndrome demencial, a expensas de la EA fundamentalmente, las cifras aumentan desde el 1% a los 60 años hasta los 32-38% a los 90, con una prevalencia global en la población de 60 años y más del 10%. Es decir, que la prevalencia se duplica cada 5,1 años desde los 60 hasta los 90 años. También hay que tener en cuenta que los avances de las ciencias médicas y la tecnología mejoran y mantienen la calidad de vida en pacientes con síndrome demencial, lo cual también incide en una mayor prevalencia de estas entidades.



Costa Rica, país de América Latina con alrededor de 512 000 km² de extensión y poco más de 4 millones de habitantes, experimenta el envejecimiento acelerado de su población como efecto del proceso de transición demográfica.

El impacto del crecimiento de este grupo de población se observa en los servicios de salud y los servicios sociales, los cuales deben ofrecer respuestas de diferentes índoles que demanden el trabajo coordinado entre la sociedad civil y el Estado.

En el contexto costarricense del año 2000, según datos del Instituto Nacional de Estadísticas y Censos, la población mayor de 65 años representó el 5,6% (213 332) del

total (3 925 331), 47% de ese porcentaje estaba conformado por varones y el 53% por mujeres. Se proyecta que para el año 2010 este segmento represente el 9% (438 324) del total (4 691 553); para el 2020, 13% y para el 2030 el 18%, cifra esta que será igualada a la de los menores de 15 años.

La condición de salud de la población adulta mayor en Costa Rica mejoró notablemente en los últimos decenios gracias a el desarrollo del sistema nacional de salud como parte del sector de la seguridad social y a la elevación de las condiciones generales de vida, traducidas en resultados y acciones como disminución de los índices de desnutrición, alta cobertura sanitaria, campañas de vacunación, mejor acceso a la educación y control de las enfermedades infecto contagiosas.

El perfil epidemiológico de la persona adulta mayor es similar a la de países desarrollados, con predominio de enfermedades crónicas, degenerativas, tumores y violencia.

La mortalidad a los 60 años es similar a la tasa de mortalidad infantil: 10 de cada 10 000 personas. Entre los 60 y los 70 años de edad, la tasa de mortalidad de los varones es 50% mayor que la de las mujeres, cifra que se reduce en edades más avanzadas.

En relación con el estado mental de las personas adultas mayores, un estudio realizado por la investigadora Rina Cáceres en el 2003 registró que el 39% de los encuestados presentó DCL y 17%, DC severo; entre éste último porcentaje se encontraban los individuos con mayor probabilidad de padecer demencia. **(OPS. La salud de las personas adultas mayores en Costa Rica. San José Costa Rica: OPS, Ministerio de Salud, CONAPAM, 2004 (Serie Análisis de la Situación de Salud, núm. 12).**

Una de las capacidades humanas que determina su conducta es su capacidad de memoria y aprendizaje. Siendo así, una alteración moderada de ésta capacidad repercute en la orientación del individuo; y si ésta se afecta más severamente altera la relación del individuo con su medio social, familiar y ambiental, provocando un mayor aislamiento emocional con el mundo, produciendo en el sujeto la pérdida de un sentido de la continuidad personal, así como a una mayor dependencia de otros para su subsistencia.

La función cognitiva de un individuo es el resultado del funcionamiento global de sus diferentes áreas intelectuales, incluyendo el pensamiento, la memoria, la percepción, la comunicación, la orientación, el cálculo, la comprensión y la resolución de problemas. La

función cognitiva cambia con la edad. Si bien algunos individuos envejecen «exitosamente», es decir muchas de sus funciones cognitivas permanecen igual que en su juventud; la mayoría sufre la disminución de algunas esferas cognitivas tales como las de aprender nueva información y ejecutar funciones motoras rápidas, mientras que otros sufren condiciones como la enfermedad de Alzheimer que deterioran severamente su funcionamiento cognitivo (59-62).

Además de la disminución de la función cognitiva propia del envejecimiento y patologías como la enfermedad de Alzheimer, un gran número de procesos frecuentes en el anciano (infecciones, procesos degenerativos, neoclásicos, enfermedades sistémicas, toma de fármacos, etc.) también pueden alterar tales funciones de forma parcial o global, tanto de forma aguda como crónica (60-62).

Todas estas condiciones dan lugar a diferentes síndromes que se engloban bajo el término «deterioro cognitivo»; que se trata de un término que si bien no especifica la función o funciones intelectuales afectadas o la causa subyacente, debe ser considerado como una situación que revela la existencia de un problema cuyo diagnóstico ha de establecerse con prontitud para adoptar las medidas terapéuticas oportunas. Además, los pacientes con deterioro cognitivo requieren mayor supervisión por sus cuidadores, no colaboran en su rehabilitación y utilizan un mayor número de recursos socio-sanitarios. Por ello, conocer el nivel cognitivo del paciente geriátrico es importante a la hora de planificar sus cuidados y tomar decisiones, ya que un apropiado manejo puede mejorar sustancialmente la calidad de vida y reducir el desarrollo de complicaciones (62,63).

La constante aparición de tratamientos farmacológicos y no farmacológicos preventivos para retrasar o modificar el curso de la enfermedad de Alzheimer, impulsan el gran interés de llegar a un diagnóstico temprano (preclínico) para empezar a actuar lo antes posible con estos pacientes. Es por ello, que el denominado deterioro cognitivo leve sea el estadio adecuado para aplicar estas nuevas terapias. Pero para ello, es imprescindible su diagnóstico diferencial, cosa que hoy en día es una tarea controvertida y con grandes debates respecto a su delimitación y aceptación como una nueva entidad diagnóstica. El desarrollo de instrumentos específicos para su diagnóstico es una de las tareas que más apremia, dado que los actuales instrumentos con los que contamos tienen una significativa tendencia para detectar factores de riesgo.

El deterioro cognitivo presenta una alta prevalencia en el anciano y condiciona situaciones de grave incapacidad lo cual ocasiona una seria problemática socio-asistencial. Proyecciones mundiales estiman que los casos de demencia aumentarán en países desarrollados de 13,5 millones en el 2000 a 21,2 millones para el 2025. En los países subdesarrollados varía según la fuente de información. Sin embargo, en general para este grupo se calcula que en el 2000 había 18 millones de personas con demencia y se proyecta que para el 2025 esta cifra aumente a 34 millones (60).

La valoración del estado mental forma parte del proceso de valoración integral (clínica, funcional, mental y social) de los pacientes ancianos. Cada parte de dicho proceso tiene una importancia básica, y todas en conjunto aportan el conocimiento suficiente para elaborar un plan de cuidados individualizado a las necesidades de cada caso, lo cual constituye su objetivo primordial de dicha exploración (59, 62,64).

Para la mejor comprensión de los problemas de memoria sería importante conocer cómo se estructura dicho sistema.

Si bien la memoria es una función básica, podemos considerar que es bastante compleja y heterogénea. En ella se sustentan actividades básicas para la supervivencia como caminar, evitar situaciones de peligro, saber cómo conseguir alimentos, comunicarnos con nuestros semejantes, orientarnos en nuestro domicilio y fuera de él. También, es importante para la formación de nuestra identidad y la sensación del paso del tiempo. Sin la memoria seríamos incapaces de saber: ¿Quién soy? ¿Cómo soy? ¿Dónde estoy? ¿Hacia dónde voy? Una manera sencilla de concebir a la memoria sería entendiéndola como la capacidad para almacenar información acerca de unos mismo y del entorno que nos rodea (1)

Sin embargo, la memoria es un extenso campo de estudio que integra al menos seis conceptos diferenciados (2):

- La memoria como capacidad neurocognitiva de codificar, almacenar y recuperar información.
- La memoria como hipotético almacén en el que se registra la información.
- La información en dicho almacén.
- La memoria como alguna propiedad de dicha información.
- La memoria como el proceso de recuperación de esa información.

- La memoria como experiencia fenoménica individual que surge al recordar algo.

El estudio de los trastornos de memoria es relativamente antiguo. En el siglo XIX el neurólogo alemán Karl Wernicke (1881) y el psiquiatra ruso Korsakoff (1889) descubrieron un grupo de pacientes alcohólicos que sufrían, entre otros síntomas neurológicos, una alteración grave de la memoria; el estudio anatomopatológico de éstos pacientes reveló la degeneración del diencefalo, especialmente de los cuerpos mamilares del hipotálamo y del tálamo medio. Y fue el bautizado como Síndrome Wernicke – Korsakoff, conocido posteriormente como amnesia diencefálica. Por la misma época, Hermann Ebbinghaus (1885) llevó a cabo el primer estudio psicológico experimental sobre la memoria, abriendo el camino a la investigación cognitiva de la memoria humana. Autores como Barlett y William James realizaron grandes aportaciones en este campo y plantearon ideas constructivas que continúan vigentes, como son la naturaleza constructiva y dinámica de la memoria, en el primer caso, o la distinción entre memoria primaria y memoria secundaria, en el segundo.

Hasta la década de los años sesenta del siglo XX la investigación cognitiva de la memoria y el estudio clínico de pacientes con afectaciones de la memoria habían seguido caminos paralelos, sin apenas interacción entre ambos campos (3).

Es importante saber que en el proceso de investigación sobre la cognición han existidos las siguientes consideraciones:

Por un lado los psicólogos cognitivos formulan modelos de memoria normal, sin apenas considerar las desviaciones patológicas, mientras que, por otra, los clínicos se centran en la descripción de síndromes mnésicos y sus correlatos anatómicos, sin enmarcar sus observaciones en modelos establecidos acerca del funcionamiento de la memoria.

Se han conocido autores que señalaron la importancia del estudio de las enfermedades de la memoria para aportar conocimientos sobre el funcionamiento de la memoria normal; así Ribot (1881) apuntaba (3): *“Las enfermedades de la memoria deben ser estudiadas en sí mismas, a título de estados psíquicos*



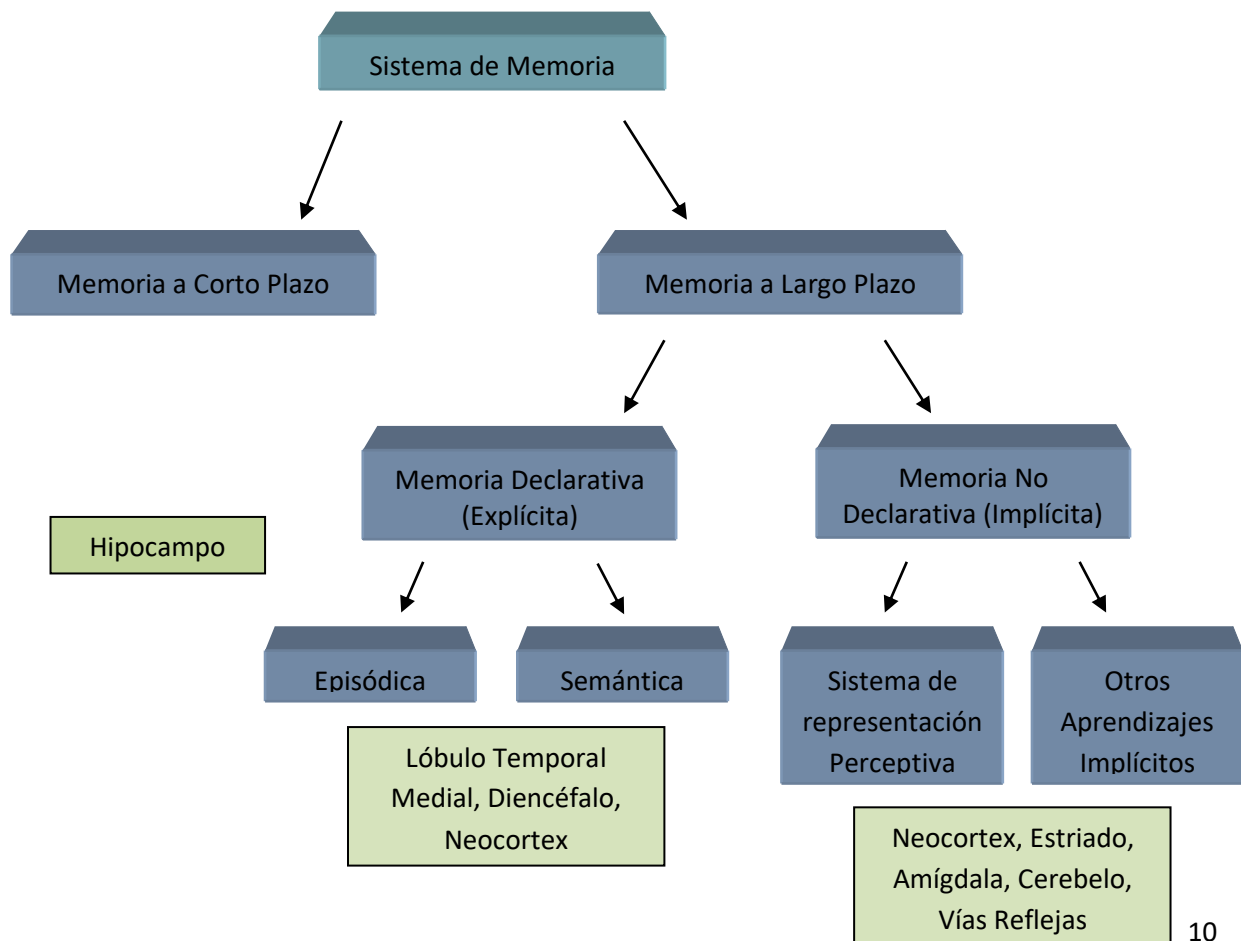
morbosos que pueden hacernos comprender mejor el estado sano.”

El surgimiento de la neuropsicología, casi un siglo después del comentario de Ribot, supuso la confluencia de ambos campos de la investigación en un nuevo ámbito que se encargaría de estudiar experimentalmente, y mediante teorías establecidas, pacientes con alteraciones mnésicas a consecuencia de un daño cerebral (3).

Este enfoque nos llama a los siguientes caminos (4):

- Posibilita que la ejecución mnésica de los pacientes se explique mediante teorías cognitivas acerca del funcionamiento de la memoria.
- La información procedente de los pacientes con alteraciones de la memoria pone a prueba la validez de dichas teorías de memoria.
- El enfoque neuropsicológico de la memoria permite comprender la memoria en su nivel funcional a la vez que en su nivel neurobiológico.

En la práctica clínica es importante reconocer el sistema funcional referencial que distingue los diferentes tipos de memoria:



La pérdida de la memoria es un síntoma característico, aunque no todos los tipos de memoria están afectados de la misma manera. Se entiende por memoria a la capacidad de aprender, almacenar y recuperar información y cualquier tipo de experiencia; incluye, por lo tanto la capacidad de recordar sucesos concretos, conocimiento y adquisición de habilidades.

La memoria puede verse afectada por una serie de procesos y enfermedades cerebrales, pero como está formada por diferentes redes neuronales, es frecuente que unos procesos estén afectados mientras que otros permanezcan relativamente intactos.

La memoria a corto plazo y memoria a largo plazo son términos que se refieren a las memorias almacenadas en las últimas horas, días, semanas e incluso meses, y la segunda, a memorias tan lejanas como la niñez. La efectividad del sistema depende también de la facilidad con que la información puede recuperarse; esto se refiere a cómo recordar, lo cual puede hacerse a través de evocación, que implica un proceso activo y complejo de búsqueda. Recobrar información por reconocimiento es mucho más fácil que por evocación. Esto muestra que en gran medida la memoria y sus diferentes maneras de investigarla, es compleja. A esto se le suma que el pensamiento complejiza mucho más su investigación pues éste ya implica el razonamiento y juicio, así como las funciones ejecutivas.

Algunas investigaciones han demostrado que la afectación aislada de la memoria episódica reciente es el déficit neuropsicológico más precoz en la EA. Y dado que el funcionamiento de este subsistema de memoria requiere la integridad de la formación hipocámpica -universalmente afectada en la EA-, no resulta extraño que se emplee la observación del hipocampo gracias a técnicas de neuroimagen como un marcador biológico de la enfermedad.

En cambio, la alteración inicial que presenta la memoria semántica en la EA no es tan intensa como la episódica. Puede ser valorada solicitando al paciente que nombre objetos de su alrededor o que genere una lista de palabras siguiendo una categoría fonética o semántica.

Elementos neuroanatómicos

Es importante enfatizar sobre la importancia de las estructuras cerebrales en la conformación de la memoria. La relación de estas estructuras con la memoria se basa en

la información obtenida de pruebas experimentales en animales, estudios neuropatológicos o neurorradiológicos de patología humana, o técnicas más recientes como la tomografía por emisión de positrones. El concepto de sistema límbico fue establecido por James Papez en 1937. Está constituido por una serie de estructuras corticosubcorticales que comprenden: hipocampo, fórnix, cuerpos mamilares, tracto mamilotalámico, núcleos anteriores y dorso medial del tálamo, girus cingulado y cíngulo, así como amígdala y corteza cerebral, en especial la de los lóbulos frontales. Este sistema presenta numerosas conexiones entre sus componentes y con áreas de asociación de los 4 lóbulos cerebrales, estando implicado en la integración de múltiples aspectos de nuestra experiencia sensitiva, control autonómico, emotividad y memoria (15, 16).

De gran interés son las conexiones del complejo hipocampal con la corteza cerebral. Existen vías aferentes que, procedentes del neocórtex frontal, parietal y occipital (áreas asociativas visuales, auditivas y somatosensitivas), llegan a la corteza entorrinal y de aquí los impulsos alcanzan las neuronas del hipocampo. También el hipocampo recibe aferencias del septo medial, núcleo de la cintilla diagonal, núcleo basal de Meynert, hipotálamo y núcleos específicos mesencefálicos. A su vez, el complejo hipocampal manda vías eferentes al hipotálamo (tubérculo mamilar), septo lateral, corteza prefrontal y tubérculo olfatorio, existiendo otras salidas hacia la amígdala, corteza entorrinal y temporal medio, así como a neocórtex parietal y occipital (17).

De todas estas aferencias y eferencias se deriva la gran riqueza de comunicaciones entre áreas muy distintas de la corteza cerebral y el sistema límbico, lo que traduce su alta complejidad funcional.

De las enfermedades humana hemos aprendido que los distintos procesos patológicos rara vez originan lesiones anatómicas tan selectivas que permitan adscribir funciones cognitivas a estructuras cerebrales aisladas. Sin embargo, y hasta donde llegan nuestros conocimientos, podemos afirmar que algunas estructuras cerebrales estarían más relacionadas que otras con determinadas secuencias del proceso de memoria.

En general, se puede decir con certeza que existen cambios en el cerebro conforme envejecemos. Estos cambios son fundamentalmente funcionales, como por ejemplo el enlentecimiento de las conexiones inter-neurales que se expresa en un enlentecimiento sensorio-motor, que puede repercutir, a su vez, en el rendimiento de tests que evalúan la inteligencia fluida (innata) y en el rendimiento de la memoria de hechos recientes. Estos

cambios se producen de forma desigual y no afectan en su conjunto al funcionamiento general de nuestro cerebro (salvo que estén asociados a una patología), ya que existen mecanismos compensatorios que permiten una adaptación a estos cambios, incluso mejorando algunas facetas del funcionamiento cognitivo. Por todo ello, es muy importante establecer una clara delimitación entre los cambios cognitivos que se producen de forma normal con los que se producen por causa patológica, y ésta es una tarea no exenta de dificultades, ya que, como señalan muchos autores, existen esencialmente diferencias cuantitativas entre el declive y el deterioro cognitivo, pero no cualitativas (Fernández-Ballesteros y otros, 1999).

La zona de transición parietooccipitotemporal y el neocórtex frontal medio y anterior se relacionan con la memoria a corto plazo o de trabajo y también con las redes de almacenaje de la memoria a largo plazo. El complejo hipocampo-corteza entorrinal-núcleo amigdalino está implicado en el proceso de consolidación y codificación de la memoria a largo plazo, mientras que el complejo formado por el tubérculo mamilar y el núcleo dorsomedial del tálamo intervendrían en la codificación y consolidación de la información. El núcleo dorsomedial del tálamo podría tener relación con el proceso de recuperación de la memoria a largo plazo. Otros autores creen que la extracción de la información almacenada a largo plazo depende sobre todo de las áreas prefrontales (17, 18,19).

Las funciones cerebrales superiores, definitivamente, se correlacionan con el grado de desarrollo de las cortezas asociativas, pero su eficiencia depende asimismo de sus patrones de organización citoarquitecturales. Los cambios configuracionales que representan los trazos residuales de la experiencia previa (engramas) posiblemente representen las bases neurobiológicas de la memoria, afectando principalmente las uniones sinápticas, las que requieren propiedades de estabilidad -que permitan consolidar los conocimientos-tanto como de plasticidad-que permitan su continuo perfeccionamiento. La corteza cerebral humana difiere de la de los mamíferos inferiores por su mayor cantidad de corteza asociativa tanto como por el grado de diferenciación y especialización regional de esta corteza.

No hay verdadera corteza cerebral en los peces. El cerebro anterior está dominado por el sistema olfatorio y solamente un pequeño centro basal antecesor del tálamo recuerda a un centro asociativo. En los anfibios hacen su aparición el cuerpo estriado y una corteza cerebral rudimentaria, pero los hemisferios cerebrales están dedicados casi por completo

a funciones olfatorias. Los cerebros reptilianos tienen notables gánglios basales y una verdadera corteza cerebral. En las aves el olfato se haya reducido, los hemisferios cerebrales aumentan de tamaño y el cuerpo estriado es sumamente complejo. El desarrollo de la corteza cerebral en los mamíferos está asociado con la reducción relativa de los ganglios basales. En sentido ventromedial la corteza está asociada con procesos viscerales y olfatorios superiores (hipocampo) e inferiores (área piriforme), recibiendo el nombre de arquipalio, en tanto que el resto de la misma recibe el nombre de neopallio. A través de la escala evolutiva de los mamíferos la neocorteza se hace cada vez más importante a expensas del arquipalio. En los primates el olfato es desplazado por la visión, la audición y el tacto. Junto al proceso de telencefalización gradual se opera el plegado de las circunvoluciones cerebrales, que es pobre en los mamíferos inferiores, alcanzando su mayor desarrollo en el humano.

Áreas especializadas se diferencian en la neocorteza y en el tálamo (complejos área-nucleares). Porciones de la pars opercularis y triangularis de la circunvolución frontal inferior (área de Broca) junto a la región temporal posterior (área de Wernicke) son esenciales para la producción y comprensión del habla humana, encontrándose más desarrolladas en el hemisferio izquierdo del hombre. El lóbulo frontal por delante de las áreas 6 y 8 de Brodmann representa una adquisición filogenética tardía, solamente desarrollada en los primates y también en el hombre, que sirve de sustento a actividades altamente discriminativas vinculadas con el planeamiento, ejecución y control de tareas que requieran selección de programas y flexibilidad para su aplicación. El lóbulo temporal, en su sector ánterolateral, tiene áreas solamente compartidas con los primates (como por ej. el área 20), o exclusivas del hombre (área 38), importantes a la hora de valorar la significación vital de los acontecimientos intelectualmente captados.

CORRELATOS PATOLÓGICOS DEL DETERIORO COGNITIVO LEVE

El término deterioro cognitivo leve (DCL) define un síndrome clínico que puede evolucionar a EA. La forma de DCL que más se ha estudiado es la de un trastorno amnésico aislado o dificultades con la memoria a corto plazo. Algunos estudios han encontrado que pacientes con DCL progresan a EA a un promedio aproximado de 15% de casos al año. De este modo, el DCL parece ser un estado de riesgo para el desarrollo de la EA. Sin embargo, es importante señalar que incluso algunos pacientes a los que se les había detectado un DCL no llegan a desarrollar la EA, o pueden mejorar con el tiempo ⁽⁴⁹⁾.

Como la mayoría de los pacientes en los cuales se puede obtener una autopsia están en etapas avanzadas de la EA, ha sido difícil identificar las características neuropatológicas asociadas con este síndrome, aunque están empezando a aparecer estudios que ayudan a definir sus fundamentos neuropatológicos. Los estudios neurorradiológicos han encontrado que los pacientes con un DCL que tienen un hipocampo de tamaño pequeño presentan más riesgo de desarrollar EA, mientras que otros han comprobado que estos pacientes también padecen una atrofia más generalizada, que afecta al cíngulo y a la corteza temporoparietal. Los estudios neuropatológicos han demostrado que los pacientes con un DCL tienen placas seniles o neuríticas (PN) y ovillos neurofibrilares (ON) distribuidos por todo el neocórtex y las regiones límbicas, mientras que los ancianos normales tenían ON en el hipocampo y en las regiones parahipocampales. Los procesos inflamatorios neocorticales también se pueden ver en los pacientes con un DCL. Esto sugiere que el proceso neuropatológico asociado con la EA empieza varios años antes de que los pacientes desarrollen el DCL. Unos estudios recientes han descrito que los pacientes con DCL tienen niveles normales de CAT en diversas regiones cerebrales, con ON y PN en las regiones temporales mediales. Esto no significa que la función colinérgica sea normal, pero sí indica que las estructuras del sistema colinérgico están más protegidas durante una mayor parte del curso de la enfermedad de lo que se pensaba anteriormente.

El sistema colinérgico en el DC

Los procesos como la respuesta inflamatoria y el estrés oxidativo contribuyen a la disfunción de la neurotransmisión y al deterioro de las funciones cognitivas, aunque aún no ha podido demostrarse si estos mecanismos son inducidos por toxicidad directa por los depósitos de amiloide.

La afección selectiva de la transmisión colinérgica presináptica es característica de la EA y se correlaciona con la gravedad de la disfunción de las funciones superiores. Una de las alteraciones más prominentes es la pérdida de receptores nicotínicos de gran afinidad para acetilcolina (nAChR [*nicotinic acetylcholine receptors*]), cuya densidad se ha hallado muy reducida en el hipocampo y en las cortezas frontal y temporal en pacientes con demencia, en comparación con sujetos sanos, según estudios por PET. Además, este hallazgo mostró la relación inversa con el desempeño cognitivo, acorde con los resultados del *Mini Mental State Examination*.

Las estrategias terapéuticas farmacológicas actuales se basan en el refuerzo de la transmisión colinérgica. Los inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChE), como el donepecilo, han demostrado ser eficaces en la práctica clínica para mejorar los síntomas de disfunción cognitiva; además, algunas investigaciones mediante PET, con el empleo de marcadores radioactivos, han confirmado que este agente terapéutico reduce la actividad de la enzima mencionada $39\% \pm 5\%$ en pacientes con EA, en comparación con un grupo de individuos sanos, no tratados.

Sobrerregulación de la actividad colinérgica

En pacientes con deterioro cognitivo leve se han hallado niveles aumentados de colina acetiltransferasa en el hipocampo y la corteza frontal, que no están presentes en pacientes con EA. Este hallazgo ha sugerido que el incremento de la expresión de esta enzima podría reflejar un mecanismo compensatorio para demorar la progresión de la deficiencia cognitiva a EA manifiesta.

Regulación de los receptores para acetilcolina

Otros estudios han revelado sobrerregulación de la expresión de la subunidad $\alpha 7$ de los nAChR en los astrocitos y aumento de la cantidad de estas células en el hipocampo y la corteza temporal de individuos con EA esporádica, portadores de ciertas mutaciones genéticas que indican mayor susceptibilidad a presentar el trastorno. Los astrocitos suelen hallarse en la proximidad de las placas de amiloide y muestran cúmulo progresivo de $A\beta_{1-42}$, por lo que se ha planteado la posibilidad de que su presencia constituya una respuesta compensatoria o, bien, que sea parte de los mecanismos patogénicos de la afección.

Efecto neuroprotector de los inhibidores de la AChE

Algunas pruebas recientes indican que los inhibidores de AChE pueden actuar sobre diversos sitios y presentar otros efectos beneficiosos, además de potenciar la transmisión colinérgica. Por ejemplo, la administración de donepecilo protege a los cultivos de neuronas corticales de ratas de la toxicidad inducida por glutamato, acción que resulta bloqueada por los antagonistas de los nAChR. Por otra parte, diferentes investigaciones apoyan la participación del donepecilo en el metabolismo de la PPA.

En consecuencia, dada la posibilidad de que la interacción del A β con los receptores nicotínicos sea responsable de la toxicidad inducida por los depósitos de amiloide, los inhibidores de la colinesterasa pueden tener distinta repercusión en los diferentes estadios de la enfermedad.

Envejecimiento Cerebral

En todas las especies conocidas, el proceso vital conduce invariablemente a la muerte. Si esta no se produce pronto por enfermedad o accidente, viene precedida de un periodo de declive progresivo o escalonado de las funciones orgánicas, que se denomina envejecimiento (6). Este es un proceso de deterioro anatómico y declive de funciones inherentes al proceso vital, que tiene que ver con el paso del tiempo. Este proceso puede tener o no significación clínica, dependiendo del grado de afectación anatómica y/o funcional de cada órgano y sistema.

El decremento de las funciones cognitivas es bastante heterogéneo y muestra notables diferencias entre sujetos y entre las distintas funciones cognitivas, lo cual impide establecer un patrón definido de envejecimiento cognitivo. En las personas adultas mayores sanas, sin enfermedad neurológica o sistémica, éste decremento es pequeño y solo se puede evidenciar mediante exámenes psicométricos complejos, generalmente en algunos aspectos de la memoria y las habilidades perceptivo-motoras. Pero en el conjunto de la población mayor, hay otros individuos que muestran un declive cognitivo algo más acusado y con cierta repercusión clínica, que puede estar circunscrito a un área cognitiva, especialmente a la memoria, o afectar a varias funciones.

Envejecimiento es un término que se refiere a los cambios morfológicos, fisiológicos y metabólicos que ocurren en los tejidos vivos con el paso del tiempo, que no resultan de enfermedad o de agentes extrínsecos, y que inevitablemente acercan al individuo a su muerte. Envejecimiento se puede también definir como el cambio irreversible, dependiente del tiempo, que oscila entre el ambiente y una causa intrínseca de enfermedad. El envejecimiento cerebral se puede definir como la pérdida de la capacidad de adaptación a cualquier cambio, aguda o crónica, necesaria para una vida de relación normal. Cuando se quiere entender la senectud se requiere tener la capacidad de conocer a fondo lo fundamental del fenómeno en vez del conocimiento amplio de sus características descriptivas. Ya en el Corpus hippocraticum se señala que el

envejecimiento es un conjunto de enfermedades bien conocidas y no una entidad biológica independiente. El concepto de polipatía no es nada nuevo, ya Aristóteles se refirió a la senectud como una combinación de enfermedades y así lo expresa Terencio "Senecta ipsa est Morbus"⁽¹⁶⁸⁾.

Desde mediados del siglo XX, con el aumento de la natalidad y la disminución de la mortalidad asociados al progreso médico en la prevención y cura de enfermedades infecciosas, ha habido un notable aumento de la cifra de individuos que alcanzan a vivir por encima de los límites establecidos para la especie humana - alrededor de los 70 años. Se calcula que la población senil mundial tiende a crecer en 2.4%/año sobre la cifra de 290 millones de individuos mayores de 65 años en 1987 que alcanzarían 410 millones en el 2000. Asimismo, la cifra de los "viejos más viejos" (mayores de 80 años) crece todavía más rápidamente. Estos hechos han conducido al aumento en la prevalencia de enfermedades asociadas a la vejez, a la senectud.

Se debe señalar, sin embargo, que se ha avanzado importantemente en el tratamiento de algunas de ellas, como el cáncer, cardiopatías y enfermedades vasculares, inclusive las cerebrales. En cambio, para otras enfermedades de la senilidad que afectan al cerebro, especialmente las demencias, el tratamiento y prevención aún carecen de avances significativos, aunque sí se conocen el substrato estructural y las bases fisiopatológicas, metabólicas y moleculares.

Los cambios que más frecuentemente ocurren en el envejecimiento cerebral normal incluyen: disminución del peso y volumen cerebrales, atrofia cortical, pérdida de neuronas corticales y de algunos núcleos subcorticales, aumento de gránulos de lipofusina en neuronas y glía, cambios hipertróficos en la glía astrocitaria. La secuencia de los cambios involutivos en la morfología de los hemisferios cerebrales sigue paralelamente la secuencia filogenética y ontogenética del cerebro. Las estructuras más antiguas - rinencefálicas y la formación hipocámpica - son las primeras en mostrar signos de atrofia. El aumento gradual del diámetro transversal del tercer ventrículo que se observa a partir de la quinta década va asociado a la "atrofia" progresiva de los núcleos diencefálicos talámicos e hipotalámicos.

Macroscópicamente, el cerebro presenta una reducción progresiva de tamaño y de peso, con disminución de la sustancia blanca y dilatación del sistema ventricular. En el cerebro de ancianos cognitivamente normales se han encontrado una serie de cambios, como

acumulación de pigmentos lipídicos, degeneración neurofibrilar, placas neuríticas y depósito de sustancia amiloide. Estos mismos cambios, aunque con una distribución y una densidad mayor, se encuentran en la enfermedad de Alzheimer. Por otra parte, en cerebros ancianos se ha demostrado que las alteraciones de la sustancia blanca podrían estar relacionadas con aterosclerosis y arterioesclerosis, lo cual ha llevado a algunos autores a postular la existencia de un proceso continuo entre envejecimiento cerebral fisiológico y demencia desde el punto de vista neuropatológico.

La hipertensión (HTA) acelera los cambios propios del envejecimiento en el sistema nervioso central y a su vez desplaza la curva de autorregulación a la derecha. La hipertensión arterial es una enfermedad predominantemente vascular que provoca alteraciones en forma progresiva, primero funcionales y luego estructurales. La evolución de la afectación cerebral en los pacientes ancianos se resume como sigue:

- _ Microaneurismas.
- _ Aterosclerosis.
- _ Lesión endotelial funcional y estructural.
- _ Remodelado vascular de arterias cerebrales.
- _ Rarefacción de la sustancia blanca periventricular (leucoaraiosis).
- _ Infarto lacunar.
- _ Alteración cognitiva incipiente (cuya severidad dependerá del control y del grado de presión arterial).

Se cree que son las estructuras subcorticales del cerebro las que están estrechamente relacionadas con la velocidad de los procesos cognitivos y con las funciones de la memoria. Se ha demostrado que la sustancia blanca de las estructuras subcorticales puede diferenciarse en dos áreas, una subcortical y la otra más profunda alrededor de los ventrículos. Esta diferenciación anatómica podría afectar lo cognitivo de distinta manera. De hecho, la región subcortical se caracteriza por la presencia de fibras U de alta densidad con trayecto corto que conecta áreas corticales vecinas, mientras que el área que rodea el periventrículo contiene fibras largas de asociación que conectan la corteza con los núcleos subcorticales y con regiones más distantes.

Trastornos cognitivos relacionados con el envejecimiento

La alteración cognitiva del anciano que no alcanza demencia, es decir, sin repercusión significativa en sus actividades domésticas, ocupacionales y sociales, o con una muy discreta repercusión (solo para actividades complejas) incluye 2 conceptos de gran operatividad práctica y utilidad en la clínica diaria: el deterioro cognitivo muy leve o sin demencia, y el deterioro cognitivo leve o con demencia dudosa.

En el primer caso se trata de una persona que ofrece quejas repetidas de fallos o pérdida aislada de la memoria u olvidos frecuentes, sin que se sumen afectaciones de otras áreas cognitivas. Dicho déficit aparece principalmente cuando se intenta recordar el nombre de alguna persona, lista de objetos o hechos recientes, y suele surgir de manera fluctuante en dependencia de cambios de humor, no interfiere en las actividades de la vida diaria y se constata la normalidad de los *tests* cognitivos breves (puntuaciones superiores a 24). El seguimiento clínico del paciente cada 6 meses no evidencia el empeoramiento del déficit. El aumento de la incidencia de este trastorno en el anciano con respecto a otros grupos de edades, se debe a factores sociales que limitan los estímulos vitales de estas personas y a su mayor preocupación por los problemas relacionados con su salud. Este criterio abarcaría a la definición de *alteración de la memoria asociada a la edad*, o se correspondería con los anteriores (olvido senil benigno y amnesia benigna de la vejez).

En el segundo caso existe un trastorno más pronunciado de memoria y una o más de las siguientes áreas cognitivas afectadas discretamente: atención, aprendizaje, concentración, pensamiento, lenguaje, entre otras. Condiciona problemas solo para las tareas complejas previamente bien desarrolladas, pero el déficit no ocasionará grandes molestias ni interferirá en el funcionamiento ocupacional y social del individuo, es decir, no afectará su vida de relación, por lo que la naturaleza de los síntomas no permite el diagnóstico de demencia. Los *tests* cognitivos breves aplicados puntuarían alrededor de 24. El seguimiento clínico del paciente cada 3 ó 6 meses nos indicará si el déficit regresa, se estabiliza o progresa hacia la demencia, es decir, nos aclarará el diagnóstico. Este criterio es el más próximo a la definición de *deterioro cognitivo asociado con la edad*.

Cuando el deterioro cognitivo repercute significativamente en las actividades funcionales de la vida cotidiana, probablemente estemos ante un síndrome demencial (deterioro cognitivo orgánico o patológico o con demencia establecida). Solo una correcta valoración clínica nos indicará en qué lugar del *continuum* cognitivo- funcional: normalidad - deterioro

o trastorno cognitivo leve - demencia se sitúa un paciente. A menudo, solo el seguimiento clínico confirmará si estamos frente a una situación estable o, por el contrario, progresa a demencia.

En el ámbito del funcionamiento intelectual se sabe que, si bien es cierto que las personas mayores, como grupo de edad, presentan un cierto declive en algunas funciones relacionadas con el rendimiento intelectual, éste no aparece hasta el final de los 60 años y no se trata de una disminución generalizada ya que un importante porcentaje de sujetos no sufre merma alguna. No obstante, sabemos que ciertos elementos moduladores personales, socioeconómicos y educativos influyen en el funcionamiento intelectual de la vejez, así como la salud en general. En contrapartida, el organismo humano tiene capacidades de reserva que pueden ser activadas durante la vejez y que permiten compensar, e incluso prevenir, el declive (Belsky, J. 1996).

Desde una interpretación bifactorial de la inteligencia, podemos distinguir entre:

- *Inteligencia fluida*, directamente relacionada con los aspectos biológicos, en la que se incluyen capacidades como adaptación, agilidad mental, capacidad de combinación, razonamiento inductivo, etc., que reflejan nuestra capacidad instantánea de razonamiento, independientemente de la experiencia. Es decir, tareas con muy poca carga cultural que disminuyen claramente con la edad.
- *Inteligencia cristalizada*, formada por actitudes como vocabulario, información general, razonamiento constructivo, conocimientos generales, etc., que no decaen con la edad, sino que incluso algunas se incrementan a lo largo de los años. Todas ellas son tareas de alto significado cultural y educativo.

En cuanto a la memoria, es necesario distinguir dos tipos:

- La *memoria primaria*, entendida como almacén transitorio de la información, con una capacidad limitada y considerada el centro de la atención consciente.
- La *memoria secundaria*, que constituye el almacén de información permanente, con una capacidad ilimitada, y a la que se transfiere la información procedente de la memoria primaria. (Durante, P. & Pedro, P. 2004)

Con el avance de la edad, la primera modalidad no sufre prácticamente deterioro, excepto en cuanto a la rapidez en la recogida de información. Por el contrario, la capacidad de

procesamiento y retención de la memoria secundaria, se puede ver seriamente afectada (Charchat-Fichman, H., & col. 2005).

Los problemas relacionados con la memoria provocan en las personas mayores sentimientos de pérdida de control sobre el medio y el propio comportamiento, atribuyéndolos frecuentemente a la edad. Este tipo de atribución provoca, a su vez, un peor resultado en la ejecución de tareas relacionadas con la memoria, con lo cual se produce un círculo vicioso que no siempre es fácil de romper. No obstante, como se ha comentado anteriormente, existen determinadas variables individuales, ambientales y de la propia tarea que influyen directamente en su ejecución, por lo que una vez más es necesario no hacer excesivas generalizaciones en ésta como en otras áreas del funcionamiento intelectual (Yanguas, J., Sancho, M. & Leturia, F. 2004).

Debemos tener en cuenta que los aspectos motores están condicionados, en parte, por los procesos psicológicos; mantener funcionales estos procesos supone mantener en gran medida funcional la motricidad del sujeto.

Los datos históricos, antropológicos y, particularmente, los estudios psicológicos, muestran que los ancianos pueden mantener sus capacidades psicológicas a un buen nivel si no dejan de estimularlas. (Oña, A. 2002). Pero la situación normal de aislamiento del anciano en nuestras sociedades provoca un empobrecimiento estimular que deteriora gravemente las funciones psicológicas.

Problemas de memoria o cognitivos no relacionados necesariamente con el proceso del envejecimiento

1. Síndromes amnésicos estables y/o transitorios: Se presentan problemas de atención reducida por estados de ansiedad o depresión, como sucede en las "lagunas" mentales de los alcohólicos, el estado poscrisis epiléptica, con el uso de benzodiacepinas (especialmente de vida media corta), las que además de favorecer los fenómenos de tolerancia y dependencia producen una amnesia anterógrada, y en la amnesia global transitoria, que es un cuadro benigno que puede ser recurrente, de probable origen vascular, epiléptico o formando parte de una cefalea migrañosa, Clínicamente hay pérdida brusca de la memoria

anterógrada y retrógrada con frecuente ansiedad reactiva. El cuadro se autorresuelve en menos de 24 h sin precisar tratamiento específico.

2. Síndrome confusional agudo o *delirium*: Es un síndrome cerebral orgánico que carece de etiología específica, de comienzo rápido, caracterizado por la presencia simultánea de trastornos de la conciencia y atención, constante desorientación, que puede ser total en los casos graves, con deterioro del pensamiento abstracto, de la capacidad de comprensión, de la memoria, la presencia de alucinaciones e ilusiones visuales, la alteración del ritmo sueño-vigilia y los trastornos psicómotores. En su curso deben presentarse fluctuaciones diurnas de los síntomas, y la duración total del trastorno debe ser inferior a los 6 meses.
3. La afasia: Es un síndrome neurofisiológico focal caracterizado por alteraciones en la nominación (disnomias) y/o comprensión, de presentación habitualmente brusca. La preservación de otras funciones, así como el mayor grado de funcionalidad laboral, familiar y social evidenciarán la afectación lesiva focal del cerebro.

Además del envejecimiento, otras causas frecuentes de deterioro cognitivo son las enfermedades psiquiátricas, los eventos o enfermedades cerebrovasculares, y las enfermedades sistémicas y degenerativas como la demencia y el Parkinson. Entre los síntomas y/o signos de sospecha de deterioro cognitivo podemos citar las pérdidas de memoria (se olvidan citas, nombres, números telefónicos, etc.), la desorientación en tiempo y lugar (se olvidan fechas y ocurren pérdidas en sitios perfectamente conocidos), aparecen problemas de pensamiento abstracto (la persona olvida el significado del dinero, muestra dificultades en evaluar semejanzas y en interpretar refranes), son notorios los problemas de lenguaje (se olvidan y sustituyen palabras, hay dificultades para encontrar la palabra apropiada en una conversación), la pobreza de juicio es característica (vestidos inadecuados), con frecuencia se pierden cosas o se colocan en lugares inapropiados, se producen cambios inesperados y frecuentes del estado de ánimo y de conducta (desinhibición, repetición de preguntas y actos, reacciones agresivas y violentas, manifestaciones sexuales inapropiadas, familiaridad con extraños, etc.), son comunes los cambios de personalidad (hay acentuación de rasgos previos, se vuelven suspicaces, temerosos, parecen como "ausentes", "raros", "extraños", etc.), se evidencia la pérdida de la iniciativa (se muestran

pasivos y necesitan ser estimulados constantemente), así como también se acentúan las dificultades en la realización de las tareas familiares.

Estaremos en disposición de poder diagnosticarlo tras la integración de los datos obtenidos en la entrevista clínica (incluye la anamnesis + la aplicación de *test* psicométrico breve). Durante la entrevista clínica de orientación diagnóstica debemos observar el nivel de atención, concentración y el estado de conciencia, el grado de interés, participación y colaboración con el interrogatorio, pues respuestas como *no lo sé* o *no puedo* sugieren depresión. Igualmente debe prestarse especial interés a la capacidad para relatar las quejas, la percepción de la enfermedad, la comunicación verbal y no verbal (expresión facial, postura, gestos, movimientos corporales, contacto visual), así como la imagen global del paciente, su apariencia y conducta.

En la anamnesis debemos interrogar exhaustivamente sobre los antecedentes familiares de demencia, enfermedades psiquiátricas, epilepsia o eventos cerebrovasculares; así como también sobre los antecedentes personales, es decir, de traumatismo craneal, neoplasias, gastrectomía, trastornos endocrinometabólicos, psiquiátricos, conducta sexual desprotegida, exposición a tóxicos laborales, consumo de fármacos anticoagulantes y con toxicidad cognitiva, que nos hagan pensar en posibles demencias secundarias.

Igualmente indagaremos sobre factores de riesgo de demencia vascular, es decir, la presencia de HTA, diabetes mellitus, enfermedad cerebrovascular, cardiopatías, hipercolesterolemia, poliglobulia, tabaquismo y alcoholismo. Se precisará el nivel educativo y las capacidades funcionales y sociales previas, referidas a la situación sociofamiliar (estructura y cooperación familiar, cuidadores, red social, vivienda, situación económica, laboral, de ocio y tiempo libre), y también sobre alguna enfermedad actual, con la fecha aproximada de inicio de los síntomas, su modo de instauración, el curso evolutivo, los síntomas asociados (cefalea reciente, parkinsonismos, incontinencia, depresión, alucinaciones, caídas, constipación), y la conciencia que se tiene de la enfermedad.

Cambios neurobioquímicos

Los cambios bioquímicos que se asocian con el envejecimiento se caracterizan por una reducción de los neurotransmisores colinérgicos, monoaminérgicos y neuropeptídicos, así

como de los receptores presinápticos y postsinápticos. Más recientemente también se han investigado los mecanismos oxidativos en el proceso del envejecimiento.

Existe la duda si los procesos degenerativos asociados a la edad pudiesen ser los mismos que se observan en la patología neurodegenerativa, aunque ocurran en menor grado. Esta distinción no es fácil, pero evidencias obtenidas en estudios en animales sugieren que la alteración cognitiva del envejecimiento se debe a cambios funcionales y bioquímicos a nivel de ciertos circuitos neuronales sin que se produzca una muerte neuronal importante (Morrison JH, Hof PR. Life and death of neurons in the aging brain. Science. 1997; 278: 412-419).

Siendo la edad el factor de riesgo más importante para las enfermedades neurodegenerativas, una pregunta persistente es si en la medida que el ser humano viva más tiempo, eventualmente todos llegarán a tener una demencia. Estudios clínico patológicos muestran que el envejecimiento y la enfermedad de Alzheimer (EA) son procesos fisiopatológicos diferentes, de manera que no constituyen dos estadios dentro de la progresión de un cuadro patológico único, indicando que la EA no es inevitable con la edad.

Características anatomopatológicas como las observadas en el cerebro de pacientes con EA, particularmente los ovillos neurofibrilares, pueden encontrarse, aunque en menor grado, en el cerebro de ancianos sin déficit cognitivo. En cambio, la observación de placas amiloideas en regiones de la neocorteza es mucho menos frecuente, y en general, aunque su prevalencia aumenta en individuos muy añosos, su densidad se mantiene baja. Por supuesto, persiste la duda si se trata de individuos que se encontraban en estadios muy tempranos de un proceso neurodegenerativo en evolución, lo cual no sorprende si consideramos que el envejecimiento es el factor de riesgo más importante para la EA (Perl T. Centenarians who avoid dementia. Trends Neurosci. 2004; 27: 633-636).

El envejecimiento normal además se acompaña del aumento de astrocitos y microglías activadas, y de cambios neuronales. Se observa un aumento de los astrocitos que expresan GFAP (proteína fibrilar acídica glial, un marcador de activación) y S100B. El aumento de S100B podría indicar una respuesta de protección, dado que promueve la sobrevivencia neuronal y el crecimiento de neuritas. La presencia de microglía también se incrementa durante el envejecimiento, en especial microglías activadas, las que sobre-

expresan Interleuquina 1 (IL-1) y tienen características de células fagocíticas. Este incremento en la activación microglial se observa incluso en ausencia de otros cambios asociados al envejecimiento, sugiriendo que estos serían primarios y no reactivos a otras alteraciones. Los cambios en el estado de activación de la glía son especialmente relevantes dado que las glías son los principales efectores y moduladores de la respuesta inflamatoria en el sistema nervioso. En ese sentido, los cambios en la reactividad glial podrían ser en última instancia, los responsables de la potenciación en la respuesta inflamatoria y el estrés oxidativo que se observa en el sistema nervioso de individuos seniles (Mrak RE, Griffin ST. Glia and their cytokines in progression of neurodegeneration. *Neurobiol Aging*. 2005; 26: 349-354)

La inflamación y su regulación por citoquinas han sido asociadas a diversos aspectos del envejecimiento del sistema nervioso. Se ha documentado ampliamente el impacto de los mecanismos de inflamación en enfermedades degenerativas del sistema nervioso. Sin embargo, no se puede confirmar que la inflamación efectivamente tenga un papel específico en el envejecimiento. Para entender su participación, tanto en el envejecimiento normal como en el patológico, se debe considerar que las reacciones inflamatorias no son necesariamente equivalentes; la microglía, responsable de la respuesta inmune innata en el sistema nervioso, puede ser estimulada a producir cantidades importantes de óxido nítrico (un mediador de inflamación de vida media corta clásico) sin hacerse citotóxica, o viceversa. (Bodles AM, Barger SW. Cytokines and the aging brain - what we don't know might help us. *Trends Neurosci*. 2004; 27: 621-626)

Se plantea que, durante el envejecimiento, se establecería un mecanismo de retroalimentación positivo, de manera que las células previamente enfrentadas a un estímulo, responderán de manera más robusta a un nuevo estímulo, potenciándose su efecto. Este aumento progresivo de la posibilidad de respuesta microglial, incrementa la probabilidad que se genere una respuesta inflamatoria. De hecho, con la edad, la microglía tiende a producir más citoquinas después de una injuria. La inyección de lipopolisacáridos (LPS, una endotoxina bacteriana), produce una elevación más dramática de Interleuquina-6 (IL-6) y Factor de Necrosis Tumoral (TNF) en animales de mayor edad.

La evidencia de cambios inflamatorios asociados a la edad es variable dependiendo si se evalúan los niveles de citoquinas sistémicas (plasma) o en el sistema nervioso mismo. De hecho, el primero puede no reflejar la situación del segundo; de manera que el aumento

de la citoquina pro-inflamatoria IL-1 intratecal puede disminuir la inflamación periférica. Consistente con este desacoplamiento, el complejo de histocompatibilidad mayor (MHC) de tipo II, con la edad, disminuye en los macrófagos periféricos mientras aumenta en la microglía. Así, si bien se describe que citoquinas pro-inflamatorias, como IL-1, IL-6 y TNF α , y sus receptores, aumentan con la edad, la posibilidad de acceder a una respuesta definitiva se ve impedida por la dificultad de medir citoquinas en el parénquima cerebral de un individuo sano. Por lo anterior, mucho del conocimiento que tenemos hoy, depende de estudios en animales. (Terao A, Apte-Deshpande A, Dousman L, Morairty S, Eynon BP, Kilduff TS, *et al.* Immune response gene expression increases in the aging murine hippocampus. J Neuroimmunol. 2002; 132: 99-112)

Citoquinas anti-inflamatorias como Interleuquina-10 (IL-10) y Factor de Crecimiento Transformante- β (TGF β) también se elevarían en el envejecimiento. Sin embargo, para entender la asociación de inflamación y envejecimiento, es más importante la elevación de indicadores de inflamación río abajo, como los niveles de complemento C1q, lo que no podría observarse si el incremento de los factores anti-inflamatorios fuese suficiente como para mantener el balance.

El aumento de IL-6 plasmático en individuos añosos es uno de los hallazgos más consistentes, lo que tendría un valor predictivo para la aparición de alteraciones, incluyendo alteraciones cognitivas, en el futuro. Estudios animales también muestran un incremento de IL-6 en hipocampo y corteza cerebral asociado al envejecimiento, especialmente en las microglías (Yo SM, Johnson RW. Increased interleukin-6 expression by microglia from brain of aged mice. J Neuroimmunol. 1999; 93: 139-148).

La participación de IL-6 parece ser especialmente compleja, dado que en humanos, el polimorfismo genético asociado al aumento de IL-6 se asocia a una ventaja de supervivencia y la mayor concentración de IL-6 en el líquido cefalorraquídeo se asocia a un mejor resultado frente a daño cerebral traumático.

Estrés oxidativo y envejecimiento

El metabolismo energético intrínseco a la mantención del organismo, y factores ambientales (polución, tabaquismo), determinan la generación continua de radicales de oxígeno. Estos radicales producen daño oxidativo en lípidos, proteínas y ADN, y las moléculas dañadas se acumulan durante el envejecimiento (Beckman KB, Ames BN. The

free radical theory of aging matures (Physiol Rev. 1998; 78: 547-581. Sohal RS, Weindruch R. Oxidative stress, caloric restriction and aging. Science 1996; 273: 59-63).

El deterioro secundario al envejecimiento se observa más claramente en células post-mitóticas, las cuales, al ser dañadas, no pueden ser reemplazadas por células nuevas, como es el caso de la neurona. Si bien no se ha podido demostrar con certeza cuál es el papel de este daño en la senescencia, el estrés oxidativo sería uno de los mecanismos posiblemente involucrados en las enfermedades neurodegenerativas.

El estrés oxidativo puede incrementarse en el envejecimiento tanto por el aumento en la generación de radicales de oxígeno, como por la disminución de la capacidad de eliminar estos radicales (mecanismos anti-oxidantes). Aún hay discusión respecto a la aparente disminución de los mecanismos anti-oxidantes durante el envejecimiento. Sin embargo, las evidencias disponibles, con respecto a la vida máxima de los individuos, sugieren que los mecanismos de defensa contra oxidación no serían muy relevantes. Los niveles de enzimas anti-oxidantes y los anti-oxidantes de bajo peso molecular muestran una correlación inversa con la longevidad máxima de los animales, lo que indica la actividad pro-oxidativa como tal es lo más relevante. Tampoco se ha encontrado que la suplementación con antioxidantes o el efecto contrario, la eliminación de mecanismos antioxidantes, modifique en forma significativa la sobrevivencia máxima de un animal. En cambio, estudios de la sobrevivencia promedio sugieren que en los animales tratados con terapia anti-oxidante, estos pueden ser protectores no específicos efectivos para diversas causas de mortalidad temprana. Estos efectos protectores pueden tener gran importancia para la población humana dado que por sus condiciones de vida, el hombre habita en un medio ambiente adverso, sometido por ejemplo a radiaciones y compuestos tóxicos, por lo que están expuestos a daño por estrés oxidativo de origen exógeno.

El sistema nervioso es especialmente susceptible a sufrir daño oxidativo debido a varios factores, entre los que se destacan su alto consumo de oxígeno, su dependencia en el metabolismo aeróbico de carbohidratos y su compleja composición de lípidos de membrana. Los radicales libres son generados en muchos sitios celulares, pero la cadena respiratoria mitocondrial es una de sus fuentes principales. Al respecto, los animales tendrían mecanismos reguladores activos durante el desarrollo que monitorizarían la actividad mitocondrial y, en respuesta, establecerían las tasas de respiración, comportamiento y envejecimiento que persisten durante la vida adulta. Si bien muchos de

estos estudios han sido realizados en animales (incluso invertebrados, como *c. elegans* en el manuscrito recién mencionado), los resultados son relevantes en cuanto nos sugieren que al menos algunas de las intervenciones dirigidas a disminuir los efectos del envejecimiento, tendrán que plantearse en etapas tempranas y no durante la vida adulta del individuo.

Aunque los radicales afectan a diversas macromoléculas, incluyendo proteínas, lípidos y ADN, el daño al ADN parece ser especialmente importante para el envejecimiento (más aún para células post-mitóticas como las neuronas). Los radicales generados en la mitocondria, dada su vida media extremadamente corta, dañan especialmente estructuras de la matriz mitocondrial, como el ADN mitocondrial (ADNmt), perturbando aún más la función mitocondrial. Las mutaciones en el ADNmt, tanto deleciones como mutaciones puntuales, se acumulan en el envejecimiento y se expanden clonalmente, con las consecuentes alteraciones para la función celular. Las alteraciones pueden incluir la depresión de la respiración celular, el aumento de la formación de radicales y el aumento de la susceptibilidad a la apoptosis gatillada por el estrés oxidativo; además de la liberación de radicales al extracelular con el daño consiguiente a las células vecinas. La alteración de la degradación lisosomal de mitocondrias que han sufrido daño oxidativo también contribuye al proceso de envejecimiento.

Basada en los estudios que asocian el aumento del estrés oxidativo al envejecimiento, se ha potenciado una línea de investigación que propone que la disminución de la ingesta calórica se asocia a un incremento de la resistencia del sistema nervioso a sufrir los desórdenes neurodegenerativos del envejecimiento. El efecto neuroprotector dependería de la disminución en la generación de radicales de oxígeno y a un incremento en la producción de factores neurotróficos y chaperonas de proteínas.

Regulación del Calcio y expresión génica en el envejecimiento

Trabajos desarrollados en las últimas 2 décadas sugieren que cambios discretos en la regulación del calcio podrían modular gradualmente el envejecimiento cerebral normal, y al mismo tiempo, aumentar su vulnerabilidad a enfermedades neurodegenerativas como la EA. La señalización por calcio depende de la elevación transitoria de su concentración intracelular. Esta elevación gatilla, en forma selectiva, diferentes vías de señalización, dependiendo de la concentración del calcio y de sus características temporales y

espaciales. La regulación de la homeostasis del calcio en las células cerebrales se perdería en forma temprana durante el envejecimiento, alterándose múltiples vías de señalización y afectando en forma adversa la fisiología celular y diversas funciones moleculares.

En el cerebro de individuos envejecidos, se ha observado la existencia de un aumento de la post-despolarización dependiente de calcio, aparentemente secundaria al aumento de canales de calcio voltaje-dependiente tipo-L, lo que se asociaría en forma consistente a la alteración de la función neuronal y de los procesos cognitivos. Además, la célula produce elevaciones mayores del calcio en respuesta a un estímulo dado. El retículo endoplásmico parece jugar un papel importante en la regulación del calcio, y de hecho, su capacidad de secuestrar calcio libre en las neuronas disminuye con la edad. Otro organelo subcelular importante para la regulación del calcio, es la mitocondria. Como ya se mencionó previamente, en el envejecimiento normal también existe una disminución generalizada de la capacidad funcional mitocondrial. Aunque el mecanismo exacto se desconoce, se observa una disminución en la actividad de varios de los complejos proteicos de la cadena transportadora de electrones. Es relevante que muchos de los cambios en la homeostasis del calcio y en la función mitocondrial no afectan a la célula en condiciones de reposo, sino que se manifiestan sólo en condiciones de actividad, lo que probablemente es reflejo de sus condiciones limitantes en la regeneración energética.

Como resultado de las alteraciones en la homeostasis del calcio, y particularmente durante períodos de actividad neuronal intensa, el calcio se mantiene ya sea más elevado o por más tiempo, pudiendo activar de manera excesiva una variedad de respuestas tales como la excitabilidad de membrana, reorganización del citoesqueleto y extensión de procesos neurales, plasticidad sináptica, adhesión celular, inflamación, regulación del ciclo celular, crecimiento y muerte celular. En los últimos años, se ha visto que estas respuestas son mediadas, al menos parcialmente, a través de la regulación de la expresión génica por la cascada de señalización del calcio.

Estos cambios en la expresión génica no son una respuesta tardía a la degeneración, sino que se asocian al inicio de las alteraciones cognitivas. Varios genes que regulan el metabolismo energético mitocondrial se encuentran disminuidos, correlacionándose positivamente con alteraciones del comportamiento.

Los hallazgos más frecuentes en la resonancia magnética por imágenes (RMI) asociados con la hipertensión arterial son la leucoaraiosis y los infartos lacunares. La **leucoaraiosis** o **“infartos incompletos”** son la consecuencia de estenosis críticas que ocurren en múltiples arteriolas y arterias cerebrales pequeñas, que provocan áreas dispersas de hipoperfusión que en las imágenes se observan como áreas de rarefacción de la sustancia blanca o leucoaraiosis. La principal característica es la ausencia de necrosis y cavitación completa. Neurológicamente, estas lesiones son similares a las que se observan en el área menos dañada que rodea los infartos isquémicos o sea a la zona de transición entre la normalidad y la necrosis. Generalmente se afecta la sustancia blanca profunda del área del periventrículo. Los **infartos lacunares** o infartos completos, que pueden ser únicos o múltiples, sintomáticos o asintomáticos, se vinculan a oclusión completa de las arterias perforantes y sus ramas, incluidas las lenticuloestriadas y las talamoperforantes. Su característica principal es el hallazgo de áreas de necrosis y cavitación por pérdida de todos los elementos tisulares: neuronas, oligodendrocitos, astrocitos y células endoteliales.

En diferentes contribuciones científicas se ha señalado que, por efecto de la edad, los vasos cerebrales sufren una reducción de la densidad capilar en las áreas corticales y un engrosamiento progresivo a nivel intimal celular en las arterias intracraneanas. A su vez, se produce la elongación de los vasos, que llevaría a la formación de pliegues o tortuosidades. Estas ocurren particularmente en las arterias largas y penetrantes que irrigan la sustancia blanca profunda. La perfusión de la sustancia blanca periventricular, irrigada por las porciones distales de estos vasos, se ve afectada ante cambios mínimos en la PA como resultado de estas tortuosidades y elongaciones, por lo cual aun los valores normales de PA pero asociados con variabilidad elevada pueden provocar hipoperfusión cerebral. Es importante destacar, además, que la ausencia del mecanismo de autorregulación cerebral en los pacientes hipertensos, que generalmente se atribuye a la arterioesclerosis, podría ser el resultado de este mismo proceso. A esta situación se le agrega una reducción de la luz de estos vasos como consecuencia de esclerosis, por lo cual la arquitectura normal es reemplazada en la subíntima por fibras colágenas con depósito de sustancia hialina con cambios mínimos en la íntima y en la media.

La disminución del Peso Cerebral asociada al “envejecimiento normal” se ha atribuido a la aterosclerosis de los vasos del polígono de Willis, a la pérdida de lípidos y proteínas, a

decremento del flujo sanguíneo cerebral con aumento de la resistencia vascular cerebral, o el conjunto de lo antes mencionado sin precisar cuál es el elemento primario y cuales los secundarios.

Dos grandes estudios han evaluado la correlación clinicoradiológica en sujetos ancianos y su repercusión sobre el área cognitiva. El Longitudinal Population Study evaluó sujetos de 70 años y luego de un seguimiento clinicoradiológico y cognitivo durante 15 años encontraron que aquellos sujetos que al inicio habían presentado valores más elevados de PA eran los que desarrollaron daño de la sustancia blanca cerebral, comprobado por tomografía computarizada, y cuadros de demencia. En el estudio Cardiovascular Health Study (CHS) en los individuos mayores de 65 años se pudo demostrar una correlación entre las lesiones de la sustancia blanca, valoradas por RMI, con la edad, la PAS y con un VEF1 (volumen de espiración forzado) disminuido. Las conclusiones del estudio determinaron que la mayor severidad de las lesiones cerebrales se correlacionaba con un grado mayor de deterioro en las funciones cognitivas y de la marcha, que debe considerarse un factor de riesgo independiente.

Existe un estudio reciente, llevado a cabo en 46 individuos, mentalmente sanos y sin enfermedades que pudiesen afectar las funciones cerebrales, todos mayores de 65 años: 11 ancianos "jóvenes" (65-74 años); 15 medianamente viejos (75-84 años) y 20 muy viejos (80-95 años). Todos fueron estudiados psicológica y neurológicamente una vez al año. Se les hizo IRM al inicio del estudio y luego una vez al año para los muy viejos y dos veces al año a los otros dos grupos. Las mediciones incluyeron el volumen intracraneal total supratentorial (VIS) y el volumen cerebral total supratentorial (VCS). De acuerdo con la predicción del estudio, se encontró que tanto el VIS y el VCS disminuían con la mayor edad. Curiosamente los cambios no fueron de la magnitud reportada anteriormente por otros autores, lo cual puede explicarse por lo estricto del análisis con que se llevó a cabo este estudio.

Asimismo, los estudios microscópicos muestran discrepancias ya que se tiende a enfatizar la pérdida de neuronas en las áreas asociativas neocorticales y en la arquicorteza. En esta última, efectivamente, se ha confirmado la pérdida neuronal, pero de igual magnitud en los individuos cognoscitivamente sanos como en los que muestran cuadro demencial. En cambio la pérdida neuronal neocortical continúa siendo un tema de

discusión por la incongruencia de los hallazgos, ya que mientras en unos se afirma disminución grave en otros la consideran poco relevante.

Vale mencionar que ya en 1933, Gellerstedt estudió microscópicamente 500 cerebros de seniles normales cuyas edades oscilaron entre 65 y 97 años, y los comparó con cerebros de enfermedad de Alzheimer y de seniles con trastornos psiquiátricos; la presencia de placas seniles, degeneración neurofibrilar y disminución de la densidad neuronal no mostraron diferencias significativas entre los tres grupos estudiados. Sin embargo, ese autor señaló que en los cerebros de seniles con demencia había mayor cantidad de cambios patológicos en las estructuras diencefálicas. Los hallazgos de Gellerstedt han sido confirmados por Corsellis, Malamud, y Yakolev. Ya en 1968 Seitelberger había señalado que en el estudio de la patología cerebral en la senectud se deben considerar en conjunto las alteraciones neuronales, gliales y vasculares en el Sistema Nervioso Central.

Debemos de tener en cuenta estas aportaciones conceptuales:

- El envejecimiento es un proceso degenerativo multifactorial; es decir, está determinado por factores genéticos y ambientales muy diversos.
- El grado y velocidad de envejecimiento varía ampliamente de unos individuos a otros de la misma especie, dependiendo de los factores internos y externos a los que puedan verse expuestos a lo largo de su vida.
- El grado de deterioro es distinto de un órgano a otro en cada individuo; en otras palabras, el envejecimiento no es homogéneo en el conjunto de órganos y sistemas (7)

Como todo órgano el cerebro (Sistema Nervioso Central) no escapa del deterioro con el paso del tiempo, y con más razón si tenemos en cuenta que las células de dicho órgano son células postmitóticas y que su capacidad de regeneración, aunque presente, es limitada. Tanto en el ser humano como en otras especies hay una disminución de las funciones cognitivas en edades avanzadas, principalmente las relacionadas con las funciones ejecutivas, procesos de atención, aprendizaje y almacenamiento de información. Esto va a depender en gran medida de la variabilidad interindividual, la coexistencia de enfermedades y la capacidad de compensación de defectos funcionales que posee el SNC.

Sin embargo, debemos de tener en cuenta que en el cerebro envejecido:

- El envejecimiento no afecta globalmente al cerebro sino a partes discretas del lóbulo frontal y temporal, que participan en las capacidades ejecutivas y de almacenamiento de informaciones nuevas.
- El cerebro de las personas adultas mayores es capaz de utilizar estrategias funcionales compensatorias de posibles deficiencias funcionales y/o estructurales.

Estos fenómenos conocidos como plasticidad cerebral pueden disminuir o enmascarar la expresión clínica del envejecimiento cerebral (8). Es aquí donde debemos de tener en cuenta los conceptos de reserva cerebral (peso del cerebro, número de neuronas y redes interneuronales) y reserva cognitiva (escolaridad, habilidades y conocimiento adquirido durante toda la vida), pues éstos pueden hacernos ver como varía de un individuo a otro las características clínicas del Deterioro Cognitivo Leve e incluso en la evolución de una demencia.

A pesar de los numerosos trabajos realizados sobre envejecimiento normal, no se ha conseguido establecer una diferencia nítida entre los cambios cognitivos que se producen en el envejecimiento normal y en el DCL-demencia. Hay que tener en cuenta que la variabilidad en el funcionamiento intelectual aumenta con la edad, de manera que partir de los 65 años, nos encontramos con sujetos sanos cuyo rendimiento cognitivo varía tremendamente; por lo tanto podemos ver sujetos sin demencia en la áreas más bajas de la normalidad con rendimientos peores que sujetos con demencia situados originalmente en las áreas altas. Otro elemento importante a tener en cuenta es que las formas más frecuentes de demencia en el anciano comienzan por lo general por una acentuación del déficit común con el envejecimiento, por lo que en un primer momento la diferenciación clínica es muy difícil.

El diagnostico diferencial entre el envejecimiento normal y la EA se plantea únicamente en una fase prodrómica o muy precoz de la enfermedad. Sería inadmisibile atribuir simplemente a la edad alteraciones apreciadas en un cuadro clínico bien caracterizado.

La raíz del problema estriba en los cambios cognitivos asociados al envejecimiento normal. Aunque estos cambios varían de individuo a individuo, los jóvenes y los ancianos pueden diferenciarse, por lo general, por el rendimiento en la resolución de tareas nuevas

y en la velocidad de procesamiento de la información. En ambos procesos salen favorecidos los jóvenes.

En el trasfondo de las controversias encontradas, se encuentra el enigma de si el DCL en el anciano, la demencia leve y la EA forman un continuum o si son entidades clínicas diferentes. Incluso podríamos poner a discusión si el DCL podría considerarse una enfermedad en sí. Pienso que podríamos considerarlo un síndrome pues puede ser causado por diferentes entidades gnoseológicas y gran variabilidad individual.

Para ello sería importante continuar estudios de incidencia y prevalencia de los trastornos asociados a la edad y estudios longitudinales de tales trastornos valorando su evolución y en qué proporción desarrollan demencia.

Estudios recientes han mostrado que la enfermedad de Alzheimer puede iniciarse varios años previos al diagnóstico clínico de demencia. Esta fase preclínica puede ser aún más larga en la medida de que la capacidad intelectual previa del paciente sea mayor.

El deterioro cognitivo inicial en pacientes mayores ha recibido distintas denominaciones, tales como: "olvidos senescentes benignos", "deterioro de la memoria asociado a la edad", "deterioro cognitivo asociado a la edad" y "deterioro cognitivo leve"; siendo en la actualidad éste último término el más ampliamente aceptado. A diferencia de las descripciones previas, el deterioro cognitivo leve establece como una entidad patológica la declinación exclusiva de la memoria, en vez de considerarla como una condición fisiológica normal de la senencia.

El deterioro cognitivo leve se ha asociado además a alteraciones cuantitativas y cualitativas en estudios de neuroimágenes, así como a factores de riesgo biológicos y ambientales, que apoyan la hipótesis de que se trata de estadios iniciales de demencia en una gran proporción de casos. Idea que se apoya además en estudios de anatomía patológica que muestran que un porcentaje importante de pacientes con deterioro cognitivo inicial tienen depósitos neurofibrilares, placas neuríticas y severa disminución neuronal a nivel de hipocampo y corteza entorrinal, compatibles con el diagnóstico patológico de enfermedad de Alzheimer.

En este nuevo grupo de pacientes se está desarrollando una amplia línea de investigación que busca definir factores predictores de demencia y encontrar estrategias terapéuticas para retardar o idealmente prevenir un deterioro cognitivo mayor.

Neurobiología de la memoria

En párrafos anteriores hemos señalado las áreas cerebrales que parecen estar implicadas en la memoria y sus diferentes tipos. En este apartado intentaremos un acercamiento a las teorías actuales sobre los sucesos a nivel morfológico y bioquímico que ocurren en las áreas que sustentan la memoria.

A principios de siglo el histólogo español Santiago Ramón y Cajal postuló que el aprendizaje conllevaría un cambio morfológico en las conexiones neuronales. Este planteamiento fue desarrollado por diferentes escuelas europeas y americanas para confluir dentro del concepto de "plasticidad neuronal" ampliamente utilizado por los neurocientíficos actuales, según el cual nuestro cerebro puede modificarse en respuesta a la experiencia. Estas modificaciones ocurren a nivel ultraestructural y consisten básicamente en un aumento del número de sinapsis interneuronales, de la longitud de las densidades postsinápticas y de la concentración de neurotransmisor presináptico. Estos cambios se producen por una actividad bioeléctrica repetitiva en aquellas zonas activadas por el proceso de la memoria.

Se sabe que cuando el cerebro mantiene actividades psíquicas que podríamos encuadrar dentro de la memoria a corto plazo o de trabajo, surge una actividad bioeléctrica en zonas como el área prefrontal, frototemporal o áreas de asociación temporoparietooccipital según el tipo de información que estemos recibiendo e interpretando (17, 19).

El proceso de codificación, almacenaje y recuperación de la memoria a largo plazo implica, según indicamos en apartados anteriores, a estructuras subcorticales como núcleos talámicos y sistema límbico, al neocórtex y a las interconexiones entre estos sistemas. En el neocórtex frontal, auditivo (temporal) y visual (occipital) y sus áreas de asociación, las "experiencias mentales" estarían almacenadas en redes modulares (teoría modular de la memoria) para los distintos tipos de información visual, verbal, etc., interconectadas entre sí por fibras paralelas que asociarían a los módulos de la red (23).

Especulativamente se piensa que la interconexión entre módulos se realizaría de forma selectiva para las distintas "experiencias mentales". Estructuras subcorticales como

subículo, amígdala y núcleo dorsomedial del tálamo, se conectan con neuronas modulares del neocórtex (neuronas estrelladas espinosas) que a su vez sinaptan con la dendrita apical de las neuronas piramidales, lo que le permite modificar las uniones en paralelo de estas neuronas y, por lo tanto, preparar la red para el proceso de codificación.

El circuito de Papez y sus conexiones con el neocórtex hacen que los impulsos eléctricos de este circuito estimulen directamente las sinapsis de las neuronas estrelladas y de las neuronas piramidales mientras dura el proceso de consolidación de un recuerdo ⁽¹⁷⁾. También es conocido que la estimulación colinérgica actúa sobre las neuronas del córtex a través de los núcleos septales, especialmente el de Meynert. Por otra parte, en la recuperación de la información almacenada parece que el núcleo dorsomedial del tálamo desempeña un importante papel en el "encendido" de las neuronas corticales.

Durante el proceso de codificación y almacenamiento de la información se producen unos cambios bioeléctricos, bioquímicos y finalmente morfológicos en el complejo hipocampal y en las neuronas del córtex. En la década pasada se gestó una hipótesis global de funcionamiento según la cual, después de una estimulación eléctrica repetitiva, se produce un aumento de la amplitud de los potenciales postsinápticos excitadores potenciando la sinapsis (potenciación de larga duración) ⁽²⁴⁾.

Los mecanismos bioquímicos que subyacen en esta potenciación presentarían la siguiente secuencia: la estimulación repetitiva (tetánica) produce una descarga de glutamato (neutransmisor excitatorio) que abre los canales de calcio de la membrana neuronal con la consiguiente entrada del ion y su unión a una molécula de calmodulina. El complejo Ca-calmodulina activa distintos sistemas enzimáticos y síntesis de proteínas estructurales que van a dar lugar a un aumento numérico de los receptores activos del glutamato, lo que a su vez incrementará la reactividad de la membrana. Por tanto, parece ser que el trasfondo molecular más importante en la codificación y almacenamiento de la memoria está en crear nuevas sinapsis interneuronales sobre áreas previamente estructuradas para este fin y crear así direcciones de estímulos para los distintos recuerdos que serán "encendidos" conforme se realice la recuperación de la información

(17, 24).

En las últimas décadas, diferentes estudios experimentales en animales han puesto de manifiesto que la síntesis proteica, especialmente de glucoproteínas, es esencial para la

elaboración de la memoria a largo plazo. Estas glucoproteínas actuarían como pro-teínas estructurales que facilitarían las conexiones interneuronales.

En resumen, parecen existir distintos funcionamientos para la memoria a corto y largo plazo. Sin embargo, también hay grupos que postulan la existencia de un contínuum entre ambas memorias, con un sustrato anatómico similar y unos cambios bioquímicos y ultraestructurales en "cascada" según se trate de memoria a corto o a largo plazo.

Importancia Clínica del DCL

Ahora bien, éste tema deviene importante para los profesionales de la salud, en tanto por la conocida relación que tiene con la evolución del deterioro cognitivo hacia una demencia, que incapacite al sujeto en su independencia vital.

La mayor parte del conjunto de patologías que conllevan un deterioro cognitivo progresivo y que conducen a un proceso de demencia, tienen como criterio diagnóstico fundamental la objetivación de un deterioro cognitivo significativo para la persona que lo padece, siendo la afectación de los procesos de memoria los que poseen un papel más predominante.



Es ya una crisis global largamente anunciada y con claras perspectivas de empeorar. La incidencia de la enfermedad de Alzheimer (EA) en la población menor de 65 años es de 0,5 nuevos casos por 100.000 habitantes al año. Esta cifra crece exponencialmente con el envejecimiento hasta alcanzar una media de 6 (4 en Rochester y 12 en la población afroamericana de Nueva York). En estos momentos se ha calculado que la prevalencia

mundial de la EA es de unos 20 millones de pacientes. Dado el progresivo envejecimiento de la población se estima que estas cifras se doblaran cada década, llegando a los 40 millones de afectados en 2020 y a 80 en 2040, sobre todo a expensas de los países en vías de desarrollo. (Comentó el *El Dr. Blesa Director del Servicio de Neurología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona*, 15/10/2008)

Otro aspecto a tener en cuenta respecto a la evaluación del DCL, es que la evidencia del deterioro en la memoria podría ser insuficiente para distinguir el MCI de la EA en su fase pre-clínica y del declive normal asociado a la edad (Celsis, 2000).

Siguiendo con la importancia de la evaluación de los procesos de memoria para llegar a un diagnóstico temprano del deterioro cognitivo, es necesario señalar la importancia que tiene el determinar cuáles son las principales causas que producen un empobrecimiento del rendimiento mnésico.

En este continuo que abarca desde la normalidad hasta un estadio de demencia severa, el rendimiento cognitivo de las personas mayores conlleva un declive de la memoria (especialmente de la memoria secundaria o de fijación), un enlentecimiento perceptivo-motor y, en general, de las habilidades constructivas y visuo-espaciales complejas, propias de la inteligencia fluida. Estos declives tienen un carácter sub-clínico, observados por medio de instrumentos psicométricos y en personas mayores de 75 años (Bermejo, 2001).

El Deterioro Cognitivo se sostiene por varias causas a tener en cuenta para el diagnóstico diferencial:

Importancia médica del Deterioro Cognitivo y su detección

Demencias:
Alta prevalencia: 80% de los casos no han sido detectados/tratados
Mayor prevalencia en residencias de personas de 60 o más años. Alta incidencia: 1% en mayores de 65 años y 7% en mayores de 85 años.
Pseudo-demencias depresivas
Déficit focales cognoscitivos:
Pacientes neurológicos, neuroquirúrgicos, etc.
Deterioro Cognitivo Leve

Déficit cognitivos en los hospitales generales (26 – 33%)
Alta incidencia de estados delirantes o estados confusionales agudos (13 – 24%)
Cribados en entornos especiales
Urgencias
Motivos Legales
Ensayos clínicos e investigación:
Criterios de inclusión y exclusión

El **Deterior Cognitivo Leve** (DCL) se trata de una entidad controversial y debe de distinguirse del declive fisiológico, normal de las funciones cognitivas en las personas adultas mayores. Pero su frecuencia en la población general y sus posibles implicaciones, lo han convertido en un problema de salud pública, dado el aumento de la población de 60 años y más. El aumento de la longevidad determina que la mayor parte de los países desarrollados y algunos como Costa Rica exhiban una expectativa de vida al nacer de aproximadamente 76 años mientras que disminuye la fecundidad por lo cual ha variado en forma notable la pirámide poblacional del planeta. Según las proyecciones demográficas, se estima que la proporción de personas mayores de 65 años alcanzará el 20-25% en el año 2020. El segmento de la población que más se expande es el correspondiente a los mayores de 75 años, mientras que la base se reduce drásticamente por la caída brutal de la natalidad (30).

Es bien conocido el impacto que sobre la sociedad tiene el envejecimiento progresivo de la población, aun más si sumamos la morbilidad que este fenómeno conlleva. Costa Rica, junto con países Cuba, Uruguay, Chile y Argentina ocupan los primeros lugares en América Latina, en porcentajes de envejecimiento, encontrándose en la categoría de “vejez demográfica”.

A pesar de los avances en la búsqueda de marcadores biológicos para la detección temprana del síndrome demencial, el diagnóstico precoz sigue siendo por medios de evaluaciones neuropsicológicas por medio del estudio del perfil cognitivo del paciente, y análisis cualitativos–cuantitativos de sus funciones, deficitarias así como las preservadas, por tanto:

- Nos aproximamos al estudio y diagnóstico de los trastornos intermedios entre envejecimiento normal y demencia

- Integramos la neuropsicología con el resto de las pruebas complementarias, favoreciendo el diagnóstico clínico de los principales tipos de demencias
- Y logramos el diagnóstico diferencial entre los diferentes tipos de demencia.

La aplicación de la neuropsicología en esta área está influenciada por los conceptos de DCL y el propio concepto de demencia. Y su demarcación está determinada por criterios cualitativos y cuantitativos. EL DCL solo afecta a un área cognitiva, mientras que la demencia afecta a varias funciones cognitivas; y la intensidad de la interferencia que este déficit produce en las actividades de la vida diaria del paciente, está presente en las demencias.

Uno de los principales problemas para el diagnóstico del deterioro cognitivo leve es el determinar en qué medida están afectados los procesos de memoria. Algunos criterios establecen que para llegar al diagnóstico del deterioro cognitivo leve, el rendimiento del paciente en tareas de memoria tiene que ser inferior a la media de la puntuación obtenida por personas adultas normales. Sin embargo, otros criterios establecen que para el diagnóstico del deterioro cognitivo leve, los pacientes tienen que ser comparados con sujetos de su misma edad y nivel educativo (López, 2001).

Actualmente no se dispone de instrumentos eficaces que posean una alta fiabilidad para la detección precoz del deterioro cognitivo. El desarrollo de estos instrumentos y su viabilidad depende, entre otros muchos factores, de la disponibilidad de “tests de cribaje” con una alta *sensibilidad*, *especificidad* y un gran valor *predictivo*.

Es importante resaltar la utilidad de una versión del MMSE de Folstein y otros (1975), para la detección del DCL y procesos de demencia en personas mayores. Esta versión denominada *Modified Mini-Mental State Examination* (3MS) (Teng y Chui, 1987), consta de un recuerdo demorado adicional de tres ensayos de los tres ítems de recuerdo del MMSE. Con ello se ha logrado aumentar su *sensibilidad* de un 70.8 a un 83.3 %, y su *especificidad* de un 84.6 a un 90.4 % respecto al MMSE. Los resultados han demostrado que el recuerdo acumulado de los 3 ítems, a través de tan solo dos ensayos (el intervalo entre los ensayos de recuerdo demorado es de 5 minutos), ha logrado una *sensibilidad* del 96.2 % y una *especificidad* del 90.4 %, a la hora de diferenciar entre sujetos diagnosticados con demencia y sujetos sin deterioro cognitivo. Con los tres ensayos de recuerdo demorado se logra diferenciar a personas mayores que poseen un riesgo de

padecer un DCL de aquellos que poseen un funcionamiento cognitivo normal (Loewenstein y otros, 2000; Tombaugh y otros, 1996; Bland y Newman, 2001).

Por otro lado, hay suficiente evidencia de que en los pacientes con DCL la severidad en los déficits de la memoria episódica es más acusada en los sujetos que declinan que en los que permanecen estables. Estos hallazgos son consistentes con la alta vulnerabilidad de la memoria episódica en la fase pre-clínica de la EA (Petersen y otros, 1995; Tierney y otros, 1996b; Nielsen y otros, 1998; Jack y otros, 1999).

Una reciente e interesante investigación ha aportado una nueva luz sobre una potencial medida discriminante del perfil mnésico de pacientes con MCI que podrían estar evolucionando hacia una demencia y los que no (Harris y otros, 2001). Más concretamente, estos investigadores han planteado la posibilidad de utilizar una variable cualitativa para discriminar a los MCI que evolucionan y a los que permanecen estables. Para ello utilizan la existencia o no de intrusiones en la memoria episódica con la *Batería Signoret* (Signoret y Whiteley, 1979) de reconocimiento de una lista de palabras, en la que se toman en cuenta las palabras reconocidas como pertenecientes a la lista pero que no lo eran (intrusiones). Con ello, subdividieron los sujetos con MCI según el número de intrusiones, dando como resultado dos subgrupos; MCI-I, con ninguna o una intrusión y MCI-II con 2 o más intrusiones.

Los resultados de diversos estudios han demostrado que los sujetos con DCL se diferencian significativamente de los sujetos con Alteraciones de la memoria relacionadas con la edad (AAMI) en todos los parámetros estudiados, excepto en memoria episódica lógica (inmediata y diferida), en recuperación por elección múltiple y en el índice de recuperación por elección múltiple. También se observó que los sujetos DCL-I se parecen más al AAMI y se diferencian de los DCL-II y los pacientes con EA en tareas de recuerdo con clave semántica y en el reconocimiento por elección múltiple. Sin embargo, los sujetos con DCL-II tuvieron un rendimiento similar a los pacientes con la EA y diferente a los sujetos con AAMI en recuerdo libre diferido, el índice de olvido, la recuperación con clave semántica, el índice de aprendizaje y el índice de reconocimiento por elección múltiple. Esto podría ser indicativo de que, por un lado, los sujetos con DCL-I tienen problemas en el mecanismo de búsqueda de la información, aspecto que ocurre de forma normal en el proceso de envejecimiento, es decir se “olvidan de recordar”, y por otro lado, al grupo de sujetos con DCL-II, en dónde el problema se hallaría, más bien, en el mecanismo de codificación de la información, de forma similar a lo que ocurre en la EA.

Otro aspecto que presenta dificultades para llegar a un diagnóstico del deterioro cognitivo leve, es el de si estos trastornos de la memoria deben afectar, o no, a las actividades de la vida diaria (AVDs), para ser tenidos en cuenta. Por un lado, hay quien opina que, para hablar de un deterioro cognitivo leve los pacientes no deben tener problemas en sus tareas cotidianas, mientras otros opinan que, al menos, debe existir un mínimo de alteración en las AVDs., en especial las personas que han desarrollado labores que requieren un gran esfuerzo intelectual (López, 2001).

Según Petersen y colaboradores, el DCL se refiere a una fase transicional, pero progresivamente degenerativa, de la cognición que precede a un proceso de demencia. Se caracteriza primariamente por un déficit en la memoria, en un contexto de normalidad del resto de las funciones cognitivas y, por un progreso gradual y medible hacia un proceso de demencia (Petersen y otros, 2001).

Para estos autores, en general, las personas mayores que desarrollan un DCL poseen un alto riesgo de progresar hacia la EA. Estudios longitudinales han indicado que el rango de progresión de personas con DCL hacia un proceso de demencia es, aproximadamente, de un 10 a un 15 % por año, siendo este rango de progresión en la población normal de personas mayores de entre un 1 a un 2 % anual. En el curso de 4 años la progresión del DCL a EA alcanza un 50 % de probabilidad. Aunque también hay que señalar que no todas las personas que padecen un MCI progresan hacia un proceso de demencia (Petersen y otros, 1995; Flicker y otros, 1991).

No existen actualmente tests de memoria universalmente aceptados para clasificar a las personas con deterioro cognitivo leve, sin embargo, cualquier prueba que posea las características de una curva de aprendizaje con un componente de recuerdo diferido puede ser adecuada (Petersen, 2001).

Como hemos visto el término DCL no está exento de polémica. Por un lado tenemos a sus defensores, que aportan investigaciones y resultados que le dan validez como una nueva entidad clínica diagnóstica, con unas características específicas y promueven su validez como un potencial estado transicional hacia un proceso de demencia, sino como un temprano estado de la EA. Por otro lado están los críticos, que también aportan estudios y datos en su contra, fundamentalmente en lo que se refiere a su estatus como entidad nosológica y clínica, y a los procedimientos de evaluación neuropsicológica utilizados para su diagnóstico clínico, ya que no está del todo claro si el término DCL

constituye un síndrome clínico homogéneo, o es más bien un proceso normal del envejecimiento, susceptible de conllevar un declive mnésico en el que se encontrarían un gran número de personas mayores que cursan un envejecimiento no patológico.

Condiciones indispensables para el diagnóstico etiológico y diferencial sindrómico del deterioro cognitivo que alcanza demencia:

Es indispensable realizar la exploración física general y neurológica de los pacientes más las pruebas complementarias, orientadas preferentemente a descartar causas secundarias. En la exploración general se evaluará la talla, el peso corporal y los signos vitales, el estado de la piel y las mucosas, la palpación de los pulsos periféricos, del tiroides y del abdomen, así como la auscultación cardíaca (soplos y arritmia) y carotídea (soplos).

En el examen neurológico se explorará minuciosamente el nivel de conciencia y los signos meníngeos, la presencia de signos de liberación frontal (reflejos de succión, prensión, hociqueo, glabellar, palmomentoniano) que denotan un deterioro significativo, de signos focales motores (paresias, signo de Babinski, déficit sensorial, defectos del campo visual, falta de coordinación de los movimientos, etc.); y signos extrapiramidales (temblor, rigidez, alteración de los reflejos de actitud y postura, mioclonías, etc.). Se buscarán igualmente alteraciones de la marcha, trastornos del lenguaje (afasia, disnomias, estereotipia, neologismos, etc.), de pares craneales y del fondo de ojo.

Los estudios o exámenes complementarios que se recomiendan realizar a los pacientes con evidencia de deterioro cognitivo dudoso y/o significativo, con el objetivo de identificar su causa son: hemograma completo, velocidad de sedimentación globular (VSG), bioquímica (creatinina, glicemia, colesterol, pruebas de función hepática, calcio, sodio y potasio, hormona estimulante del tiroides [TSH] y vitamina B12), serología, VIH y parcial de orina (proteinuria y leucocituria). Si la historia clínica lo aconseja se indicará también un electrocardiograma (ECG) y una radiografía de tórax.

La tomografía axial computarizada (TAC) no es una prueba concluyente en el diagnóstico de las demencias primarias, y su objetivo es descartar causas secundarias como el hematoma subdural crónico, las lesiones isquémicas, la hidrocefalia y los tumores. No obstante, se plantea su indicación¹⁰ en los casos de demencia dudosa o establecida y se

realizará obligatoriamente a pacientes con antecedentes de trauma craneal reciente o de neoplasias; o en aquellos que hayan hecho uso de anticoagulantes o tengan historia de trastornos de la hemostasia; cuando la clínica neurológica focal no sea explicable; cuando el deterioro cognitivo sea de rápida evolución (1 ó 2 meses), o de una intensidad leve a moderada; cuando son precoces las alteraciones de la marcha y la incontinencia urinaria, así como también en los casos de una edad inferior a 65 años.

Otras pruebas al alcance de unidades especializadas y que pueden ser útiles ante sospechas concretas son la resonancia nuclear magnética (RNM), más sensible para detectar cambios vasculares y lesiones desmielinizantes, y la tomografía de emisión de fotones simples (SPECT), que ayuda en el diagnóstico diferencial de las demencias. Ante un cuadro clínico muy complejo, el electroencefalograma (EEG) y la punción lumbar son también útiles en pacientes dementes jóvenes.

Estudios de Población (prevalencias e incidencias)

Las perspectivas demográficas actuales nos muestran, que la proporción de personas adultas mayores (de 60 años y más, PAM) aumente de forma espectacular en los próximos años. El envejecimiento humano es un fenómeno universal e inevitable. Estudios demográficos revelan un aumento significativo de la población mayor de 60 años, no sólo en países desarrollados donde es del 12 al 15%, sino también en países en vías de desarrollo. Trabajos de proyección de crecimiento poblacional realizados en el Perú muestran que representan el 7.4% de la población y se espera que dicho grupo crezca hasta el 12% para el año 2025 (56, 57)

La CEPAL advierte sobre envejecimiento de población en América Latina:

04 de diciembre, 2007. La población de América Latina envejece a un ritmo lento pero sin retrocesos, lo cual tendrá un gran impacto en la sociedad y en las políticas públicas, advirtió hoy el secretario ejecutivo de la Comisión Económica para América Latina y el Caribe (CEPAL), José Luis Machinea. El funcionario, habló del tema en la apertura de la segunda Conferencia sobre Envejecimiento en la región que se celebra en Brasilia. Machinea destacó que existe una amplia brecha entre lo que estipulan las legislaciones sobre los derechos de las personas mayores de 60 años y lo que ocurre en la práctica. En ese sentido, una gran parte de esa población no tiene acceso a servicios básicos como la seguridad social y la salud. Por esa razón, es fundamental que los Estados avancen en fortalecer la protección de esas personas, subrayó Machinea. Un informe sobre

envejecimiento en América Latina de la CEPAL estima que para el año 2050 habrá más de 180 millones de personas mayores en la región, lo que equivale a uno de cada cuatro latinoamericanos. Eso significa que entre los años 2000 y 2050 el envejecimiento poblacional se habrá triplicado. El incremento es más rápido al registrado en los países desarrollados, pero en medio de una baja cobertura de las prestaciones de jubilaciones y pensiones.

Otros cálculos más conservadores indican, que en la mayoría de los países industrializados, la proporción de Personas Adultas Mayores pasará del 10-15% en la actualidad, al 20-25% en el año 2020 (5).

Ejemplos:

Prevalencia de deterioro cognitivo leve de tipo amnésico en una población colombiana **E. Henao-Arboleda a,b, D.C. Aguirre-Acevedo a,b, C. Muñoz b, D.A. Pineda a,b, F. Lopera b**

Para determinar la prevalencia de DCL-amn (DCL amnésico) entre los participantes de la investigación, se llevó a cabo un estudio de tipo observacional, de nivel descriptivo y diseño transversal. La población estuvo conformada por adultos colombianos de ambos géneros, mayores de 50 años de edad, con diferentes niveles educativos y socioeconómicos. La muestra se integró por 848 sujetos que participaron en la investigación 'Validación de escalas y pruebas neuropsicológicas para enfermedades neurodegenerativas en una población colombiana.

Los 848 participantes están distribuidos uniformemente por sexo, edad y escolaridad, de acuerdo con el diseño del estudio. La prevalencia global de DCL-amn fue del 9,7% (82/848). Se encontró una prevalencia significativamente mayor en hombres ($\chi^2 = 6,7$; 1 gl; $p = 0,01$). La prevalencia se encontró significativamente menor en el grupo con más de 12 años de escolaridad ($p < 0,05$) y no hubo diferencias significativas de la prevalencia entre los grupos de edad ni en los diferentes estratos socioeconómicos, aunque se observó una tendencia ligeramente más alta de presentar esta patología en el grupo de mayores de 70 años. La prevalencia fue levemente proporcional por grupos de edad, aunque no significativa ($\chi^2 = 0,52$; 1 gl; $p = 0,471$), e inversamente proporcional según la escolaridad ($\chi^2 = 6,2$; 1 gl; $p = 0,012$). La prevalencia por nivel socioeconómico no mostró diferencias significativas ($\chi^2 = 0,66$; 1 gl; $p = 0,415$).

Los estudios en Perú, acerca del deterioro cognitivo en el adulto mayor son escasos y en su mayoría pequeñas series, variando las frecuencias de deterioro cognitivo moderado y severo entre 20 a 28%.⁹⁻¹² En el año 2003 el Instituto de Gerontología de la Universidad Cayetano Heredia realizó el trabajo «Valoración Geriátrica Integral en adultos mayores hospitalizados a nivel nacional» que fue publicado recientemente en la revista Diagnostico.

Este trabajo incluía como parte de la valoración geriátrica la evaluación cognitiva mediante el uso de la prueba de Pfeiffer; se halló que la frecuencia de deterioro cognitivo moderado-severo durante la hospitalización fue de 22,11%, sin embargo existen resultados que no se pudieron presentar en el informe final del estudio, que son de interés y de importancia para conocer los factores que influyen en el nivel cognitivo de esta población (65). Y aunque no fue significativa la diferencia, si determinaron un 24% de la población estudiada con DCL.

Otro estudios, fue una investigación descriptiva de tipo retrospectivo para determinar la presencia o no de deterioro cognitivo teniendo en cuenta la edad, el sexo y el nivel de escolaridad de los pacientes encuestados, del consultorio 14 del policlínico Antonio Guiteras Holmes del municipio Habana Vieja en el período comprendido entre 2004-2006. Se les aplicó el Test cognitivo “Mini-Mental State examination” de M. F. Folstein, S. E. Folstein y P. R. McHugh validado en el año 1975 el cual es una encuesta de valoración del deterioro cognitivo, y se creó una base de datos con los resultados de las respuestas de los 187 pacientes encuestados. Los resultados arrojaron que en los pacientes predominó grado leve de deterioro cognitivo. Se observó también un predominio de deterioro cognitivo de los pacientes pertenecientes al sexo femenino, el grupo atareo de mayor deterioro fue el de los pacientes mayores de 80 años y se pudo comprobar la estrecha relación entre el nivel de escolaridad y la afectación antes mencionada. (Deterioro cognitivo del adulto mayor en un consultorio médico de familia Autor: Dra. Alina de la Cruz del Valle | Publicado: 09/3/2007 | Medicina Familiar y Atencion Primaria , Geriatria y Gerontologia , Neurologia)

Pacientes deteriorados por sexo



Fuente: Resultados del MMSE

Y éstas fueron las Conclusiones:

- La población en estudio presentó un deterioro leve en general con un 43% de casos con este menor grado de deterioro y un 11 % de deterioro moderado y ningún caso de deterioro severo
- El sexo femenino resultó ser el más deteriorado con 34 pacientes lo que significo un 33.3% y el sexo masculino presentó 20 casos para un 23.5% de deterioro
- Quedó evidenciado que hay relación directa entre deterioro cognitivo y la edad al ser los mayores de 80 años los más afectados (con un total de 17 casos para un 56.7 %
- Al Analizar la relación entre Nivel escolar y deterioro cognitivo se pudo comprobar su estrecha relación con la afectación antes mencionada. Al estar en el grupo menos favorecido por el nivel escolar el mayor número de casos.

En la literatura se encuentran varios estudios que en su gran mayoría difieren en cuanto a la metodología, la escogencia de la muestra y el tipo de test que utilizan. Y son pocos los estudios que se dican exclusivamente al deterioro cognitivo leve como entidad clínica predictora de demencias futura, sino que se menciona como un elemento más dentro del estudio de síndrome demencial.

La prevalencia del DCL es elevada en la población anciana, con rasgos clínicos similares a los de edades tempranas, y se conoce que su prevalencia aumenta con la edad. Los resultados de diversos estudios presentados en la tabla siguiente (selección de estudios de amplia población, con criterios de inclusión explicitados a pié de tabla) muestran una prevalencia bastante variable, pero la prevalencia media se sitúa entre 15-20% de los

ancianos. El estudio con una prevalencia del 5,3% (Hänninen, 2002⁸⁶) está realizado en una muestra poblacional de ancianos jóvenes, por lo que no es representativo de toda la población anciana. Con estos hallazgos se puede afirmar que la prevalencia del DCL es de dos a cuatro veces superior a la prevalencia de demencia en la población anciana.

Prevalencia de ACL en el anciano.-Estudios de base poblacional*

Autor/año	Criterio Diagnóstico	DCL▲
Park, 1988 ⁹⁷	MMSE, MTS	25% hombre 45% mujeres
Clarke, 1991 ⁹⁸	MMSE, CAMDEX	27%**
Kelman, 1994 ⁹⁹	MMSE	33%
Hänninen, 1995 ¹⁰⁰	AACD (criterio)	27%**
Bermejo, 1997 ¹⁰¹	MMSE, Pfeffer	19-23%***
Graham, 1997 ¹⁰²	Test y examen clínico	16.8%
Frisoni, 1999 ¹⁰³	MMSE	15.7%
Unverzagt, 2001 ¹⁰⁴	Examen clínico	23.4%
Hänninen, 2002 ¹⁰⁵	CDR 0,5. Test	5.3%
Palmer, 2002 ¹⁰⁶	memoria&&	4-14.8%
Bermejo, 2002 ▲▲▲	MMSE	13.8-19.9%
	MMSE, Pfeffer	

Selección, sólo estudios de base poblacional (censo, lista médica), n>500

▲ Alteración cognitiva leve, no demencia; && sólo sujetos 60-76 años

▲▲▲ datos de 1997 corregidos en 2002

** incluye "minimal dementia"

*** el porcentaje varía según el criterio diagnóstico

MMSE: MiniMental State Exam; MTS: Mental Test Score

CAMDEX: Cambridge structured interview on dementia

Pfeffer functional scales (IADL scales)

AACD: IPA criteria for cognitive age-associated decline

En los datos del estudio NEDICES se realizó cribado en 5.278 ancianos, y un contingente de de 3.974 mayores completaron MMSE y Pfeffer. En este grupo se obtuvieron 172 casos de demencia (diagnóstico del neurólogo acorde a criterios DSM-III- R), un 4,3% (IC95%=3,7-4,9%), y 73 casos de demencia dudosa (diagnóstico del neurólogo efectuó), el 1,8% (IC95%=1,4-2,2%). Estos casos (demencia y demencia dudosa) constituyeron en

esta sub-muestra un 6,1%, un porcentaje levemente inferior al hallado en el total de la cohorte (101). Las puntuaciones en el MMSE (M y DE) de los 3.729 mayores que no padecían demencia (o demencia dudosa) del grupo de 3.974 mencionado, se han utilizado para el cálculo del porcentaje de sujetos con DCL (n=3.729; MMSE, M=30,11; DE=4,81 puntos, para alfabetos y M=22,53 DE=5,02 puntos para analfabetos). A la media de estas puntuaciones se descontaron 1, 1,5 y 2 DE (en alfabetos y analfabetos respectivamente) en los ancianos sin alteraciones de la capacidad funcional (FAQ de Pfeffer) y se obtuvieron las puntuaciones de los casos con DCL.

La alteración mnésica objetiva definida como una puntuación 1,5 DE por debajo de la media en el recuerdo diferido de tres palabras en el MMSE de los sujetos cognitivamente y funcionalmente normales (n=3.729; MMSE, M=1,82; DE=1,07 puntos, para alfabetos y M=1,59; DE=1,14 puntos para analfabetos) que en la práctica es no recordar ninguna palabra. Esta alteración mnésica ha mostrado con capacidad predictiva de demencia (102). En suma, en esta sub-muestra un 6,1% padecían (demencia o demencia dudosa), y un 19,9% (1 DE de los cognitivamente no dementes) a 13,8% (2 DE, ídem) ACL y alteración mnésica objetiva. Estas dos entidades sumadas eran casi tres veces más frecuentes que la demencia. En este estudio la DCL aumentaba con el envejecimiento y fue más frecuente en mujeres, y en mayores de bajo nivel cultural.

Muy pocos estudios analizan la proporción de personas que devienen con DCL desde la normalidad sobre todo desde una perspectiva poblacional o comunitaria. Kluger *et al.* (108) en una serie relativamente pequeña seguidos durante casi cuatro años detectan una conversión de la normalidad a DCL de un 5% al año, y de un 3% a demencia. Existen otros estudios con población muy anciana (106). Se requieren estudios más amplios. Los datos del estudio NEDICES al respecto no están todavía totalmente revisados y no se exponen.

Las estimaciones de prevalencia del DCL en estudios epidemiológicos sobre población general presentan grandes variaciones dependiendo de la definición utilizada y, en general, oscilan entre el 3 y el 16% (Decarli, 2003).

En otro estudio canadiense sobre la salud y el envejecimiento, el término DCL sin demencia fue definido según las diversas categorías de alteración identificadas en la

exploración clínica y en las pruebas neuropsicológicas (Grahan, 1996). La causa más frecuente identificada era la alteración circunscrita en la memoria, un equivalente muy aproximado al DCL amnésico, con una prevalencia del 5,3% en las personas mayores de 65 años (Grahan, 1997). En el seguimiento de los pacientes con DCL sin demencia vascular (estos tenían factores de riesgo vascular o antecedentes de accidentes vasculares cerebrales), se demostró que al cabo de 5 años había fallecido el 52% de los pacientes y un 46% había desarrollado demencia (Wentzel, 2001), mientras que el DCL definido por medio de criterios distintos dio lugar a una amplia gama de cifras de transformación en demencia a los 5 años (20 – 50%), de conversión en EA (11,6 – 28,8%) y de mortalidad (30,1 – 42,4%) (Hogan, 2000).

Deterioro Cognitivo Sin Demencia

Este concepto deterioro cognitivo sin demencia (DCSD) se acuñó en la encuesta poblacional Canadian Study of Health and Aging para referirse a los sujetos en los que se había evidenciado algún defecto cognitivo en la evaluación clínica o neuropsicológica, pero que no cumplían todos los criterios de demencia requeridos por el DSM-III-R. Es por tanto un concepto amplio y definido fundamentalmente por sus rasgos negativos.

Las personas adultas mayores sanas o que no presentan enfermedad evidente clínicamente presentan con frecuencia alteraciones neurológicas, entre las cuales podemos destacar:

1. Alteraciones de la memoria
2. Alteraciones de las capacidades ejecutivas
3. Alteraciones de la rapidez del pensamiento y el razonamiento

Hoy por hoy todavía nos planteamos si estas alteraciones son propias de la edad avanzada o constituyen manifestaciones de una enfermedad de la vejez, o bien un proceso degenerativo relacionado exclusivamente con el envejecimiento. Lo cual podrías entenderse como un fenómeno relacionado con el paso del tiempo. Parece demostrado que las capacidades cognitivas se mantienen invariables y estables hasta la edad de 60-70 años y que solo a partir de esas edades se pueden apreciar cambios relevantes. Los cuales pueden pasar inadvertidos de manera lenta y a penas mesurables, a no ser que se sumen trastornos metabólicos cerebrales u otras enfermedades (8, 10).

En la actualidad, y a la luz de los conocimientos es difícil resolver ésta dicotomía, pues en muchas enfermedades demenciales su evolución es desconocida, y las posibilidades de realizar diagnósticos definitivos en vida, mantiene dificultades (9).

En última instancia los trastornos cognitivos en las personas adultas mayores deben abordarse desde el punto de vista clínico como un síntoma, cuya causa debe de investigarse, huyendo de posturas nihilistas o prejuicios fatalistas que impidan un adecuado abordaje terapéutico individual y familiar, para mejorar o mantener sus calidades de vida.

Es frecuente que a las consultas del médico general o del neurólogo acudan pacientes solicitando nuestra ayuda porque tienen dificultad para acordarse de las cosas, en especial los hechos recientes; se quejan de olvido de detalles, o simplemente se notan despistados, dificultándoles en mayor o menor medida las actividades de la vida diaria.

En general se trata de pacientes de edad avanzada, que habitualmente tienen bien conservados sus recuerdos biográficos, acontecimientos históricos vividos y sucesos relevantes que ocurrieron en su infancia, juventud o en los últimos años. Sus familiares o amigos suelen ser los primeros testigos del déficit, refiriéndonos que notan al paciente "despistado", que "hay que recordarle todo" o que "tiene que esforzarse para saber lo que debe hacer en cada momento". Estos defectos de memoria dificultan en mayor o menor grado las labores de la vida diaria que van a depender fundamentalmente de los requerimientos individuales y del grado de afectación.

Obviamente, cuando las exigencias laborales, familiares o sociales son elevadas, pequeños déficit de memoria serán más ostensibles que si el ambiente general del paciente es poco exigente. El declinar de la memoria puede presentarse asociado a otras deficiencias cognitivas dentro de un síndrome de deterioro mental, o bien mostrarse aisladamente a lo largo de su evolución. Hay que tener en cuenta que uno de los síntomas cardinales de las demencias son los trastornos de la memoria y a menudo su forma de inicio.

Cuando la alteración de la memoria se manifiesta de forma aislada, no se acompaña de otros déficits cognitivos y su desarrollo es progresivo, la apreciación por parte del paciente

o sus familiares pasa por una primera fase que se considera dentro del envejecimiento normal. Sin embargo, no hay que olvidar que aunque la pérdida de memoria "fisiológica" del anciano es un hecho real, su cuantía suele ser escasa. Una afectación notoria nos debe poner en alerta, estando obligados a abordar su estudio intentando cuantificar el déficit e iniciar una aproximación diagnóstica.

La alteración cognitiva del anciano que no alcanza demencia, es decir, sin repercusión significativa en sus actividades domésticas, ocupacionales y sociales, o con una muy discreta repercusión (solo para actividades complejas) incluye 2 conceptos de gran operatividad práctica y utilidad en la clínica diaria: el deterioro cognitivo muy leve o sin demencia, y el deterioro cognitivo leve o con demencia dudosa.

En el primer caso se trata de una persona que ofrece quejas repetidas de fallos o pérdida aislada de la memoria u olvidos frecuentes, sin que se sumen afectaciones de otras áreas cognitivas. Dicho déficit aparece principalmente cuando se intenta recordar el nombre de alguna persona, lista de objetos o hechos recientes, y suele surgir de manera fluctuante en dependencia de cambios de humor, no interfiere en las actividades de la vida diaria y se constata la normalidad de los *tests* cognitivos breves (puntuaciones superiores a 24). El seguimiento clínico del paciente cada 6 meses no evidencia el empeoramiento del déficit. El aumento de la incidencia de este trastorno en el anciano con respecto a otros grupos de edades, se debe a factores sociales que limitan los estímulos vitales de estas personas y a su mayor preocupación por los problemas relacionados con su salud. Este criterio abarcaría a la definición de *alteración de la memoria asociada a la edad*, o se correspondería con los anteriores (olvido senil benigno y amnesia benigna de la vejez).

En el segundo caso existe un trastorno más pronunciado de memoria y una o más de las siguientes áreas cognitivas afectadas discretamente: atención, aprendizaje, concentración, pensamiento, lenguaje, entre otras. Condiciona problemas solo para las tareas complejas previamente bien desarrolladas, pero el déficit no ocasionará grandes molestias ni interferirá en el funcionamiento ocupacional y social del individuo, es decir, no afectará su vida de relación, por lo que la naturaleza de los síntomas no permite el diagnóstico de demencia. Los tests cognitivos breves aplicados puntuarían alrededor de 24. El seguimiento clínico del paciente cada 3 ó 6 meses nos indicará si el déficit regresa,

se estabiliza o progresa hacia la demencia, es decir, nos aclarará el diagnóstico. Este criterio es el más próximo a la definición de deterioro cognitivo asociado con la edad.

Cuando el deterioro cognitivo repercute significativamente en las actividades funcionales de la vida cotidiana, probablemente estemos ante un síndrome demencial (deterioro cognitivo orgánico o patológico o con demencia establecida). Solo una correcta valoración clínica nos indicará en qué lugar del *continuum* cognitivo- funcional: normalidad - deterioro o trastorno cognitivo leve - demencia se sitúa un paciente. A menudo, solo el seguimiento clínico confirmará si estamos frente a una situación estable o, por el contrario, progresa a demencia.



Elementos Históricos del concepto Deterioro Cognitivo

El DCL ha suscitado poco interés hasta hace pocos años, por su menor trascendencia socio-sanitaria en comparación con la demencia y por la presunción muy extendida de que es propio de la edad o debido a trastornos emocionales.

Suele atribuirse a Philippe Pinel haber introducido el término demencia en el siglo XVIII, para identificar la pérdida de funciones cognitivas de un *cerebro previamente normal*. Este concepto se mantiene hasta la actualidad. En tiempos de Pinel, el término *amnesia*, hoy en desuso, se aplicaba a aquellos trastornos mentales en los que nunca se había alcanzado un nivel de cognición normal. Hoy en día denominamos a éstos *oligofrenia*. Por ello las oligofrenias o retrasos mentales, en particular moderados o severos, que son

consideradas demencias en el sentido jurídico, no son sin embargo demencias *desde el punto de vista médico*.

La historia médica de los trastornos cognitivos en la vejez se inician con Kral, quien describió en 1958 un fenómeno clínico que denominó: Olvidos Seniles. Más tarde, el mismo autor describió dos tipos evolutivos: Olvidos Benignos y Olvidos Malignos, al observar que algunos ancianos evolucionaban a una demencia en un período de tres a cinco años (11). Sin embargo, fue criticado por falta de test objetivo para determinar el trastorno de la memoria y por la ausencia de criterios diagnósticos claros.

Posteriormente un grupo de médicos americanos intentando separar otras formas de deterioro cognitivo, acuñaron el término Trastornos de Memoria Asociados a la Edad, y elaboraron una serie de criterios operativos para su investigación (12). Así las cosas, y en los años posteriores, los fenómenos similares se han venido denominando de maneras diversas, incluyendo otros términos: deterioro cognitivo relacionado o asociado con el envejecimiento, trastorno cognitivo leve, trastorno cognitivo sin demencia, trastorno neurocognitivo leve o deterioro cognitivo leve (13). Esto nos hace pensar que determinadas enfermedades tengan una evolución lenta y que sus síntomas comiencen a florecer en las edades avanzadas.

El DCL fue inicialmente descrito por Reisberg y colaboradores al final de la década de los 80, para referirse a un grupo de personas que calificaban dentro del estadio 3 de la Escala de Deterioro Global (GDS). A mediados de los 90 el DCL fue caracterizado como un deterioro de la memoria más allá del envejecimiento, pero en el que otros dominios cognitivos estaban preservados, y las funciones de la vida diaria permanecían en gran parte intactas.

Este constructo fue esencialmente pensado para describir a personas que estaban destinadas a desarrollar EA. De hecho, mucha de la literatura revisada mantiene investigaciones tomando en cuenta éste criterio.

Más recientemente, el constructo del DCL ha sido expandido en su uso desde que los clínicos notaron que no todos los individuos con deterioro de la memoria progresaban a la EA, y por el contrario otros fenotipos clínicos pueden progresar a la misma.

En el año 2003, en una conferencia internacional realizada en Stockholmo, los criterios del DCL se expandieron hacia dos subtipos: Amnésicos (con deterioro de la memoria) y no Amnésicos (con deterioro de otros dominios cognitivos).

Si tomamos en cuenta que existe una tercera posición conceptual, que sugiere que el envejecimiento es un proceso de degeneración molecular que aumenta la susceptibilidad a determinadas enfermedades, entonces podría asumirse que el envejecimiento es un proceso metabólico subclínico, que unido a determinados factores, puede favorecer la aparición de determinadas enfermedades (como la Enfermedad de Alzheimer), y como consecuencia de su evolución, la muerte (14).

Las *Alteraciones Funcionales* que se pueden encontrar en las personas adultas mayores podrían resumirse en los siguientes:

- Las personas adultas mayores tienden a realizar las tareas cognitivas de forma distinta a como lo hacen los individuos jóvenes, incluso cuando el nivel de ejecución es similar en ambos grupos.
- Los individuos ancianos emplean más áreas cerebrales para realizar la misma tarea cognitiva que los individuos jóvenes. Los individuos de edad avanzada que realizan tareas cognitivas relacionadas con procesos mnésicos y capacidades ejecutivas utilizan áreas cerebrales más extensas que los individuos más jóvenes.
- Los mayores utilizan áreas cerebrales de ambos hemisferios (bilateralidad) para realizar tareas exclusivamente unilaterales. Durante el envejecimiento tiende a desaparecer la lateralidad de las funciones cerebrales, siendo esto uno de los rasgos característicos de la organización funcional del sistema nervioso (8).

Estos hallazgos sugieren que los cambios disfuncionales del cerebro relacionados con el envejecimiento pueden ser reversibles y/o clínicamente silentes si se mantienen en funcionamiento los mecanismos de plasticidad y compensación cerebral. Las capacidades plásticas morfo-funcionales del SNC persisten hasta edades avanzadas en animales de experimentación.

Actualmente se considera que existe una pérdida "fisiológica" de memoria durante el envejecimiento que se manifiesta a partir de los 60 años y tiende a agravarse en las décadas siguientes. Este déficit es siempre discreto, afecta sobre todo a determinadas

formas como la memoria a corto plazo (memoria de trabajo), con buena conservación de la memoria implícita. Por otra parte, en los distintos estudios longitudinales se ha encontrado que no todos los sujetos mayores la presentan ni la manifiestan con la misma intensidad (20, 21) y en muchas ocasiones se limita a ser un trastorno subjetivo, influenciado por factores como inatención, estado de ánimo, situación sociocultural, etc. Debemos tener en cuenta que la memoria es una función cognitiva más y que un deterioro importante de la misma suele asociarse a déficit cognitivo en otras áreas, pudiendo entrar en el territorio de las demencias (22).

Clínica de los Olvidos.

Un importante número de personas adultas mayores experimenta la sensación de no poder recordar cosas, y situaciones con la misma eficacia que en etapas anteriores de su vida. Generalmente se refieren a sucesos recientes, nombres de personas, además refieren enlentecimiento del pensamiento, disminución de la capacidad de atención y de tomar decisiones.

La intensidad varía en un amplio intervalo, que puede ir desde dificultades pasajeras como el olvido de un conocido, y nos dicen: lo tengo en la punta de la lengua, hasta un problemas más grave que puede dificultar aprendizajes nuevos, e incluso recordar una demencia.

En la gran mayoría de las personas mayores de 60 años no se encuentran causas orgánicas, lo cual genera incertidumbre en el médico y familiares. Es por ello que resulta importante puntualizar en los siguientes tipos de olvidos en las personas adultas mayores:

1. **Olvidos Benignos** de la persona adulta mayor: se caracteriza por repetidas fallas en la memoria y olvidos frecuentes, que se suceden cuando se intenta recordar el nombre de una persona o nombrar una lista de objetos o palabras, e incluso para recordar sucesos recientes. Esto puede aparecer con cambios en el estado de ánimo (25). Los estudios longitudinales han demostrado que los pacientes pertenecientes a estos grupos pocas veces desarrollan demencia, y podrían ser parte del diagnóstico de pseudodemencia, por lo que responden favorablemente a tratamientos con antidepresivos. También se ha visto que estos olvidos no son exclusivos de la vejez sino que se pueden ver en personas jóvenes con trastornos psicoafectivos leves. Es decir, cuando se aplican

escalas de depresión y ansiedad en este grupo de pacientes, los valores son más altos que en las personas normales, y predominan los rasgos de personalidad hipocondriacos, y una gran diferencia entre la intensidad de los síntomas y los resultados en las escalas neuropsicológicas (26). Y en la clínica cotidiana vemos que estos trastornos en los mayores está más relacionados a factores socioculturales que a factores orgánicos. Hemos conocido pacientes que llegan a consulta referidos por presentar demencia y cuando se les realizan las pruebas neuropsicológicas, y se logra una adecuada transferencia médico paciente, las confesiones son interesantes, y van desde el inicio de una jubilación temprana o forzada hasta la anulación del sujeto en la casa por los familiares, y en el vecindario. Lo cual impide una re-socialización del sujeto en su nuevo medio de influencias, y opta de manera inconsciente por no comunicarse, se deprime y aparece la pseudodemencia. Además, aparecen preocupaciones por su salud que en otras etapas de la vida eran insignificantes, el encuentro cercano a la posibilidad de la muerte es otro factor que favorece este proceso. La situación social de los ancianos, apartados de las actividades productivas, limita los estímulos vitales, produce desmotivación y una mayor preocupación por los problemas relacionados con la salud.

2. Olvidos Malignos: Son grupos de pacientes con trastornos de la memoria más pronunciados, progresivos y permanentes, que con alguna frecuencia limitan en cierta medida la vida laboral y social (27). Los estudios longitudinales han puesto de manifestó dos grupos:

- i. Los que desarrollan Demencia (Alzheimer, Vascular, Mixta)
- ii. Los que no desarrollan Demencia (permanecen estables o mejoran, responden a los antidepresivos de manera favorable; por lo que pueden incluir pacientes con depresión crónica y trastornos adaptativos mixtos ansiedad-depresión, y pueden impresionar demencia en el curso de dichas enfermedades.) Yo las considero como demencias en el curso de enfermedades psiquiátricas.
- iii. Y un grupo que se mantiene invariable que no evoluciona a demencias pero que se mantienen con quejas subjetivas de memoria, manteniéndose funcionales e independientes el resto de su vida.

Estos términos quieren reflejar generalmente los extremos del envejecimiento normal, más que describir a un precursor del envejecimiento patológico. Sin embargo, mientras que algunas investigaciones sobre estos conceptos demuestran ritmos de conversión a demencia idénticos a los de los sujetos sanos, otras han hallado un ritmo de conversión mayor.

La evolución de los trastornos cognitivos leves de las personas adultas mayores son muy heterogénea. Los estudios longitudinales en sujetos sanos muestran que el deterioro de las capacidades ejecutivas y mnésicas experimentan una progresión muy lenta después de los 60 años.

Los estudios sobre DCL, demuestran que éste síndrome es heterogéneo. Así, el 50% de los casos evoluciona hacia una demencia en un período de tres años, lo que supone un 10-15% anual. Del resto, el 40% mejora y vuelve a la situación inicial y el 10% permanece estable. La proporción de personas con trastornos cognitivos puramente subjetivos (quejas de pérdida de memoria) que alcanzan una demencia en un período de tiempo similar es mucho menor, y no supera el 20% a los cinco años (13, 27, 28).

Por tanto hay que lograr un seguimiento de éstos pacientes pues las pruebas clínicas y para-clínicas tienen valor predictivo, pues nos va a orientar en la evolución del trastorno, es decir si progresa y la velocidad de dicha progresión. Se propone que las primeras visitas sean semestrales y una vez pasados los primeros tres años sin cambios en su condición podemos pasar el seguimiento cada año.

Es interesante como el concepto de deterioro cognitivo leve en la actualidad ha venido a ocupar un lugar intermedio entre envejecimiento normal y patológico (demencia). Y se ha conocido que ésta entidad se asocia con frecuencia a enfermedades médica y neurológicas (alcoholismo, medicamentos, etc.) sin embargo en un pequeño grupo no se encuentran causas.

En otro estudio se demuestra que el 18% de los pacientes en los que no se encuentra causa del DCL, desarrollan una demencia en el primer año y medio de seguimiento, que por lo general es hacia la Enfermedad de Alzheimer (31). Esta tasa es de 10 a 12 veces mayor de lo normal, lo que demuestra que el DCL incluye muchos pacientes con una Enfermedad de Alzheimer (EA) predemencial.

Esto hace difícil la detección de casos de EA predemencial, pues el concepto de demencia incluye la dependencia para las actividades de la vida diaria tanto básicas como instrumentadas. Por tanto crear una estrategia sería crear entidades intermedias entre el envejecimiento normal y la demencia, donde se incluirán una proporción importante de pacientes con DCL en etapa predemencial.

Dentro de estas entidades se pueden incluir:

- Deterioro Cognitivo Leve (prevalencia entre 10,7 – 26,6%) (31)
- Deterioro Cognitivo Asociado a la Edad
- Deterioro Cognitivo sin Demencia

El concepto de deterioro cognitivo asociado a la edad, propuestos por el grupo de expertos de la International Psychiatric Association, incluye a los casos que presentan disminución del rendimiento cognitivo, referido por el paciente o un informante, de curso gradual y de duración mínima de 6 meses, con afectación de cualquier área cognitiva, evidenciada por una puntuación en un test neuropsicológico inferior a 1 desviación estándar de un grupo control de la misma edad y nivel educativo, en ausencia de criterios de demencia, delirium, otros procesos cerebrales, sistémicos o psiquiátricos, o ingesta de sustancias psicoactivas que expliquen el cuadro.

En varios estudios de Zaudig pone de manifiesto lo siguiente: las categorías diagnósticas de los manuales en uso (DSM IV, CIE-10) se definen por agrupaciones de síntomas y signos que están interrelacionados, con un curso clínico característico. Los estudios de agrupamientos o similares muestran la interrelación entre unos y otros síntomas, y los estudios discriminativos determinan las fronteras del síndrome, lo que permite diferenciar una categoría de las adyacentes. (31,32, 33). Este autor también, advierte que este tipo de abordaje cualitativo, clásico en psiquiatría, olvida aspectos dimensionales o cuantitativos. Por tanto cada condición puede ser caracterizada mediante el establecimiento de puntos de corte que reflejan una determinada intensidad del trastorno, lo cual puede ser fundamental cuando se trata de determinar cual es el límite dentro de un continuum, como es el caso entre el deterioro normal del envejecimiento y la demencia, lo cual ya se ha demostrado en varios estudios de resonancia magnética funcional (33, 34)

Los tres conceptos o constructos diagnósticos tienen muchos puntos en común:

- ✓ la alteración cognitiva leve no es una demencia, pero puede tener cierta repercusión clínica,
- ✓ la asociación con la edad se da por supuesta, aunque no es un requisito ,
- ✓ las quejas del paciente o de algún informante próximo son muy importantes,
- ✓ debe objetivarse la alteración cognitiva mediante herramientas neuropsicológicas bien validadas en el grupo de edad y nivel cultural del sujeto.

Los tres conceptos también tienen puntos de diferencia en mayor o menor grado:

- ✓ el tiempo de evolución,
- ✓ la exclusión o no de otras enfermedades médicas o psiquiátricas,
- ✓ el punto de corte para establecer los defectos cognitivos,
- ✓ la consideración de las alteraciones de memoria o en cualquier otra función.

A pesar de lo expuesto anteriormente por este autor y dada la heterogeneidad del DCL en su evolución hacia una demencia la utilidad de su visión conceptual es dudosa. Pues existen varios tipos de DCL, y el autor no los aclara por completo. En tanto la evolución de los enfermos es muy dispar, ya que la 5^{ta}. Parte de ellos se demencia durante el año y medio de seguimiento, pero en las tres quintas partes el proceso se mantiene estable y en otro 5^{to}. Remite (39).

En cualquiera de los casos conceptuales mencionados, hay que señalar que no son en ningún modo equivalentes y que todas las investigaciones realizadas sobre el DCL están afectadas por cierto grado de heterogeneidad e incertidumbre derivadas de la dificultad de establecer sus fronteras y de las diferencias en sus definiciones operativas.

Los defectos cognitivos se observan con frecuencia en el área de la memoria pero también pueden aparecer en otras muchas áreas aisladas o múltiples. En particular, son frecuentes los trastornos indicativos de ligera disfunción frontal, como apatía o defectos ejecutivos, pero que no llegan a producir alteraciones en las actividades de la vida diaria,

y que son comunes en el daño vascular. La exploración más minuciosa del área cognitiva en el anciano puede mostrarnos alteraciones el área visuo-espacial o en movimientos finos.

Diagnóstico Clínico y otras consideraciones

Para el diagnóstico del DCL se recomienda el uso de tests neuropsicológicos e instrumentos de cribaje, como el MMSE (Mini Mental State Examination) de Folstein, para detectar y seguir la evolución del deterioro cognitivo. Es cierto que la interpretación de sus resultados depende de factores como la edad y el nivel educativo, pero en general, los pacientes que presentan déficit cognitivo en dos ó más áreas suelen obtener una puntuación inferior a 24.

Los pacientes con un profundo déficit de memoria pero sin otro déficit cognitivo, así como los pacientes con pequeños déficit en varias áreas cognitivas pero sin deterioro funcional doméstico ni laboral, no reúnen criterios para poder ser diagnosticados de demencia.

El Deterioro Cognitivo Leve en el que sólo está presente el trastorno de la memoria ha sido denominado Deterioro Cognitivo Leve amnésico), ya que se define mediante la enfatización del deterioro de la memoria aislado.

Estos pacientes suelen obtener en el MMSE entre 24 y 28 puntos, pero a menudo lo hacen peor en el apartado relativo a la memoria, tanto en este test como en otros tests cognoscitivos. Cuando se lleva a cabo un seguimiento evolutivo longitudinal de estos pacientes, encontramos que aproximadamente el 15% de ellos atraviesa cada año la barrera que supone ya el paso a la demencia, generalmente del tipo Alzheimer.

Las personas con un envejecimiento normal también pueden tener algunos déficit leves (por ejemplo, su velocidad de proceso mental y su memoria para los nombres declinan con la edad). Sin embargo, el seguimiento longitudinal de estos sujetos muestra escasos cambios con el paso del tiempo y, además, estos cambios no llegan a suponer materialmente deterioro funcional.

Un envejecimiento satisfactorio supone un estado de salud con características positivas, identificables a través de un espectro de medidas de salud. Va más allá de las definiciones funcionales y cognitiva, teniendo en consideración el bienestar psicológico subjetivo del individuo.

Existen varios criterios para el diagnóstico de Deterioro Cognitivo Leve, pero los más aceptados y utilizados son los de Petersen et al (35, 36):

- Para evaluar el primer criterio, 'Queja subjetiva de déficit de memoria, preferentemente corroborado por un familiar', se aplicó un cuestionario de quejas de memoria, tanto al paciente como a su acompañante o familiar, tomando como punto de corte 17 en adelante, de un máximo de 45 puntos (37).
- Para establecer el segundo criterio, 'Déficit de memoria objetivado mediante test cognitivos (aproximadamente 1,5 desviaciones estándares por debajo de lo esperado para la edad y la escolaridad)', se tomaron las puntuaciones de las pruebas de memoria y se compararon con las normas propias de nuestra población de acuerdo con la edad y la escolaridad, teniendo en cuenta la desviación estándar de 1,5 puntos que se sugiere. Las pruebas empleadas fueron: evocación inmediata de una lista de palabras, evocación diferida de una lista de palabras y reconocimiento diferido de una lista de palabras del protocolo el CERAD (38).
- Para definir el tercer criterio, 'Cognición general normal', se aplicó un protocolo neuropsicológico amplio, donde se evaluó, además de la memoria, la atención, el lenguaje, las praxias, la velocidad de ejecución, el cálculo y la función ejecutiva. Las puntuaciones en las tareas deberían estar dentro del promedio y la primera desviación estándar, de acuerdo con la edad y la escolaridad (38,40). Las pruebas empleadas fueron: el CERAD (38), el test de ejecución visual continua (cancelación de la 'A') (40), el *Trail Making Test*, parte A (41), fluidez verbal (semántica y fonológica) (38), figura de Rey-Osterrieth (42) de evocación inmediata; en la evaluación de la función de praxias, se utiliza el test de figura de Rey-Osterrieth, copia (42), el subtest de aritmética de la escala de inteligencia Wechsler para adultos (43) y la prueba de clasificación de tarjetas de Wisconsin (44).
- Para el cuarto criterio, 'Actividades de la vida diaria conservadas', se aplicaron escalas funcionales, como la escala de deterioro global de Reisberg (45), Lawton y Brody (46), y la escala de Barthel (47).
- El quinto criterio, 'Ausencia de criterios diagnósticos de demencia', se definió de acuerdo con los resultados obtenidos en las pruebas cognitivas (38,40), además de la evacuación de las actividades de la vida diaria.
- Ausencia de criterios diagnósticos de demencia.

Estos criterios han permitido desarrollar estudios longitudinales para comparar pacientes con DCL, EA leve, EA y sujetos controles. Los resultados han diferenciado el rendimiento en tareas de memoria entre sujetos normales y con DCL. También se ha observado que los sujetos con DCL tienen un rendimiento similar, en tareas de memoria, a los pacientes con EA muy leve, y que los pacientes con EA poseen un mayor grado de deterioro en el conjunto de los procesos cognitivos. Por otro lado, en estos estudios se ha observado, mediante un seguimiento longitudinal, que el rendimiento de los sujetos con DCL declina en un rango superior a los sujetos controles, pero en menor medida que los pacientes con EA leve.

Con los resultados de estos estudios se ha llegado a la conclusión de que el DCL puede servir para diferenciar a personas que cursan un envejecimiento normal de los que cursan la EA en un estadio muy leve, ya que el DCL representaría un estadio intermedio y, por tanto, parece constituir una entidad clínica que puede ser caracterizada para una temprana intervención (Petersen y otros, 1999).

La principal crítica del DCL se centra en los problemas de memoria que presentan los pacientes con DCL, en un contexto de “no demencia”, ya que el DCL no representa en realidad un riesgo de predisposición a desarrollar la EA, puesto que al menos un 20 % de los pacientes con DCL ya están cursando la enfermedad (Ritchie y Touchon, 2000).

Por otro lado, la población normal de personas mayores, que también tienen quejas sobre su memoria, y que puntúan por debajo de 1.5 desviación típica de la media en tests de memoria estandarizados, por ejemplo, la Escala de Memoria Wechsler Revisada (WMS-R) de Wechsler (1987), ¿tienen realmente un deterioro cognitivo? Si la distribución de puntuaciones es normal, al menos un 7 % de los sujetos controles tendrán puntuaciones menores a 1.5 desviaciones típicas de la media (Ritchie y Touchon, 2000).

Hoy por hoy, existe un gran consenso entre la comunidad clínica para que las quejas de memoria en personas mayores sean tomadas con seriedad, ya que pueden ser indicativas de una patología subyacente, como la EA. Pero esto no es siempre indicativo de que se vaya a cursar la enfermedad.

Sin embargo, el Deterioro Cognitivo Leve es una entidad clínica heterogénea nutrida de múltiples fuentes: factores etiológicos (varios tipos de lesiones degenerativas, factores de riesgo vascular, características psiquiátricas, asociación entre estados patológicos...), síntomas clínicos, y un curso clínico con sujetos que empeoran y sujetos que no empeoran, presentando estos últimos un deterioro cognitivo estable o incluso reversible.

Por otra parte, los estudios existentes hacen posible subrayar las limitaciones de los criterios vigentes, que no permiten definir una población homogénea, tanto en términos de subtipo de Deterioro Cognitivo Leve como de su modo de progresión.

El término deterioro cognitivo leve se utiliza para caracterizar un cuadro clínico que generalmente se presenta durante el envejecimiento y consiste en la disminución de una o más funciones cognitivas sin afectación en las actividades de la vida diaria. Esta entidad es heterogénea y puede estar determinada por sus características clínicas (35). De esta forma, se clasifica el DCL en tres tipos: amnésico (alteración específica de la memoria), el de múltiples dominios (fallos en la memoria y otras funciones cognitivas), y alteración en un dominio cognitivo diferente a la memoria (alteración importante de otra función cognitiva).

El diagnóstico adecuado de DCL tiene implicaciones clínicas importantes, pues se comporta como un posible predictor de alteraciones cognitivas progresivas que podrían sugerir el inicio de un cuadro demencial (48). El DCL de tipo amnésico (DCLamn) es el más asociado con un estadio previo a la demencia de tipo Alzheimer (DTA) (49, 50, 51). Para hacer el diagnóstico de DCLamn, se deben corroborar las quejas o fallos en la memoria por un informante diferente al paciente, y el déficit se debe objetivar a través de pruebas neuropsicológicas; además, el paciente debe presentar un funcionamiento cognitivo general normal, que le permite ser competente y autónomo en las actividades de la vida diaria, es decir, no reúne criterios para el diagnóstico de demencia (35).

Diferentes estudios realizados sobre esta entidad plantean que el DCL-amn supone un riesgo de presentar demencia en aproximadamente un 12% de la población por año, mientras que en personas sanas, la tasa de conversión a demencia está entre el 1-2% anual (35). La prevalencia del DCLamn varía de un estudio a otro, y se estima entre el 3-17% de la población mayor de 65 años (52-55). Esta diferencia en la prevalencia está relacionada con el diseño metodológico, el tipo de población estudiada y el criterio clínico

tenido en cuenta para definir esta entidad. Sin embargo, en todos es clara la asociación entre DCL y el aumento en la probabilidad de presentar una demencia.

El grupo de trabajo del European Consortium on Alzheimer's Disease (EADC) sobre Deterioro Cognitivo Leve ha realizado recientemente (Marzo de 2006) una revisión crítica del concepto, y propone un procedimiento nuevo de diagnóstico con tres pasos diferenciados:

El Deterioro Cognitivo Leve (DCL) debería corresponderse con lo siguiente:

1. Quejas cognoscitivas procedentes del paciente y/o su familia.
2. El sujeto y/o el informador refieren un declive en el funcionamiento cognoscitivo en relación con las capacidades previas durante los últimos 12 meses.
3. Trastornos cognoscitivos evidenciados mediante evaluación clínica: deterioro de la memoria y/u otro dominio cognoscitivo.
4. 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.
5. Ausencia de demencia.

Estos 5 criterios hacen posible identificar un "Síndrome de DCL", lo que constituye el primer paso del procedimiento diagnóstico.

En segundo lugar, ha de reconocerse el subtipo de DCL: amnésico, no amnésico de múltiples dominios cognoscitivos, o no amnésico de un solo dominio cognoscitivo (distinto de la memoria).

Finalmente, debe ser identificado el subtipo etiopatogénico.

El procedimiento diagnóstico propuesto por el EADC hará posible identificar a pacientes con un riesgo elevado de progresión hacia la demencia, y también establecer estrategias terapéuticas específicas más adaptadas a estadios precoces, junto con un manejo global más estructurado.

En la actualidad el concepto y desarrollo que prima es el propuesto por la Clínica Mayo (50, 66). Estos autores también mencionan que ciertas personas se encuentran en un estadio intermedio entre la vejez normal y la demencia. Se trata de una enfermedad que no se debe al simple envejecimiento, ya que el diagnóstico se establece frente a controles de su misma edad.

En un inicio centraron su atención en pacientes con alteraciones solo mnésicas, sin embargo posteriormente se percataron que también se podían afectar otras áreas de las funciones cerebrales, ya sea en conjunto o de manera aislada, y he aquí que llevó a sugerir que existen diferentes tipos de DCL y que evolucionan de diferente manera. Siendo el DCL mnésico el más frecuentemente estudiado. Cuyos criterios ya mencionamos.

Tipos de Deterioro Cognitivo Leve de acuerdo con Peterson et al. ^{50, 66}

Tipo de DCL	Evolución Posible a...
Amnésico	Enfermedad de Alzheimer
Simple, no amnésico ¹	Demencia Frontal
	Afasia primaria progresiva
	Demencia por cuerpos de Lewy
	Demencia vascular
Múltiples ²	Enfermedad de Alzheimer
	Demencia vascular
	Envejecimiento normal

¹ Se altera una función cerebral, distinta de la memoria

² Se alteran varias funciones cerebrales

Otras clasificaciones utilizadas más recientemente, para definir el DCL y su relación con posible evolución a una demencia:

Clasificación clínica		Causas			
		Degenerativa	Vascular	Psiquiátrica	Médica
DCL tipo amnésico	Solo afecta a la memoria	Alzheimer		Afectivo	Síndrome de Korsakoff
	Afecta a múltiples áreas	Alzheimer	Demencia Vascular	Afectivo	Síndrome de Korsakoff
DCL tipo no amnésico	Solo afecta a un área cognitiva	Afasia primaria progresiva	Demencia Vascular		
	Afecta a múltiples áreas	Demencia por cuerpos de Lewy	Demencia Vascular		

La incidencia del DCL amnésico cada día es más frecuente encontrarlo en los estudios de población (67, 68,69) que la prevalencia varía entre el 1 y el 3%. Padecer una hipertensión arterial en edades medias de la vida, que se asocie a hiperintensidades en la sustancia blanca, tener factores de riesgo vasculares clásicos, el que existe una atrofia del hipocampo, o poseer el alelo e4 confieren mayor riesgo de padecer la enfermedad, mientras que un hipocampo de tamaño normal parece ser un factor protector. La influencia de la edad, el sexo y la escolaridad no se han establecido adecuadamente. El DCL amnésico aumenta el riesgo de muerte (67, 71)

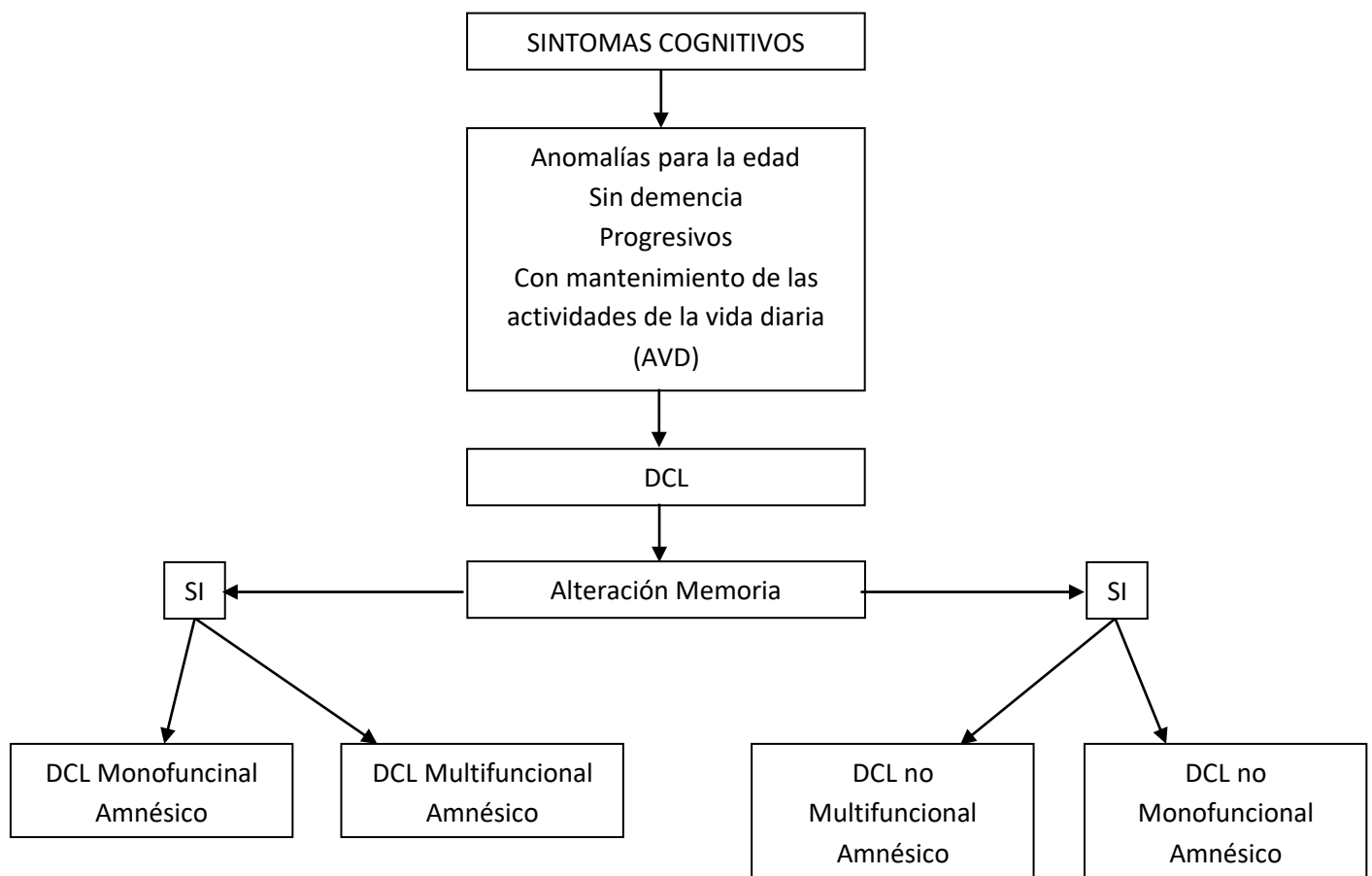
El rendimiento cognitivo en el anciano normal, incluso en ancianos sin enfermedades conlleva un muy leve declive intelectual: de la rapidez perceptivomotora que se inicia ya en la segunda década, de algunos tipos de memoria (véase más adelante) y de habilidades constructivas y viso-espaciales complejas (inteligencia fluida). La inteligencia cristalizada (conocimiento del mundo) se sigue incrementando durante el envejecimiento en los ancianos sanos. Pero estos decrementos intelectivos "fisiológicos" no son discernibles en la entrevista clínica y sólo son detectables con test psicométricos específicos, y son de mucha menor importancia de lo que se asume popularmente. Se

puede afirmar que en el anciano sin enfermedades los cambios cognitivos son mínimos, no detectables clínicamente y no causan ninguna incapacidad.

Existe importante controversia en la literatura sobre si los cambios cognitivos que se han atribuido a la ancianidad en sí misma o deben considerarse causados por enfermedad cerebral concomitante, y esta última posición parece la más razonable con los datos existentes (71, 72, 73, 74, 75).

Estos síndromes pueden clasificarse un más según la función cognitiva afectada o más afectada, en Síndromes aislados de alteraciones cognitivas de tipo amnésico, de tipo disfásico, o mixto, o según criterios morfofuncionales como síndromes de alteración cognitiva de tipo frontal, frontotemporal, temporoparietal, global o mixto.

Formas clínicas del DCL.



En estudios poblacionales la pérdida subjetiva de memoria es frecuente (76, 77) y también en la práctica clínica, pues, un 25-50% de los mayores se quejan de pérdida de memoria y este porcentaje se incrementa con el envejecimiento (puede alcanzar al 75% en los mayores de 75 años). Pero muchas veces, aunque esta pérdida de memoria subjetiva correlaciona con la pérdida objetiva cuando se elimina el efecto de la depresión, no se comprueba en la consulta médica (no es objetiva clínicamente). Ser mujer, tener muy alto o bajo nivel cultural, padecer ansiedad, depresión o deterioro cognitivo incrementan las quejas subjetivas de pérdida de memoria, y el médico debe saber que a pesar de que la substancial proporción de los mayores que se quejan de pérdida de memoria no padecen ninguna enfermedad, y sin embargo tienen más posibilidad en el futuro de desarrollar depresión o demencia (78).

En general, se puede afirmar que la pérdida de memoria "fisiológica" en la ancianidad es subclínica (sólo se detecta con test), y afecta a la memoria secundaria a corto plazo, o de fijación, (capacidad de rememorar varias palabras o imágenes pasados unos minutos), y en general, al aprendizaje de nuevo material. Respeto, la memoria sensorial (memoria que interpreta los estímulos sensoriales en fracciones de segundo), la memoria primaria o inmediata (la capacidad de repetir varios dígitos en segundos), y la memoria terciaria, remota, o de evocación de sucesos lejanos. Una leve alteración de la memoria de fijación la sufrirían incluso los ancianos "sanos", y sería más aparente en los "viejos-viejos" (mayores de 75-80 años), pero es subclínica y no causa incapacidad (el uso de estrategias compensadoras como calendarios, o bloc con notas minimiza este déficit) (74, 79, 80). Además, existen otros tipos de memoria previamente no mencionados: episódica (sucesos que tienen fecha y lugar), semántica (lenguaje, hechos establecidos), declarativa (sucesos personales) e implícita o de procedimiento (de actos como montar en bicicleta). La alteración patológica de la memoria en el anciano suele afectar primero la memoria secundaria o de fijación y la memoria episódica y declarativa, otros tipos de memoria son más resistentes (74, 79).

Otra sub-clasificación propuesta del DCL, ha sido fundamentada en subtipos para pacientes mayores de 50 años de edad, con el objetivo de establecer un puente entre la investigación y la práctica clínica (Gaythier, 2004):

- DCL disfórico o distímico

- DCL vascular
- DCL amnésico
- DCL miscelánea

La importancia de los síntomas neuro-psiquiátricos en el DCL, es cada vez más evidente según los resultados obtenidos en varias investigaciones en las que se ha utilizado la escala del inventario neuro-psiquiátrico, siendo la depresión, la apatía y la irritabilidad los síntomas más frecuentes (Lykesos, 2002; Hwang, 2004).

La forma vascular se encuentra en pacientes con alteraciones cognitivas asociadas a factores de riesgo vascular, como hipertensión arterial sistólica, Diabetes Mellitus, hipercolesterolemia y alteraciones de la sustancia blanca, infartos lacunares o ambos en las técnicas de imagen cerebral.

La demencia vascular es el segundo tipo de demencia más frecuente. La clasificación de la demencia vascular sigue, en términos generales, tres procesos clínicopatológicos: demencia multiinfarto, demencia por infarto estratégico simple y la demencia subcortical. Debido a que no todas las víctimas satisfacen los criterios estrictos para la demencia y pueden presentar deterioro cognitivo sin pérdida de la memoria, el término deterioro cognitivo vascular resulta más útil.

Estos pacientes presentan deterioro cognitivo al menos en un área cognitiva, pero los déficit no son lo suficientemente graves para producir alteraciones significativas de la vida cotidiana, y por ello, no es posible establecer el diagnóstico de demencia vascular. Al igual que existe en el DCL-amn, en el DCL-vas existe un continuo entre pacientes sanos y los que cumplen los criterios de demencia vascular, incluyéndose entre ambos pacientes los de DCL-vas.

La contribución de los procesos vasculares al desarrollo de deterioro cognitivo y demencia es difícil de calcular en los estudios epidemiológicos. La proporción de demencias que pueden achacarse directamente a causa vascular es, como se ha mencionado, del 15-18%. Los dos estudios llevados a cabo en Pamplona aportan cifras similares.

La clínica neuropsicología del DCL-vas, es similar a la de los pacientes con demencia vascular, es decir, muy heterogénea, y depende de la localización y del tipo de lesión vascular.

En las lesiones secundarias a enfermedad de vaso grande, que producen generalmente infartos corticales en localizaciones estratégicas (lóbulos frontales y parietales, giro angulado, hipocampo, etc.) esto da lugar a un deterioro cognitivo cortical multifocal: memoria, funciones ejecutivas, capacidad visuoespacial y visuoesconstructivas, cálculo, etc.

Los estudios longitudinales han constatado que un porcentaje considerable de pacientes con DCL-vas cortical se ha producido una estabilización o mejoría de los déficit cognitivos. En nuestra experiencia clínica vemos como hay un grupo importante de pacientes que se mantienen activos, participando de las actividades del centro de día al que asisten, y recuperan mucho el DCL que presentaros después del ictus.

En las lesiones de pequeños vasos (mayor afectación de circuitos frontosubcorticales) se produce un DCL con afectación fundamentalmente de las funciones ejecutivas, velocidad de procesamiento de la información y asociación de síntomas emocionales (apatía, depresión), formando parte del controvertido concepto de “depresión vascular” y disfunción ejecutiva.

Las causas y los mecanismos por los que se produce el deterioro cognitivo y la demencia de causa vascular son tan variados como los de la patología vascular cerebral.

Lesiones vasculares asociadas a DC vascular y sus mecanismos etiológicos	
Tipos de lesiones	Mecanismo patogénico
Infarto cortical	Aterotrombosis Cardioembolismo Coagulopatía Infarto Fronterizo (hipoperfusión)
Infarto lacunar	Arterioesclerosis Angiopatía amiloide Otras microangiopatías (diabetes, hereditarias)

	Embolismo
Leucoaraiosis	Isquemia distal
Infarto incompleto	Hipoperfusión Anoxia Penumbra isquémica en infartos establecidos
Atrofia granular cortical	Microangiopatías Microembolismos
Atrofia	Asociada a infartos Infarto incompleto Apoptosis

Quedan muchas preguntas por responder en cuanto a la manera en que la lesión cerebral de origen vascular destruye el engranaje anatomofuncional que da sustento a las funciones cognitivas. En algunos aspectos como el lenguaje o la atención espacial puede existir una clara correlación entre el déficit y la lesión de determinadas áreas corticales. Sin embargo, en el campo del deterioro cognitivo o la demencia toman mayor relevancia funciones como la memoria, orientación, funciones ejecutivas o, aún más, los trastornos psicológicos o de la conducta en los que difícilmente puede establecerse una conexión anátomo-fenomenológica.

Aunque tiene menos posibilidades de sufrir un deterioro con el tiempo, los pacientes con cuadros de DCL vascular requieren de tratamiento y el seguimiento de los problemas asociados.

La forma menos frecuente es la amnésica, definida como un cuadro que solo cursa con alteraciones de la memoria y en el que los pacientes no presentan problemas vasculares clínicos ni imagenológicos, así como tampoco sintomatología depresiva.

El concepto de Petersen et al. Destaca por tener unos criterios de demarcación psicométrica: evidencia objetiva de deterioro de la memoria con un rendimiento inferior a 1,5 o 2 desviaciones estándares respecto a su grupo normativo. Los problemas para contrastar en el ámbito clínico este criterio son:

- De la mayor parte de pruebas neuropsicológicas que utilizamos no existen datos normativos en personas de edad avanzada.
- Qué punto de corte psicométrico se ha utilizado, ya que elegir entre 1,5 o 2 desviaciones estándares afecta de manera notoria la sensibilidad y especificidad del diagnóstico del DCL.
- Si los hallazgos obtenidos son válidos, al haber controlado los posibles sesgos de confusión: privación visual, fármacos y alcohol, enfermedades físicas, como el síndrome de apnea obstructiva del sueño, alteraciones metabólicas y nutricionales, trastornos funcionales: ansiedad, depresión, quejas mnésicas funcionales (hipocondría mnésica y desorganización cognitiva funcional).
- La necesidad de que los instrumentos puedan ser aplicables de forma extensiva en la práctica clínica habitual.

El DCL amnésico obliga al seguimiento hasta que se pueda diagnosticar la demencia, en cuyos casos se pueden prescribir inhibidores de la acetilcolinesterasa.

Hay una categoría miscelánea que puede incluir otras causas como el alcoholismo, las alteraciones metabólicas y deficiencias nutricionales.

Dado que el perfil de la forma disfórica o depresiva puede representar un pródromo de la demencia (Schweitzer, 2002), o incluso una forma subclínica de la Enfermedad de Alzheimer (Geerling, 2000), se recomienda el seguimiento mediante visitas anuales además del tratamiento de los síntomas depresivos con un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina o con algún fármaco relevante, así como la psicoterapia de apoyo. No obstante debemos considerar que la aparición de novo de síntomas depresivos en pacientes ancianos se asocia con el desarrollo posterior de una EA u de otros tipo de demencia, en especial la demencia vascular.

La depresión es común en el anciano y en la práctica clínica es fundamental poder diferenciar si las dificultades cognitivas observadas en un paciente son secundarias a un trastorno afectivo o si, más bien, constituyen un indicador de un proceso degenerativo incipiente, ya que el tratamiento y el pronóstico son diferentes.

Si se detecta una demencia inicial, pueden iniciarse terapias que modifiquen el curso de la enfermedad, ofrecer consejos sobre el curso y pronóstico del deterioro cognitivo, permitir

al paciente decidir sobre aspectos económicos, ofrecer servicios disponibles, programas de estimulación cognitiva y brindar consejos genéticos a familiares. Si los déficit cognitivos son parte de un cuadro depresivo, un tratamiento adecuado puede mejorar la calidad de vida del paciente y conseguir la remisión, en muchos casos, de los síntomas cognitivos.

La escasa motivación, indecisión, la indefensión aprendida, el negativismo, el enlentecimiento psicomotor, el déficit atencional por la inquietud y la agitación, la interferencia cognitiva por las preocupaciones o cogniciones de contenido depresivo son varios de los factores causales del DCL en la depresión. La velocidad de procesamiento de la información, la memoria episódica diferida, las capacidades visuoespaciales y las funciones ejecutivas son las áreas más afectadas y, en ocasiones, los déficit persisten incluso tras remitir el síndrome depresivo.

Al estudiar los síntomas neuropsiquiátricos en el DCL, son las alteraciones del estado de ánimo (disforia, irritabilidad y ansiedad) y la apatía los más prevalentes, seguidos de la agitación y, después de la desinhibición y la conducta motora aberrante.

[Vertex](#). 2007 Jul-Aug;18(74):252-7

[Demey I](#), [Zimerman M](#), [Allegri RE](#), [Serrano CM](#), [Taragano FE](#).

Laboratorio de Investigación de la Memoria, Hospital Abel Zubizarreta, (GCBA).

EL DCL aparece como una condición identificable y en muchos casos como un estado intermedio que precede al diagnóstico de Enfermedad de Alzheimer, caracterizado por déficit cognitivo adquirido, sin el declinar de manera significativa, en las funciones de las actividades de la vida diaria. El objetivo del estudio fue determinar la presencia de DCL, y comparar las características neuropsiquiátricas entre los que sufren DCL, EA y controles normales. Se estudiaron 86 sujetos, 27 fueron clasificados con DCL, 39 presumiblemente EA ligera y 20 controles normales. Se tuvo en cuenta la edad y el nivel escolar. El inventario neuropsiquiátrico fue usado para recoger la información. Los síntomas más comunes en el grupo de DCL fueron: irritabilidad (55%), disfórica (44%), apatía (37%) y ansiedad (37%). Se encontraron diferencias significativas entre los que tenían DCL y el grupo control ($p < 0.05$). Sin embargo, las diferencias entre el DCL y EA ligera no fueron significativas estadísticamente. El DCL estuvo más asociado a los síntomas neuropsiquiátricos.

La asociación de DCL-amn y depresión se ha constatado que duplica el riesgo de desarrollar una EA respecto a los pacientes con DCL sin depresión, y el riesgo es mayor en aquellos con pobre respuesta inicial a l terapia antidepresiva.

Se han definido patrones a tener en cuenta para la conversión del DCL amnésico a demencia, los cuales se han verificado en investigaciones de grupos de poblaciones en general. Aquí en este recuadro se pueden observar algunos de los que hoy en día se toman en cuenta para establecer el riesgo individual:

Pacientes con DCL amnésico y alto riesgo de progresión hacia demencia
• Rendimiento escaso en los test de recuerdo retardado y de función ejecutiva (Chen, 2000) • Confirmación de alteraciones en las funciones cotidianas por parte de la persona que cuida al paciente (Tabert, 2002), especialmente relativo a: - El uso del teléfono, - Las formas de moverse, - La responsabilidad respecto a la propia medicación y - La capacidad para manejar dinero (Barberger-Gateau, 1999) • Atrofia del hipocampo (2,5 DE por debajo del valor normal respecto a la edad y sexo) • Genotipo apoE 4(Dik, 2001)

Las enfermedades que producen demencia o deterioro cognitivo suelen asociar también síntomas conductuales y psicológicos, que en algunas ocasiones dominan el cuadro clínico en determinadas fases de la enfermedad, y son una fuente significativa de incapacidad para el paciente y de incomodidad para sus cuidadores. Estos síntomas pueden presentarse con anterioridad a los cognitivos, aunque sea más frecuentes simultáneamente, y también de presentación posterior. Para valorarlos, se han desarrollado varios instrumentos, entre los cuales merece destacarse el inventario neuropsiquiátrico (NPI), una entrevista estructurada a un informador fiable, que ha demostrado su validez en ámbitos culturales variados y situaciones clínicas distintas.

Interesa, pues, conocer los síntomas no cognitivos que asocia el DCL y su posible evaluación, por una parte, como predictores de la evolución a demencia de los sujetos que puedan encontrarse en esa situación, y, por otra, como elementos clínicos importantes, susceptibles de intervención terapéutica directa sobre ellos, mejorando de este modo la situación del paciente y su adaptación al entorno.

Ya en la primera descripción de la enfermedad de Alzheimer, el caso de Auguste D, que describió el Dr. Alois Alzheimer, se destacó que los síntomas no cognitivos eran prominentes. Desde el punto de vista cualitativo, se sabe que las enfermedades neurodegenerativas que llevan a la demencia también son causa de determinados síntomas no cognitivos, y que éstos también son expresión de aquéllas, como los cognitivos, aunque son los síntomas cognitivos los que permiten definir la enfermedad clínicamente y son la base actual del diagnóstico clínico.

Sin embargo, a la hora del estudio cuantitativo de estas alteraciones en pacientes con trastornos cognitivos, diversas cuestiones metodológicas han motivado importantes limitaciones en el mismo. Fundamentalmente, estas cuestiones han sido la definición de los síntomas psicológicos y conductuales concretos y el desarrollo de un instrumento de detección y medida que pudiera usarse en diversos contextos y permitiera una exploración homogénea de las distintas situaciones. Por ello, las cifras que refieren distintos estudios pueden variar mucho. Por otra parte, desde el punto de vista neurológico, es más relevante la identificación de los casos con trastornos cognitivos, fundamentalmente aquellos que puedan ser expresión de enfermedades neurodegenerativas. Los criterios de demencia han sido y son muy útiles en la clínica y en la investigación, pero es evidente que, en muchos casos, determinados síntomas son expresión de enfermedades neurodegenerativas cuando estos criterios de demencia no se cumplen, si bien se cumplirán en un futuro. Por ello, se ha generalizado el uso del concepto de DCL, el cual ha tenido varias definiciones a lo largo de su historia.

Condiciones indispensables para el diagnóstico etiológico y diferencial sindrómico del deterioro cognitivo que alcanza demencia

Es indispensable realizar la exploración física general y neurológica de los pacientes más las pruebas complementarias, orientadas preferentemente a descartar causas secundarias. En la exploración general se evaluará la talla, el peso corporal y los signos vitales, el estado de la piel y las mucosas, la palpación de los pulsos periféricos, del

tiroides y del abdomen, así como la auscultación cardíaca (soplos y arritmia) y carotídea (soplos).

En el examen neurológico se explorará minuciosamente el nivel de conciencia y los signos meníngeos, la presencia de signos de liberación frontal (reflejos de succión, prensión, hociqueo, glabellar, palmomentoniano) que denotan un deterioro significativo, de signos focales motores (paresias, signo de Babinski, déficit sensorial, defectos del campo visual, falta de coordinación de los movimientos, etc.); y signos extrapiramidales (temblor, rigidez, alteración de los reflejos de actitud y postura, mioclonías, etc.). Se buscarán igualmente alteraciones de la marcha, trastornos del lenguaje (afasia, disnomias, estereotipia, neologismos, etc.), de pares craneales y del fondo de ojo.

Manifestaciones Clínicas del DCL

Las manifestaciones clínicas son obviamente diferentes según la definición de la entidad. Si limitamos la definición a pacientes con pérdida de memoria como criterio básico, el resto de manifestaciones clínicas son muy escasas. Y por tanto, las funciones cognitivas suelen estar en el rango bajo de la normalidad, lo mismo ocurre con la capacidad funcional. Si la definición utilizada para conceptualizar la DCL es más amplia o global, las alteraciones cognitivas son múltiples, teniendo en cuenta que la memoria secundaria y las capacidades ejecutivas dependientes del lóbulo frontal son las que más se afectan, en general durante el envejecimiento (81, 82).

En general puede decirse que hay un entrecruzamiento entre el rendimiento cognitivo de los ancianos con DCL, ancianos normales y pacientes con demencia leve, estando las puntuaciones de los sujetos con DCL en un rango intermedio entre la normalidad y la demencia leve (83, 84, 85), lo mismo ocurre con la capacidad funcional que muestra un leve decremento en las actividades instrumentales de la vida diaria en comparación con los ancianos cognitivamente normales (86, 87). Asimismo, el grupo de ancianos con DCL tiene peor salud general, más co-morbilidad como han mostrado varios estudios (88, 89).

Está claro que el grupo de ancianos con un diagnóstico de DCL, no constituye un grupo clínicamente ni psicométricamente homogéneo (90). Se han realizado diversos análisis al respecto, el problema es que pudiera existir un grupo con un leve decremento y otro grupo que conforma el inicio de enfermedades neurodegenerativas cerebrales tipo, cuyo diagnóstico inicial no es hoy posible por ausencia de marcadores sensibles y específicos

(84). Un aspecto en el que se ha estudiado de forma extensa en el DCL son los hallazgos de la neuroimagen. Atrofia del lóbulo temporal sobre todo en la RM concuerdan con el diagnóstico de DCL y su conversión a demencia y alteraciones del PET (semejantes a las que se encuentran en la EA), así como tener un rasgo genético Apo E4. Estos hallazgos deben ser considerados en el ámbito de la investigación (91,92, 93).

Es importante que el trastorno de memoria sea corroborado por la familia o los cuidadores. Y generalmente no hay quejas respecto a otras alteraciones cerebrales; las alteraciones de conducta son escasas o irrelevantes y apenas existen dificultades para el trabajo o la vida social, ya que la pérdida de memoria se puede obviar con tácticas adecuadas.

Al examen físico neurológico no encontramos alteraciones, aunque se conoce que los enfermos ejecutan peor que los controles las pruebas de equilibrio y coordinación de miembros, tienen más riesgos de caídas y fracturas (70). Si existen elementos de depresión o fatiga puede ser difícil la detección del deterioro cognitivo, o también pueden coexistir enfermedades crónicas no transmisibles que afecten la senso-percepción acompañada de discapacidades físicas que también hacen difícil la exploración y pueden provocar dificultades diagnósticas. También las diferencias sociales, culturales y educativas sesgan la exploración. Sin embargo dada la similitud de la pérdida de memoria del paciente con DCL y etapas leves de la enfermedad de Alzheimer, hay que mantener seguimiento por periodos de uno a dos años (94).

El dato más llamativo es la afectación de la evocación diferida de material verbal, que no se beneficia con las claves semánticas (95). Se alteran igualmente el test de retención visual de Benton y la memoria de reconocimiento visual (68,108). La Orientación es normal, ya que si bien depende de la memoria, su alteración es más tardía y aparece después de que se haya alterado el aprendizaje de la lista de palabras del ADAS.cog (109). Los test generales están con puntuaciones levemente disminuidas, sin entrar en un nivel patológico. Por ejemplo, es ciertas series, la ejecución del WAIS no se altera prácticamente, la puntuación media en el MMSE es de 26 (+- 2.6) o 27 (+- 1.9) y la del ADAS.cog es 11.3 +- 4.4, debido a las dificultades en el subtest de la lista de palabras y del recuerdo diferido (51, 110, 111).

Las alteraciones conductuales son procesos en series clínicas 43. Los enfermos pueden estar apáticos, inhibidos y tener una disfunción ejecutiva antes de que aparezca el deterioro en las AVD (112), lo que sugiere que hay una afectación frontal precoz. En la mitad de los pacientes aparece al menos un síntoma neuropsiquiátrico a lo largo de la evolución y el 43% lo tiene en el mes anterior a la consulta (113): Disforia en el 39% de los pacientes, apatía en el 39%, irritabilidad en el 29% y ansiedad en el 25%. Las puntuaciones en el inventarios neuropsiquiátrico son similares en el DCLam y en la EA leiva, aunque las ideas delirantes son menos frecuentes que en la EA (114).

Factores de riesgo

¿Cuáles son aquellos elementos que facilitan la ruptura de una cognición normal en el anciano y precipitan el desarrollo de patologías degenerativas cerebrales?

La edad es el principal factor de riesgo para el desarrollo de EA. Los demás factores de riesgo pueden clasificarse en dos categorías: genéticos y ambientales. Ambos actúan a su vez, en algunas ocasiones, como factores de protección.

El alelo e4/e4 de la ApoLipoproteína E (ApoE), codificada en el cromosoma 19, es un factor de riesgo genético para el desarrollo de enfermedad de Alzheimer. El alelo e4/e4 tiene una frecuencia de 20% en la población general, mientras que es de 40% en pacientes con EA. En el momento actual se entiende la presencia de alelo ApoE e4/e4 como un factor de riesgo, y no una causa, para la EA. La Academia Americana de Neurología no recomienda su genotipificación para el diagnóstico de la enfermedad. Su uso actual se limita prácticamente a ámbitos de investigación.

El 5% de EA aparece en sujetos menores de 60 años. Menos de la mitad de estos casos es causada por mutaciones autosómicas dominantes de la proteína precursora del amiloide (APP) y los genes responsables de las presenilinas 1 y 2.

En la EA de inicio tardío aparece un creciente número de polimorfismos que incrementan el riesgo del EA, pero no son causa suficiente para su desarrollo.

Los pacientes con trisomía 21 (síndrome de Down) disponen de una copia extra del gen que codifica la APP, por lo que sobreproducen APP, desarrollan a los 30 o 40 años en su cerebro una neuropatología similar a la de la enfermedad de Alzheimer. Por el contrario,

la ausencia del alelo ApoE4 se vincula con un envejecimiento exitoso desde el punto de vista cognitivo.

En las EA tardías, las mutaciones en los cromosomas 1, 14, y 19 se vinculan con la producción de beta amiloide. En los cromosomas 14 y 1 se encuentran los genes para las presenilinas 1 y 2, proteínas transmembrana, de las cuales tampoco se conoce bien su función fisiológica, pero sus mutaciones son también factores de riesgo para EA. En América del Sur se han descrito familias portadoras de enfermedad de Alzheimer familiar (EAF) solamente en Colombia hasta ahora, con una mutación en la presenilina 1.

En suma: los factores genéticos son determinantes en las raras EA familiares y posiblemente en un porcentaje importante de sujetos menores de 60 años. En la EA del anciano el factor genético es polimorfo y causa necesaria pero no suficiente para el desarrollo de la enfermedad.

El Eurodem(15), uno de los más importantes estudios epidemiológicos sobre demencias, arroja otros datos de interés:

a) la historia familiar de demencia no es un factor de riesgo significativo. Este punto es relevante desde el punto de vista práctico ya que es una preocupación frecuente en los familiares directos de sujetos con EA o en aquellas familias en las cuales la EA es relativamente frecuente.

b) El sexo femenino se vincula con mayor riesgo de EA, en mujeres con bajo nivel educacional, no siendo un factor de riesgo en las más ilustradas.

En el estudio prospectivo de Rotterdam el bajo nivel educacional es un factor de riesgo particularmente en mujeres. La educación y la actividad mental favorecen la conectividad cerebral y aumentan la "reserva funcional cerebral".

Un estudio sugiere que los sujetos con mejor nivel educacional mantienen capacidades cognitivas indemnes en tanto que el grupo de sujetos de baja escolaridad desarrolla un deterioro de tipo "homogéneo" con afectación de todos los dominios cognitivos.

Recientemente vuelven a jerarquizarse los factores de riesgo cerebrovascular. En este sentido los altos niveles de colesterol(18) demostrados en pacientes sometidos a

tratamiento con estatinas, la hipertensión arterial en edades medias de la vida y la elevación de la homocisteína son señalados como factores de riesgo en EA.

La asociación de enfermedad vascular cerebral a la EA aumenta las tasas de progresión de demencia en los sujetos mayores de 80 años comparados con aquellos portadores de EA pura. No obstante, el deterioro es más moderado para la población con patología mixta menor de 80 años.

Si bien parece establecido el riesgo asociado de enfermedad vascular cerebral en el desarrollo de EA, es menos claro el significado de las lesiones lacunares asociadas frecuentemente en la imagenología de los pacientes con EA. De acuerdo con Jae-Hong Lee la concomitancia en cerebros de pacientes con EA de pequeños infartos cerebrales comprometiendo menos de 10 cm³ del volumen cerebral no influye significativamente sobre la tasa global de deterioro cognitivo. De todos modos, este sigue siendo un tema controvertido. El Nun Study llega a conclusiones opuestas reconociendo un importante papel a la patología vascular cerebral en la aparición y severidad de los síntomas cognitivos de EA.

Son importantes los factores ambientales, no bien definidos y posiblemente variables según las características poblacionales. Estudios realizados en Nigeria y en poblaciones rurales de la India relativizan el peso de la frecuencia de aparición del alelo ApoE4 y jerarquizan que se deben considerar factores de riesgo ambiental específicos para cada población.

El impacto del traumatismo encéfalo craneano (TEC) como factor de riesgo en EA sigue siendo controversial. Los estudios epidemiológicos llegan a conclusiones antagónicas. En tanto el EURODEM 99(15) no encuentra evidencia a favor, el MIRAGE afirma que el TEC es un factor de riesgo para aquellos sujetos portadores del alelo ApoE4.

La administración de algunos fármacos como los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y los estrógenos pueden tener un *efecto neuroprotector*.

La *neuroinflamación* es un proceso silencioso ya que la barrera hematoencefálica suprime las reacciones secundarias y el cerebro carece de fibras del dolor. La presencia de estos fenómenos inflamatorios como uno de los mecanismos etiopatogénicos en EA podría dar la explicación a los reportes que indican que los AINEs disminuyen el riesgo de EA.

La evidencia en este sentido es hasta ahora epidemiológica. Se han llevado a cabo estudios clínicos controlados con diclofenac e indometacina, con resultados poco concluyentes, y altas tasas de abandono por efectos colaterales, fundamentalmente gástricos(30). Los fármacos con que se están llevando a cabo estudios clínicos controlados actualmente, inhibidores específicos de la COX-2, son los que tienen menos efectos colaterales gastrolesivos (rofecoxib y celecoxib). Hay además reportes recientes que sugieren que bajas dosis serían suficientes para obtener un efecto neuroprotector.

Algunos estudios en mujeres posmenopáusicas tratadas con estrógenos sugieren un efecto neuroprotector(32) e incluso una mejoría sintomática en las mujeres portadoras de EA. En el estado actual del conocimiento en este tema, parece bien demostrado que los estrógenos no cumplen ningún papel terapéutico una vez diagnosticada la enfermedad(33). Su capacidad neuroprotectora está siendo objeto de un estudio multicéntrico en fase III en curso.

Otra línea de investigación reciente ha surgido a partir de estudios de seguimiento de cohortes que indican una reducción del riesgo de desarrollo de EA en pacientes tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)

Actuación de la Atención Primaria de Salud en el deterioro cognitivo confirmado

Ante una pérdida parcial de capacidades sin repercusión o discreta (solo para actividades complejas), estaríamos ante un deterioro cognitivo sin demencia o con demencia dudosa. La información al paciente, su dispensarización y el seguimiento clínico/3-6 meses, será la conducta que nos aclarará el diagnóstico. Si la pérdida de capacidades es global y su repercusión en las actividades domésticas, ocupacionales y sociales es significativa, probablemente estemos ante un síndrome demencial, y el proceder consistirá básicamente en prevenir las crisis familiares, los procesos intercurrentes y favorecer la conservación de las capacidades residuales y relaciones sociales.

En ambos casos se recomienda establecer el diagnóstico sindrómico y etiológico, la evaluación periódica del paciente, así como mantener las medidas no farmacológicas de tratamiento siempre que la situación clínica lo permita. Se mantendrá una colaboración estrecha con el equipo de atención interdisciplinario.

Aún es insuficiente el conocimiento de esta afección, lo que dificulta su diagnóstico precoz, muy a pesar de que en la actualidad no exista todavía un acuerdo unánime en la utilización de los términos que hacen referencia a los problemas de memoria y cognitivos, ni en las exploraciones e instrumentos que se han de utilizar para evaluarlos.

De acuerdo con nuestra experiencia sobre este importante tema consideramos que en nuestro medio la exploración del estado mental no constituye una práctica sistemática, y prevalece la visión simplista de que la gran mayoría de los cambios mentales en los pacientes mayores de 65 años son causados por la arteriosclerosis, entendiéndose a la *psiquis* como un elemento aislado de los problemas biológicos, en vez de considerarla como parte indisoluble de la compleja unidad biopsicosocioespiritual que es el hombre.

Creemos que existe un grado no despreciable de subregistro para dicho diagnóstico, sin embargo, la detección temprana de la declinación mental patológica resulta de importancia capital para identificar los tipos de asistencia que se requieren en la vida cotidiana, y para ayudar al ser humano, en especial en la edad geriátrica, a mantenerse tan independientes como les sea posible, así como, nos conduce a la consideración de las condiciones que pueden imitar una enfermedad demencial, la cual pudiera ser reversible o potencialmente tratable.

El déficit cognitivo y la depresión suelen ser las afecciones que con más frecuencia transcurren sin diagnóstico en los ancianos. Ello demuestra que la implicación real de la APS en la detección y tratamiento de los problemas cognitivos es escasa, pero es evidente que las crecientes necesidades de la población que envejece le otorgan un papel preponderante a este nivel de atención.

La disparidad de las cifras de prevalencia de los trastornos de memoria, así como la variada terminología, sujeta a debate y controversia, que ha recibido esta realidad clínica (olvidos seniles, alteración mnésica edad-dependiente, deterioro cognitivo leve, síndrome amnésico del anciano, entre otras) refleja la incertidumbre etiopatogenética y nosológica que rodea a estos trastornos, además de su naturaleza heterogénea, tanto en términos clínicos como etiológicos, y sugieren que dichos trastornos en la tercera edad necesitan de más estudio y una mayor precisión y universalidad en la definición de los casos.

El diagnóstico correcto del deterioro cognitivo leve adquiere importancia dado que implica:

- a) Un pronóstico posiblemente ominoso. Como veremos un alto porcentaje de sujetos con DCL desarrollan EA en el curso del tiempo por lo cual deben someterse a un control periódico.
- b) Una responsabilidad ética para el médico ya que supone para el paciente una serie de posibles decisiones a futuro.
- c) Eventualmente un tratamiento específico.

Prevención

Los estudios epidemiológicos sugieren que el control adecuado de la tensión arterial puede contribuir a prevenir el ACL-amn, quizás a través de impedir el desarrollo de hiperintensidades de la sustancia blanca. En lo referente al tratamiento hormonal sustitutivo, no parece ser eficaz para evitar la conversión en demencia, aunque los estudios no son concluyentes. Tampoco se ha demostrado la eficacia de productos neuroprotectores que han demostrado ser levemente eficaces en la EA, como la vitamina E o la seliginina.

La actividad física parece posponer el deterioro cognitivo en la persona adulta mayor y ha sido de utilidad en programas con intervención cognitivo-motora en casos de demencia leve., de manera que parece aconsejable en estos pacientes. También parece lógico que los pacientes con DCL-amn se entrenen con técnicas que mejoren el equilibrio y la coordinación, para prevenir las caídas y fracturas a las que están expuestos en mayor medida que los controles.

-Prevención primaria:

- Prevención de los factores de riesgo cardiovascular.
- Prevención de hábitos tóxicos y sexuales de riesgo.
- Uso racional de psicofármacos.

- Prevención secundaria:

- Diagnóstico temprano y tratamiento adecuado.
- Atención al cuidador.

- Prevención terciaria.

- Diagnóstico y tratamiento de los déficits físicos, sensoriales, mentales y sociales.

¿Qué beneficios aporta el diagnóstico precoz del deterioro cognitivo?

Para el PACIENTE:

- Diferencia los casos benignos de los que pueden evolucionar a demencia.
- Implicación del paciente en las decisiones sobre la planificación de su futuro.
- Inicio precoz del tratamiento, antes de que se produzca un mayor deterioro.

Para la FAMILIA:

- Aporta soluciones y respuestas a algunos interrogantes sobre el declive cognitivo y funcional del paciente.
- Favorece la implicación y el apoyo de la familia en el proceso de la enfermedad, contribuyendo al mantenimiento de la actividad funcional del paciente.
- Ayuda a planificar y tomar decisiones de futuro.
- Reduce el estrés y la carga familiar. La familia puede obtener apoyo psicológico, participación en grupos, recursos sociosanitarios...).

Para el PROFESIONAL MÉDICO:

- Permite detectar precozmente “enfermedad o morbilidad oculta”.
- Permite establecer un plan de actuación temprano e individualizado.
- Aumenta la eficacia de la intervención.
- Reduce o evita las pruebas y tratamientos mal orientados.

Para la SOCIEDAD:

- Disminución del coste sanitario
- Retraso de la institucionalización
- Reducción de accidentes (tráfico, hogar,...)
- Avances en la investigación

Estudios complementarios

Los exámenes para clínicos no son útiles para el diagnóstico del DCL, pues se trata de una entidad puramente clínica. Se ha sugerido que estudios de la actividad eléctrica cerebral podría emplearse para diferenciar controles, DCLamn y EA, y en este sentido, el

poder relativo alfa y theta y la frecuencia media en la derivación temporo-occipital llegan a clasificar correctamente el 85% de los casos con DCLamn (114, 116).

La atrofia del hipocampo y la hipoperfusión o hipo metabolismo parietotemporales son más frecuentes en el DCL-amn que en los controles, con valores intermedios entre normalidad y EA (51, 67,115).

En la mitad de los casos de DCL-amn existe hipometabolismo parietal (85).

El alelo $\epsilon 4$ está sobrerrepresentado, aunque en menor cuantía que en la EA (51, 116).

El nivel plasmático del péptido ab42 está aumentado en las mujeres, la proteína *tau* está aumentada y el péptido ab42 disminuido en el LCR (117,118).

Las alteraciones cognitivas y la atrofia del hipocampo son más intensas en los pacientes con DCL portadores del alelo ApoE- $\epsilon 4$, de forma que el cuadro clínico de estos enfermos se parece al de la EA inicial.

El aumento de la tau fosforilada (y no la tau total) se correlaciona con hipometabolismo parietal en la tomografía por emisión de positrones, lo que sugiere que estos pacientes padecen de EA predemencial (119).

A pesar de lo anterior, no existen datos definitivos en el uso de marcadores biológicos para el diagnóstico del Deterioro Cognitivo Leve. Algunos laboratorios han comprobado la existencia de niveles de proteína τ elevados y de niveles de β -Amiloide significativamente bajos en el LCR (líquido ceforraquídeo) en la enfermedad de Alzheimer, y varios estudios longitudinales han comprobado que casi todos los sujetos con Deterioro Cognitivo Leve que evolucionan hacia una enfermedad de Alzheimer tienen niveles altos de τ en el LCR, mientras que en el Deterioro Cognitivo Leve no progresivo esos niveles de τ se mantienen bajos. Esto indica que la determinación de τ en el LCR podría ser usado de manera eficaz en la identificación de sujetos con enfermedad de Alzheimer incipiente entre pacientes clínicamente diagnosticados de Deterioro Cognitivo Leve.

También la neuroimagen funcional puede ayudar en la detección de sujetos con Deterioro Cognitivo Leve. En estudios con PET (tomografía de emisión de positrones) se han demostrado déficit metabólicos tempranos temporoparietales en individuos con riesgo de enfermedad de Alzheimer familiar, riesgo evaluado a partir de la historia familiar y de la presencia del genotipo APOE- $\epsilon 4$ (Apolipoproteína E- $\epsilon 4$) en los sujetos, así como

reducción del metabolismo en el córtex cingulado. En general, las pruebas de neuroimagen demuestran que el Deterioro Cognitivo Leve (especialmente en su forma amnésica) comparte características con la enfermedad de Alzheimer.

Dentro de los exámenes complementarios sugeridos se encuentran las de neuroimagen que pueden ayudarnos tanto al diagnóstico diferencial del Deterioro Cognitivo Leve como a la monitorización de los cambios que pueden tener lugar en el paciente. La neuroimagen estructural muestra habitualmente atrofia de hipocampos en el Deterioro Cognitivo Leve amnésico en comparación con controles normales, y además esa atrofia hipocámpica puede servir como predictor de la conversión de Deterioro Cognitivo Leve a demencia, correlacionándose incluso con evidencia necrópsica de atrofia y pérdida neuronal.

Los estudios o exámenes complementarios que se recomiendan realizar a los pacientes con evidencia de deterioro cognitivo dudoso y/o significativo, con el objetivo de identificar su causa son: hemograma completo, velocidad de sedimentación globular (VSG), bioquímica (creatinina, glicemia, colesterol, pruebas de función hepática, calcio, sodio y potasio, hormona estimulante del tiroides [TSH] y vitamina B12), serología, VIH y parcial de orina (proteinuria y leucocituria). Si la historia clínica lo aconseja se indicará también un electrocardiograma (ECG) y una radiografía de tórax.

La tomografía axial computarizada (TAC) no es una prueba concluyente en el diagnóstico de las demencias primarias, y su objetivo es descartar causas secundarias como el hematoma subdural crónico, las lesiones isquémicas, la hidrocefalia y los tumores. No obstante, se plantea su indicación¹⁰ en los casos de demencia dudosa o establecida y se realizará obligatoriamente a pacientes con antecedentes de trauma craneal reciente o de neoplasias; o en aquellos que hayan hecho uso de anticoagulantes o tengan historia de trastornos de la hemostasia; cuando la clínica neurológica focal no sea explicable; cuando el deterioro cognitivo sea de rápida evolución (1 ó 2 meses), o de una intensidad leve a moderada; cuando son precoces las alteraciones de la marcha y la incontinencia urinaria, así como también en los casos de una edad inferior a 65 años.

Otras pruebas al alcance de unidades especializadas y que pueden ser útiles ante sospechas concretas son la resonancia nuclear magnética (RNM), más sensible para detectar cambios vasculares y lesiones desmielinizantes, y la tomografía de emisión de

fotones simples (SPECT), que ayuda en el diagnóstico diferencial de las demencias. Ante un cuadro clínico muy complejo, el electroencefalograma (EEG) y la punción lumbar son también útiles en pacientes dementes jóvenes.

En los últimos años, se ha prestado atención a las características electrofisiológicas de la EA y del DCL con el objetivo de evaluar la hipótesis de progresión de DCL a EA. La identificación temprana de qué sujetos con DCL desarrollan EA podría ser crucial para el inicio de terapias de rehabilitación y/o farmacológicas con la finalidad de disminuir la progresión del deterioro cognitivo y el inicio de la discapacidad. Para ello, resulta necesario su caracterización y el electroencefalograma (EEG), que, al aportar información sobre el estado funcional de la corteza cerebral, constituye una herramienta adecuada para determinar la probabilidad de conversión de DCL a demencia.

Se ha encontrado que los sujetos con DCL presentan un incremento en la potencia theta, así como una disminución en la potencia alfa. Estos parámetros electroencefalográficos han presentado magnitudes intermedias en sujetos con DCL con respecto a los observados en sujetos normales y con demencia leve ⁽²⁹⁶⁻²⁹⁹⁾.

Sin embargo, el análisis del EEG por sí solo ha sido incapaz hasta el momento de predecir la conversión de DCL a EA, por lo cual resulta razonable su combinación con otros parámetros biológicos y sociales. Varios estudios han indicado una estrecha relación entre el genotipo de apolipoproteína E (ApoE) y la EA de inicio tardío.

El análisis espectral del EEG ha evidenciado en algunos estudios que los sujetos con DCL presentan un incremento de la actividad en las bandas de frecuencias lentas fundamentalmente en regiones frontotemporales ^(296, 300).

Los resultados parecen sugerir que en los sujetos con DCL, portadores de al menos un alelo $\epsilon 4$, y que además presentan un nivel de escolaridad bajo, tienen alteraciones espectrales en las bandas alfa y theta; asimismo, estos sujetos pueden verse afectados por mecanismos patológicos similares, que, además, pueden aparecer inicialmente en el análisis espectral del EEG en aquellos sujetos que presentan nivel de escolaridad bajo ⁽³⁰¹⁾

Recientemente, técnicas moleculares de imagen han sido desarrolladas para permitir a los investigadores, visualizar el proceso patológico según se desarrolla en los pacientes con DCL y EA. El agente más popular es el compuesto Pittsburgh tipo B, el cual mide los niveles de placas fibrilares amiloideas. Un segundo compuesto el FDDNP, desarrollado en la UCLA mide múltiples elementos neuríticos, incluyendo: placas neuríticas y ovillos neurofibrilares.

Dado que no existe un marcador biológico claramente establecido para el diagnóstico clínico, la historia clínica y el examen neuropsicológico son los instrumentos más importantes para establecer el diagnóstico del deterioro cognitivo progresivo, en ausencia de otras patologías. El procedimiento diagnóstico para detectar la presencia de deterioro cognitivo temprano, hoy por hoy, se basa en tres estrategias fundamentales:

1º. Historia Clínica. En la cual debe de realizarse una exploración detallada del paciente. La información aportada permite descartar síntomas relacionados con otras patologías inter-recurrentes, efectos secundarios farmacológicos, etc.

2º. Entrevista con familiares. Mediante una entrevista semi-estructurada, donde se busca obtener información fiable de la conducta y funciones cognitivas del paciente. Existen diferentes escalas de apreciación diseñadas al uso para la observación por parte de familiares y allegados. A destacar la *Cognitive Behavior Rating Scale* (CBRS), de Williams (1987).

3. ° Confirmación del deterioro cognitivo mediante cuestionarios del estado mental. Entre los más utilizados; el *Mini-mental State Examination* (MMSE), de Folstein y cols. (1975), y su adaptación para la población española el *Mini-Examen Cognoscitivo* (MEC), de Lobo y otros. (1979); el *Short Portable Mental Status Questionnaire* (SPMSQ), de Pfeiffer (1975). Modified Mini-Mental State Examination (3MS) (Teng y Chui, 1987).

Exploración Neuropsicológica

Si bien se pueden usar distintos instrumentos relativamente breves para evaluación cognitiva y a partir de sus resultados establecer un diagnóstico aproximado de DCL, los resultados de éstos son en muchos casos dudosos pues superponen -como ya vimos- poblaciones de sujetos con DCL y sujetos con EA en etapas iniciales. Por este motivo preferimos usar una exploración neuropsicológica completa. Ésta consta de las siguientes etapas:

a) Entrevista clínica al paciente y al familiar

Esta es la primera aproximación al paciente; de ella se extraen informaciones necesarias para establecer la conciencia mórbida y la capacidad de reconstrucción autobiográfica del paciente. El familiar o el allegado, si es un informante válido, nos proporciona el perfil del olvido y los datos necesarios para establecer la real capacidad de funcionamiento del paciente en las actividades cotidianas. Sin embargo, la valoración clínica y el interrogatorio al familiar son componentes necesarios pero no suficientes para el diagnóstico. Se aplican, además, escalas, y se realiza la valoración neuropsicológica completa.

b) Escalas

Incluimos escalas de screening breves (MiniMen-tal(46), SKT(47)) útiles especialmente para futuros controles evolutivos. Usamos también diferentes escalas de funcionamiento en actividades de la vida diaria.

c) Examen neuropsicológico

Explorando especialmente memoria y demás dominios cognitivos.

De acuerdo con Shulman un adecuado test de cribado cognitivo debe ser rápido de administrar; fácil de puntuar; bien tolerado y aceptado por los pacientes; y relativamente independiente de la cultura, el lenguaje y la educación (120).

La escala más conocida con estas características es el MMES, ya adaptado en España por Lobo y colaboradores (121,122). Este test ha sido criticado por su baja sensibilidad en casos de demencia leve y r tanto también para los pacientes con DCL. Otros instrumentos, como el Memory Impairment Screen de Bsckke y colaboradores, y también ya en versión española de Peña-Casanova se basan principalmente en valoraciones de la memoria (123, 124). El test de 7 minutos de Solomon y colaboradores, validado en España por Del Ser y col. (125). Es más sensible, pues incluye distintos subtest (orientación, fluencia verbal, memoria facilitada y dibujo del reloj), pero son embargo, tampoco ha sido validado para el diagnóstico del DCL (126).

La demostración del deterioro cognoscitivo, una vez establecida su sospecha, a través de los diferentes *tests* psicométricos es muy necesaria, pues complementan la exploración

del estado mental y funcional del paciente y apoyan o hacen dudoso el diagnóstico. Ningún *test* psicométrico diagnostica por sí solo una demencia. Los que se emplean para valorar deterioro cognitivo pueden considerarse una exploración neuropsicológica sistematizada, contienen preguntas para evaluar las praxias, el lenguaje, la concentración, etc. A algunas de estas pruebas se les señala el inconveniente de enfatizar en el lenguaje y la memoria, así como poseer una intensa orientación verbal, por lo que las personas analfabetas, con déficit sensoriales o con trastornos psiquiátricos (depresión, etc.), puedan presentar falsos positivos.

Así, los más recientes avances en este campo ponen de manifiesto la necesidad de desarrollar instrumentos más específicos y sensibles para evaluar los diversos componentes de los procesos involucrados en la adquisición, almacenamiento y evocación de la información, y el reconocimiento de que los perfiles cognitivos resultantes son útiles en la predicción de la evolución. No obstante, recordamos que existe un número variable de pacientes con perfiles neuropsicológicos y psicoafectivos mixtos, que reducen el valor predictivo de estos exámenes.

Dos de las escalas cognitivas breves más utilizadas para el diagnóstico del DCL han sido:

1. Montreal Cognitive Assessment, el cual fue diseñado para evaluar el nivel cognitivo en aquellos pacientes que el MMES puntuó normal. Utiliza un punto de corte de 26 sobre un máximo de 30, se obtiene una sensibilidad del 90% y una especificidad del 87% para el diagnóstico del DCL (124, 127).
2. DemTec: La puntuación máxima son 18 puntos, y se considera ausencia de deterioro una puntuación entre 13-18, entre 9-12 sería compatible con diagnóstico de DCL, y se recomienda volver a realizarlo a los 6 meses; por debajo de 8 puntos cumpliría los criterios de demencia. Sensibilidad del 80% para el diagnóstico del DCL y del 100% para los casos de demencia (128).

Como es conocido si recogemos información de los familiares y cuidadores, mejoramos la capacidad predictiva y la sensibilidad de estas escalas breves.

Tomando como referencia el DCL mnésico, y teniendo en cuenta los criterios clínicos, neuropatológicos y evolutivos, para su evaluación neuropsicológica estaría indicada la utilización de pruebas de memoria episódica diferida, con un intervalo de tiempo entre la

presentación del material y las pruebas de recuerdo entre 2 a 10 minutos. Ejemplo: prueba de aprendizaje auditivo verbal del Rey y la memoria lógica del test de la universidad de Nueva York y de la escala de memoria de Wechsler. Es importante tener en cuenta que muchas de estas pruebas aplicadas a personas adultas mayores nos podrían dar resultados exagerados de DCL, desde el punto de vista psicométrico, aumentando la sensibilidad pero no la especificidad del diagnóstico. Sin embargo, la utilización de pruebas más sencillas como Memory Impairment Screen de Buschke et al, puede dar un posible efecto techo con rendimientos normales bajos poco sensibles para poder realizar un diagnóstico neuropsicológico del DCL (129,130).

En el momento actual se considera que los criterios diagnósticos mencionados anteriormente, ayudan más al diagnóstico, en conjunto con la historia clínica, examen del estado mental y la exploración neuropsicológica (131). Es por ello que sería importante en avanzar en estudios de ensayos clínicos para acercarnos a un mejor protocolo para el diagnóstico del DCL.

Es importante mencionar que también el diagnóstico del DCL vascular por lesiones específicas en el área cognitiva sin afectar otras áreas ni las actividades de la vida diaria, es cada día más frecuente y su detección temprana es importante pues podrían evolucionar a una demencia vascular. Las tasas de prevalencia son altas después de que el paciente sufra un ictus, alrededor del 18,4% 33. La clínica de estos pacientes es muy similar a los pacientes con demencia vascular, es decir, también heterogénea, dependiendo de la localización de la lesión y del tipo de lesión vascular. Cuando las lesiones afecta a grandes vasos comprometiendo grandes zonas cerebrales estratégicas (como lóbulos frontales y parietales, giro angular, hipocampo, etc.) da lugar a DC cortical multifocal: afectando memoria, funciones ejecutivas, capacidades visuoespaciales y visuoconstructivas, cálculo, etc. Podemos encontrar estudios de DCL de origen vascular que pueden evolucionar a la resolución o estabilizarse (132). En lesiones de pequeños vasos, afectando con mayor frecuencia a los circuitos frontosubcorticales, se produce un DCL con afectación de las funciones ejecutivas, la velocidad de procesamiento de la información asociados a síntomas afectivos (apatía y depresión), y es aquí donde entran los conceptos controversiales de depresión vascular y disfunción ejecutiva (133, 134). Aquí se han utilizado diferentes test. (Continuous Performance test, Auditory Cancellation Test, Visual cancellation Test, Test de stroop, Dígitos directos, entre otros.)

No debemos dejar de mencionar un DCL que para muchos autores es el más frecuente desde el punto de vista etiológico, el DCL distímico o depresivo, el cual podría denominarse afectivo (135). En estos casos el DC remite o se estabiliza con tratamientos antidepresivos. Sin embargo, esta condición debe de tenerse en cuenta puesto que en muchos casos, la aparición de novo síntoma depresivos en paciente adultos mayores se asocia con el desarrollo posterior de una E. Alzheimer u otro tipo de demencia (vascular) (136).

Se ha constatado que la asociación de DCL y depresión duplica el riesgo de desarrollar una enfermedad de Alzheimer, respecto a pacientes con DCL sin depresión, siendo el riesgo mayor en aquellos pacientes con pobre respuesta inicial a la terapia antidepresiva (137).

Con relación a los síntomas neuropsiquiátricos, es probable que en el futuro sea preciso incluir en la conceptualización y el diagnóstico del DCI y, en especial, en los cuadros prodrómicos de otras demencias, como la demencia de cuerpos de Lewy y las demencias frontotemporales.

Ante la sospecha o historia clínica individual de deterioro cognitivo es necesario:

1. Su confirmación, auxiliándonos de un familiar o persona allegada (informador fidedigno), pues se debe intentar discernir hasta qué punto el aparente problema cognitivo-funcional no se debe a una limitación física del paciente (problemas de visión, audición, etc.), a un nivel cultural bajo (retraso mental, analfabetismo), o a una falta de atención e interés en el contexto de un trastorno depresivo o ansioso. El tratamiento del informador a solas puede facilitarnos la información necesaria en los casos que detectemos negación de los síntomas, hostilidad o suspicacia en el paciente, o queden datos por esclarecer. En la mayoría de los pacientes con deterioro cognitivo patológico la demanda de atención especializada inicial suele establecerse a través del familiar o persona allegada que se ha percatado del déficit, debido a la escasa percepción de enfermedad del paciente. Por tanto, si el motivo de consulta está relacionado con dicho déficit, el enfermo suele acudir acompañado. En los casos en que la demanda sea expresada por el paciente, es más probable que se trate de un trastorno depresivo o ansioso, pues si fuera una demencia,

sería muy incipiente, que es cuando puede existir cierta conciencia de enfermedad. En cualquier caso se hace necesario un seguimiento clínico.

2. Resultará además obligatorio realizar una correcta valoración del estado mental del paciente, que incluirá la evaluación de las capacidades cognitivas (memoria, orientación, lenguaje, etc.) y de la función ejecutiva (capacidad de juicio y abstracción), así como la valoración de su estado emocional o afectivo. Se valorará conjuntamente el estado funcional del paciente, que abarcará la personalidad y su conducta.
3. Tener en cuenta si ha habido pérdida parcial o global de capacidades previamente adquiridas, y valorar su repercusión en las actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD) y en las actividades básicas de la vida diaria (ABVD), estas últimas suele estar preservadas en las fases iniciales de demencia.

PRUEBAS NEUROPSICOLÓGICAS DE USO HABITUAL EN EL DIAGNÓSTICO DE LA DEMENCIA

Pruebas generales orientadoras, de catastro (screening)

Orientadas a la demencia de tipo cortical: Mini Mental State (MMS) Test de Folstein, MMS Test ampliado, prueba de Blessed, test del reloj.

Orientada a la demencia vascular: Score de Hachinski (para diagnosticar *enfermedad cerebrovascular*)

Baterías orientadas a demencia en general

Escala de Evaluación de enfermedad de Alzheimer (Alzheimer's Disease Assessment Scale, ADAS), Escala de Demencia de Mattis (Mattis Dementia Rating Scale), Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin (Wisconsin Card Sorting test), Matrices Progresivas de Raven

Baterías orientadas a lenguaje

Test de Afasia de Boston (Boston Diagnostic Aphasia Examination), Test de Denominación de Boston (Boston Naming Test), Western Aphasia Battery, test Barcelona

Pruebas orientadas a memoria

Test de Aprendizaje Auditivo-verbal de Rey (Rey Auditory-Verbal Learning Test), Test de la Figura Compleja de Rey-Osterrieth (Rey-Osterrieth Complex Figure Test), Escala de Memoria de Wechsler (Wechsler Memory Scale)

Pruebas orientadas a capacidad visuoespacial

Test de Realización de un Sendero (Trail Making Test)

Pruebas orientadas a demencia de la depresión

Test de Hamilton

Escalas de gradación de la demencia

Escala de Deterioro Global de Reisberg (Global Deterioration Scale, GDS), Clinical Dementia Rating (Morris)

Tratamiento

No existe evidencia de que el Deterioro Cognitivo Leve, una vez diagnosticado, pueda ser tratado con éxito. La mayoría de los ensayos sobre Deterioro Cognitivo Leve se centran, en cuanto a sus criterios de inclusión, en pacientes con la forma amnésica y que no reúnen criterios diagnósticos de enfermedad de Alzheimer.

En tales ensayos se utilizan tests sensibles para la memoria diferida (verbal y visual) y escalas clínicas para comprobar los posibles efectos beneficiosos del tratamiento en ellos estudiado, así como mediciones del posible retraso en la progresión clínica del proceso, como por ejemplo la aparición de una segunda área cognitiva afectada o la conversión a enfermedad de Alzheimer.

Se ha considerado el uso de múltiples alternativas terapéuticas, entre ellas los inhibidores de la colinesterasa, hormonas (estrógenos especialmente), inhibidores de la COX-2

(ciclooxigenasa-2), antioxidantes como la vitamina E y el Ginkgo Biloba, pero los resultados siguen siendo contradictorios o insuficientes.

Un estudio reciente de Petersen et al (et altere), publicado en la revista The New England Journal of Medicine, demuestra que la vitamina E (administrada a la dosis de 2000 unidades internacionales -UI- por día) no tiene sobre el deterioro cognitivo leve de tipo amnésico ningún efecto diferente al de la administración de placebo, y que la administración de donepezilo (a la dosis de 10 mg/día) tiene efectos discretísimos y transitorios. Ninguno de estos tratamientos puede ser considerado aún como eficaz e indicado para el Deterioro Cognitivo Leve, hasta que existan suficientes ensayos clínicos bien diseñados que así lo confirmen.

Estudios epidemiológicos sugieren que el control adecuado de la tensión arterial puede contribuir a prevenir el DCL amnésico, lo cual puede estar relacionado con la prevención de lesiones vasculares en zonas estratégicas relacionadas con la memoria. 18

Aunque no existen datos definitivos de que el tratamiento sustitutivo sea eficaz para prevenir la conversión a demencia, parece no ser efectivo.

Se considera que la actividad física podría posponer el DC en personas mayores y ha sido de utilidad en programas con intervención cognitivo motora en casos de demencia leve. Lo cual podría aconsejarse en éstos pacientes y en la población en general como factor protector. Es por ello que algunos autores recomiendan que los pacientes con DCL también se ejerciten, mejorando la coordinación y el equilibrio, para prevenir fracturas y caídas (70).

Estudios con resonancia magnética han demostrado que el uso de la galantamina administrada a largo plazo cambia los patrones de actividad cerebral en el DCL amnésico. Esto también ha sucedido con el donepezilo y la rivastigmina (138,139). Los anticolinesterásicos (donepezilo, rivastigmina y galantamina) han demostrado eficacia en las etapas leves y moderadas de la E. Alzheimer. En nuestra experiencia clínica una vez sospechado que el DCL está relacionado con elementos vasculares o que podría evolucionar a una demencia tipo Alzheimer, iniciamos tratamiento con algún anticolinesterásico, observando resultados retardadores del proceso, y es apoyado por algunos estudios (140).

Medidas generales

Nos parece recomendable aplicar en pacientes con deterioro cognitivo leve las siguientes medidas generales:

1. Control de los factores de riesgo cardiovascular: hipertensión arterial crónica, Diabetes Mellitus, hiperhomocisteinemia e hipercolesterolemia han mostrado asociación con deterioro cognitivo, constituyendo factores susceptibles de ser modificados para la prevención de demencia.

Un trabajo evaluó los factores de riesgo cardiovascular para deterioro cognitivo leve. En un análisis retrospectivo, encontraron que el volumen de hiperintensidades en la sustancia blanca, el genotipo Apo E4 y la presión arterial (todos marcadores de riesgo cardiovascular), estuvieron asociados con un mayor riesgo de desarrollar deterioro cognitivo leve. El mecanismo exacto por el cual los factores de riesgo cardiovascular aumentan la progresión o expresión de la enfermedad de Alzheimer es poco claro, sin embargo se postula que podrían actuar en forma aditiva o sinérgica (145).

2. Trabajos recientes han mostrado que el tabaquismo es un factor de riesgo para el desarrollo de demencia, por lo que es recomendable suspenderlo en los pacientes con deterioro cognitivo leve (146).
3. Cambios en la dieta: los hábitos alimenticios se establecen como una nueva área de investigación en deterioro cognitivo. Estudios poblacionales han mostrado que se asocian a un menor riesgo de demencia: dietas hipocalóricas (que en estudios en animales han mostrado estimular la formación de factores neurotróficos a nivel cerebral), alto consumo de antioxidantes, folatos (que disminuirían el stress oxidativo), pescado y grasas poliinsaturadas (147, 148, 149).
4. Cambios en el estilo de vida: el ejercicio físico y el consumo moderado de alcohol se asocian a una menor incidencia de demencia (150,151).

Terapia cognitiva

Estudios retrospectivos han mostrado que tanto la actividad recreativa como la ejercitación cognitiva disminuyen el riesgo de desarrollar enfermedad de Alzheimer. Un estudio publicado recientemente realizó un seguimiento de 800 personas mayores de 65

años mostró que la actividad cognitiva disminuía significativamente el riesgo de desarrollar demencia y que ésta protección era proporcional al grado de actividad (152,153).

Otro trabajo evaluó, en adultos mayores con deterioro cognitivo inicial, los efectos de un entrenamiento de razonamiento inductivo y asociaciones de figuras. Mostró, en un seguimiento a seis meses, que los pacientes entrenados tienen significativamente mejores resultados en evaluaciones de memoria, incluido el aprendizaje de listas de palabras (154)

Basado en estos estudios, parece altamente recomendable el utilizar en pacientes con deterioro cognitivo leve, la terapia cognitiva orientada a la preservación de actividad intelectual y al desarrollo de mecanismos de compensación.

Los problemas de memoria son más frecuentes cuando los ancianos se apartan de su rutina habitual, están cansados, no están concentrados o se encuentran en una situación de estrés. En ancianos no dementes, los déficits de memoria son esencialmente debidos a la reducción de la atención que producen la ansiedad, las preocupaciones o las obsesiones. Así, Yesavage observó que la reducción de la ansiedad mediante un entrenamiento de relajación aumentaba la capacidad de los ancianos para aprender un método mnemotécnico y, por tanto, de mejorar la rememoración de experiencias depositadas en la memoria secundaria. La utilización de ansiolíticos benzodiazepínicos puede aumentar la eficacia de esta técnica; sin embargo, debe considerarse que estos fármacos producen trastornos de memoria por sí mismos. Por otra parte, cuando el anciano está deprimido, el tratamiento farmacológico de su depresión reduce con frecuencia los síntomas del deterioro cognitivo (167).

Habitualmente, los jubilados y los ancianos utilizan menos su memoria que cuando trabajaban. Así, pues, la disminución de la capacidad de rememoración puede deberse simplemente a la falta de actividad. Aquí viene a cuento la frase de Sir Martin Roth: "úsala o piérdela", refiriéndose a la memoria. Por ello, los ancianos pueden beneficiarse de estrategias de repetición de hechos, categorización de datos y uso de reglas mnemotécnicas. Por sí sola la categorización puede proporcionar importantes efectos beneficiosos cuando se le dan al anciano instrucciones específicas de repetir y rememorar por categorías los temas de información. Un ejemplo; se le indica al anciano que recuerde

los fármacos que debe tomar, agrupados por categorías (para el corazón, para el funcionamiento intestinal, para el dolor de la artrosis). Los temas se recuerdan mejor utilizando palabras clave, o practicando y repitiendo una determinada información.

Las ayudas visuales externas son muy importantes, por ejemplo, listas, cuaderno de notas, calendarios, colocar "recordatorios" en lugares visibles, otras personas que repitan la información a los ancianos, luces de alerta en hornillos eléctricos de cocina, y otras medidas de seguridad. Los ancianos recuerdan mejor las imágenes; por ello, es recomendable utilizar símbolos de alimentos para el comedor, o sillas y TV para el salón. Las ayudas visuales internas son también útiles; se trata de concentrarse más, de crear imágenes, o tratar de encontrar asociaciones.

La estimulación cognitiva es un grupo de actividades orientadas a mantener o mejorar las funciones cognitivas de los pacientes (por ejemplo, mejorar la memoria) y las habilidades necesarias para la vida diaria (por ejemplo, el manejo del dinero, comunicarse por teléfono, orientarse o no perderse en una ciudad, realizar las tareas domésticas, etc). Cuando la estimulación cognitiva se centra en mejorar la memoria se llama Entrenamiento de Memoria.

La estimulación cognitiva recoge un grupo de intervenciones que pretenden atenuar el impacto personal, familiar y social de un deterioro cognitivo.

Los Centros de Prevención del Deterioro Cognitivo cuenta con diferentes tipos de estimulación cognitiva, a saber, **en grupo** guiado por un profesional del centro, por **ordenador** sirviéndose de un programa informático creado a tal efecto y **estimulación en el domicilio** orientando a los familiares y al propio paciente sobre cómo realizar dicha estimulación. Los ejercicios de memoria, lenguaje, atención y otras funciones cognitivas han demostrado ser el único método válido y posible en la actualidad para mantener o mejorar el rendimiento de los pacientes con Deterioro Cognitivo Ligero al no existir tratamiento farmacológico en la actualidad. En la estimulación cognitiva se pueden enseñar estrategias y técnicas de memoria como la visualización. Un ejercicio de visualización podría consistir en mostrar una lámina a los participantes y se les indica que traten de

recordar los detalles diciéndolos en voz alta; posteriormente se les pregunta sobre la lámina; el objetivo es ejercitarse y comprobar cómo se puede recordar mejor una imagen.

Medidas farmacológicas en deterioro cognitivo leve

Para comprender la racionalidad del tratamiento en el deterioro cognitivo leve es necesario recordar los mecanismos básicos postulados para el desarrollo de la demencia en la enfermedad de Alzheimer. En términos sencillos, se plantea que asociado a la edad existen cambios en el metabolismo del calcio, energía mitocondrial y producción de radicales libres a nivel encefálico. Estos procesos, cuando se asocian a factores genéticos (mutaciones en la proteína precursora de amiloide y presenilina), dan origen a un daño a nivel sináptico, neurodegeneración y muerte neuronal por "stress" oxidativo. En una segunda etapa, se produciría déficit de neurotransmisores sumado a una respuesta inflamatoria que incluye una reacción microglial. Los dos mayores marcadores de enfermedad de Alzheimer son consecuencia de estos eventos: las placas neuríticas (agregados de B amiloide a nivel extracelular) y los ovillos neurofibrilares (depósitos intraneuronales de proteína tau hiperfosforilada) (155)

Actualmente están disponibles tratamientos orientados a las etapas finales de este proceso, que principalmente buscan compensar el déficit de neurotransmisores.

En deterioro cognitivo leve no existen aún publicaciones con evidencia tipo 1 (es decir, fase III) que muestren eficacia de alguna terapia en revertir el déficit cognitivo o en retardar el inicio de la demencia. Sin embargo existen múltiples terapias en estudio, las más importantes son:

1. Inhibidores de la acetilcolinesterasa

Son una terapia de eficacia conocida en la demencia por enfermedad de Alzheimer. Han mostrado un efecto beneficioso en la evaluación cognitiva, comportamiento y actividades de la vida diaria (156).

En deterioro cognitivo leve se han aceptado como terapia, pero aún existe mucha discusión respecto de su eficacia. Debe considerarse que hay trabajos que muestran que el déficit colinérgico se desarrolla tardíamente en la enfermedad de Alzheimer (157).

En la actualidad existen dos trabajos multicéntricos en curso, para evaluar el efecto de donepezilo y rivastigmina en la tasa de conversión de deterioro cognitivo leve a enfermedad de Alzheimer (155)

Sabemos que los antagonistas muscarínicos tipo escopolamina producen un deterioro de la memoria, y que los agonistas muscarínicos mejoran el aprendizaje y la memoria en modelos animales. Más recientemente se han obtenido datos que sugieren que los agonistas de receptores nicotínicos también mejoran los procesos de aprendizaje y memoria. Hoy se acepta que mejorar la eurotransmisión colinérgica es invertir en memoria. De hecho, los inhibidores de la acetilcolinesterasa donepezilo, rivastigmina y galantamina, que ya están en la clínica, han demostrado mejorar la memoria y retrasar el deterioro cognitivo en pacientes con enfermedad de Alzheimer; ello apoya la idea de la afectación de la neurona colinérgica como origen del deterioro cognitivo.

De los datos de ensayos disponibles existen pruebas del beneficio de la rivastigmina para el deterioro cognitivo vascular. Sin embargo, esta conclusión se basa en estudios con pocos pacientes, que intentaron comparar la rivastigmina con tratamientos diferentes al placebo o que utilizaron datos extrapolados post hoc de estudios amplios que incluyeron pacientes con enfermedad de Alzheimer y factores de riesgo vascular de significación incierta. Se necesitan ensayos amplios controlados con placebo, doble ciego y con asignación al azar adecuada antes de que puedan establecerse conclusiones firmes. La metodología de tales ensayos debe reconocer las características clínicas y biológicas únicas del deterioro cognitivo vascular y sus subtipos. (Craig D, Birks J. Rivastigmina para el deterioro cognitivo vascular (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, número 3, 2008. Oxford, Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, Issue . Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.)).

Las pruebas de estudios disponibles apoyan el beneficio del donepezil para mejorar la función cognitiva, la impresión clínica global y las actividades de la vida diaria en pacientes con probable o posible deterioro cognitivo vascular leve a moderado después de seis meses de tratamiento. Es recomendable extender los estudios durante períodos más largos para establecer la eficacia del donepezil en

los pacientes con estadios avanzados de deterioro cognitivo. Es más, hay una necesidad urgente de establecer escalas de calificación y criterios de diagnóstico clínico específicos para el deterioro cognitivo vascular.

2. Drogas antiglutamatérgicas

El antagonista no competitivo del receptor glutamatérgico NMDA (N-metil-D-aspartato) memantina, está demostrando también eficacia para mejorar el deterioro cognitivo del paciente demenciado. Puesto que en el anciano no se pierden neuronas, aunque se deteriore su función, es plausible que la activación neuronal colinérgica, por ejemplo con galantamina (que inhibe la acetilcolinesterasa, modula alostéricamente el receptor nicotínico y posee efecto antiapoptótico), pudiera ser una estrategia eficaz y complementaria para tratar los déficits de memoria propios de la enfermedad de Alzheimer, y quizás también los que no se asocian a una patología neurológica subyacente. Sin embargo, deben hacerse ensayos clínicos en ancianos con deterioro cognitivo leve, antes de que estos fármacos puedan prescribirse a estos pacientes; algunos de ellos ya están en marcha.

Teóricamente tienen un papel en prevenir o disminuir la excitotoxicidad, a través del bloqueo del receptor glutamatérgico NMDA. Específicamente, la memantina ha mostrado beneficio sintomático en la enfermedad de Alzheimer y se plantea como potencialmente eficaz en las etapas precoces de ésta enfermedad (155).

3. Antioxidantes

Entre estos se han estudiado: Ginko biloba, vitaminas A, C y E (como tamponadores de radicales libres) y selegilina por su capacidad de reducir la formación de radicales libres.

En la enfermedad de Alzheimer el aporte de vitamina E, (2000 UI al día por dos años) mostró una reducción en la tasa de institucionalización y muerte (158).

Recientemente, dos estudios observacionales encontraron una asociación entre la ingesta diaria de vitaminas E y C y la reducción de la incidencia de enfermedad de Alzheimer, lo que fue interpretado como secundario a sus propiedades

neuroprotectoras y a la prevención de otras condiciones asociadas a deterioro cognitivo, como la aterosclerosis (159).

Está en investigación la eficacia de estos antioxidantes el deterioro cognitivo leve.

4. Otros medicamentos

Antiinflamatorios: el uso crónico de estos fármacos en pacientes con enfermedades reumatológicas ha mostrado una disminución en la incidencia de Alzheimer. Se postula que pueden retardar el paso de deterioro cognitivo leve a demencia (156).

Nootrópicos: el principal de los cuales es el piracetam. Se ha postulado que favorece los procesos de memoria. Un trabajo multicéntrico mostró efectos positivos en las pruebas de atención y memoria en pacientes con deterioro cognitivo inicial (156).

En nuestra experiencia cotidiana los pacientes que detectamos que presentan DCL de acuerdo a los criterios expresados anteriormente, les iniciamos tratamientos antidepressivos y anticolinesterásicos, si coexisten antecedentes o comorbilidad de enfermedades de riesgo vascular, o detectamos en estudios de imagen que el paciente presenta signos de daño vascular, incorporamos medicamentos nootrópicos como el devincal. Con esta experiencia un porcentaje alto los pacientes evolucionan más lentamente a un mayor deterioro cognitivo, entrando en los criterios de demencias. Lo cual apoyamos de manera empírica en la evolución comparativa con los pacientes que por las condiciones económicas no pueden sostener un tratamiento con los medicamentos mencionados; éstos se deterioran más rápido tanto cognitivamente como física, llegando a una mayor dependencia que los que sí pueden utilizar los medicamentos del mercado.

Debemos continuar con los estudios diversos en el tema del deterioro cognitivo leve, pues la gran mayoría de los estudios muestran que un porcentaje importante evolucionará a demencia. Además, se deberían estandarizar los estudios a nivel mundial para homogeneizar la metodología y la latitud sea uno de los pocos factores que nos modifique la investigación.

Estudio de prevalencia del Deterioro Cognitivo en una población de personas adultas mayores que asisten al Centro Diurno ASCATE, primer semestre del año 2008, en la Provincia de Cartago, Costa Rica.

La esperanza de vida de Costa Rica es casi 78 años, exactamente igual a la de Estados Unidos, Inglaterra y Europa Occidental. Es la más alta de América Latina, le sigue Chile (77 años) y Cuba (76 años), y con mucho, la más alta de Centroamérica, seguida por Panamá (74 años) (PRB 2002). Entre la población adulta, los hombres costarricenses de hecho tienen una esperanza de vida a la edad 60 que es más alta aún que la de los hombres blancos en Estados Unidos (Brenes & Rosero-Bixby, 2002; Rosero-Bixby, 1995). Esto es así a pesar de que Costa Rica tiene un PIB *percapita* de menos de una quinta parte en comparación con Estados Unidos (por paridad del poder de compra), y un gasto *per capita* en materia de salud alrededor de un décimo del de Estados Unidos (OPS, 2002).

Se sabe muy poco sobre la longevidad de los adultos mayores en los países en desarrollo, mucho menos de los diferenciales y determinantes de longevidad. Un informe de la Academia Nacional de Ciencias de Estados Unidos publicado en el 2000 (NAS, 2000), documenta en forma amplia esta brecha y argumenta, de manera contundente, el caso para la recolección y análisis de datos micro-longitudinales sobre envejecimiento en los países en desarrollo.

Estudios preliminares que comparan las causas de muerte han mostrado que la alta esperanza de vida de los adultos costarricenses se debe principalmente a la baja incidencia de las enfermedades cardiovasculares, el cáncer de pulmón y el cáncer de mama. En contraste, los costarricenses presentan una desventaja considerable en relación con la Diabetes Mellitus, el cáncer de estómago (una mortalidad de las más altas del mundo) y el cáncer de cervix (Rosero-Bixby 2002). Poco se conoce acerca de las influencias socioeconómicas en salud y sobrevivencia de los adultos. Algunas de estas influencias parecen débiles o incluso contradictorias con la gradiente negativa esperada entre mortalidad y nivel socioeconómico (Rosero-Bixby 1995; Rosero-Bixby & Collado 2002).

El envejecimiento de la población se está convirtiendo en un tema de gran preocupación (Martín & Kinsella, 1994), a medida que los países latinoamericanos están completando la transición de fecundidad.

Costa Rica se encuentra a la cabeza de este proceso, ya que tiene uno de los descensos de la fecundidad más rápidos y tempranos en la región (Rosero-Bixby & Casterline, 1994). Para el año 2002, el país alcanzó el nivel de reemplazo de la fecundidad. Como consecuencia, el crecimiento de la población disminuirá, excepto para la población de adultos mayores. El grupo de edad de 60 años y más aumentará seis veces su tamaño entre los años 2000 y 2060, esto no es una mera especulación, dado que esta población ya había nacido para el año 2000 (CCP & INEC, 2002). Situaciones similares ocurrirán en la mayoría de los países de América Latina, en el lapso de unos pocos años. Los desafíos, y en algunos aspectos las oportunidades, de este proceso de envejecimiento son enormes. La explosión demográfica de los adultos mayores afectará las políticas relacionadas con el seguro médico, los sistemas de atención de salud, la tecnología médica, los beneficios de pensión, los ahorros, las transferencias inter-generacionales y el combate a la pobreza. Los sistemas de salud y seguridad social en Costa Rica y América Latina no están preparados para afrontar este reto.

En nuestro país no existen estudios de prevalencia del deterioro cognitivo, y los que se han realizado para conocer el comportamiento del Síndrome Demencial han sido nivel hospitalario. Hay una tesis de grado para adquirir el nivel de Licenciatura en Medicina y Cirugía, que se realizó hace ya 7 años en éste mismo centro, pero no encontramos la literatura oficial publicada, ni el contacto con la Dra. que la realizó, lo cual nos hubiera permitido hacer una comparación con los usuarios actuales del Centro de Día.

Además, se conoce que las estadísticas nacionales incluyen dentro del grupo de discapacitados mentales a los pacientes con Síndrome Demencial, junto con el retardo mental y otras enfermedades psiquiátricas discapacitantes mentalmente, es por eso que no contamos con estadísticas de deterioro cognitivo nacionales.

Esta afección sin lugar a dudas precipita la muerte por sus complicaciones, cuando evoluciona a una demencia requiriendo un mayor soporte médico y social. Esto refleja la importancia de estudios de prevalencia y de una mejor identificación de las formas tempranas del síndrome demencial y brindar una mejor atención a estos pacientes.

Metódica:

Se realizó un estudio descriptivo de cohorte transversal de los conocidos estudios de prevalencia en pacientes de 60 años y más, que asisten periódicamente al Centro Diurno ASCATE, en la Provincia de Cartago, durante el primer semestre del año 2008.

Ética

Se contó con el consentimiento oral y escrito de los ancianos que resultaron seleccionados, o en su defecto, con la aprobación de personas responsabilizadas con él, para lo cual se confeccionó una planilla. Además se mantuvo la confidencialidad de los datos recogidos en las entrevistas.

Técnicas y procedimientos:

El universo estuvo constituido por 84 ancianos que asisten de manera permanente en el horario diurno, al Centro de día ASCATE (Asociación Cartaginesa de Atención a Ciudadanos de la Tercera Edad). Todos fueron entrevistados y se les llenaron su respectiva documentación.

Para la recogida de la información utilizamos el expediente o historia clínica de cada usuario. En este centro de día existe un protocolo de trabajo como se describe a continuación:

Todo usuario que desea entrar al centro se le confecciona una historia clínica y social, por medio de la entrevista directa al usuario, y por otras entrevistas a familiares o cuidadores. Se le aplican diversos test para determinar su estado de salud, los cuales incluyen (141-144):

- Mini-Examen del Estado Mental (MEEM) (para evaluar la esfera mental) de Folstein
- La Escala isquémica de Hashinski (EIH), para diferenciar la Demencia Senil de la Vascular
- Escala de Deterioro global (EDG) para evaluar la alteración cognoscitiva Edad-Dependiente y la Enfermedad de Alzheimer, así como datos generales

- Índice de Lawton para evaluar la dependencia o no a las actividades instrumentadas de la vida diaria
- Índice de Barthel para evaluar las actividades básicas de la vida diaria
- Encuesta Socio-demográfica y económica

Se excluyeron en el estudio los ancianos con historia de Esquizofrenia, Retraso Mental, Afasia, otras enfermedades psiquiátricas con degradación del nivel de conciencia, así como los pacientes que hayan sido tratados con terapia electroconvulsivante.

Se realizó a cada paciente con deterioro cognoscitivo un interrogatorio y examen físico neurológico rápido, por el autor, para detectar signos extrapiramidales o neurológicos focales en ausencia de enfermedad aguda, sin alteración del nivel de conciencia.

Se utilizaron los criterios de Petersen et al. para el diagnóstico del DCL.

Todo lo anterior se realizó mediante la siguiente secuencia:

1ro. Se realizó el interrogatorio y se aplicó el MEEM, y si el anciano obtuvo una puntuación menor de 24 puntos, se consideró que tenía deterioro cognitivo, antecedentes y se completaron datos de interés con familiares y cuidadores (patológicos de interés, medicamentos que toma desde los últimos 2 años hasta el momento de la encuesta, etc.), y se le realizó el examen físico rápido.

2do. Se aplicó la Escala isquémica de Hashinski a todos los ancianos con MEEM menor de 24 puntos para diferenciar la Demencia Vascular de la Enfermedad de Alzheimer, así como a familiares o convivientes.

3ro Se utilizó la Escala de Deterioro Global para evaluar la alteración cognoscitiva y la Enfermedad de Alzheimer, la cual se le aplicó en ancianos con MEM menor de 24 puntos.

Los casos de Demencia o Síndrome Demencial fueron diagnosticados de acuerdo con los criterios de la American Psychiatric Association (DSM-IV). El subdiagnóstico de Enfermedad de Alzheimer se basó en criterios generados por el Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos, de la Comunicación y de Accidentes Vasculares Cerebrales (NINCDS), y por la Asociación para la Enfermedad de Alzheimer y Trastornos Conexos (ADRDA). Para el subdiagnóstico de Demencia Vascular, se utilizó la definición DSM-IV de Demencia Multinfarto. Algunos pacientes con Enfermedad de Alzheimer desarrollaron

síntomas de Demencia Vascular en el curso de la enfermedad, habitualmente después de un Accidente Vascular Cerebral, que puede resultar en un empeoramiento súbito de la Demencia.

Sobre la base del registro del MEEM se hizo una división entre deterioro cognitivo ligero (entre 23 y 18 puntos en el MEEM), moderado (entre 10 y 17 puntos en el MEEM) y severo o grave (puntuación inferior a 10 en el MEEM), cuadros que corresponden con la llamada demencia ligera, moderada y severa.

Técnicas de procesamiento y análisis:

El tratamiento de los datos se realizó mediante el empleo de un sistema de bases de datos (EPINFO-6.02). Para dar cumplimiento al primer objetivo se estimó la tasa de prevalencia del Síndrome Demencial o Deterioro Cognitivo por Demencia mediante la siguiente expresión:

Tasa de prevalencia del	Personas Adultas Mayores con DC
Deterioro Cognitivo	Total de Personas Adultas mayores

Las frecuencias de aparición de limitaciones en las funciones cognitivas de los Adultos Mayores con síndrome demencial se calcularon por medio de tasas de prevalencias y otras medidas de resumen para datos cualitativos (frecuencias absolutas y porcentajes). De igual forma se calcularon tasas de demencia en relación a otras variables asociadas (edad, sexo, escolaridad, etc.).

Para la recogida de la información que evalúa el deterioro fue necesaria la aplicación de instrumentos foráneos (Mini Examen del Estado Mental, Escala Isquémica de Hashinski y Escala de Deterioro Global), ante la ausencia de instrumentos validados en nuestro medio. De manera que la información recogida pudiera estar sesgada por aspectos de índole transcultural.

El Mini-Examen del Estado Mental (MEM) de Folstein, nos permite explorar las funciones cognoscitivas, el cual ha sido muy útil en estudios a gran escala; abarca las áreas de la Orientación, registro, atención, cálculo, recuento, lenguaje y construcción video-espacial, además es de fácil aplicación en los consultorios del médico de la familia, donde se conocen los hábitos del paciente y permite evaluar la evolución del mismo. Lo cual nos

facilitaría desarrollar programas de intervención en personas adultas mayores con Deterioro Cognitivo.

Sin embargo, luego de un análisis del contenido del ítem de estos instrumentos y dada la fácil comprensión de estos por la mayoría de los ancianos entrevistados, consideramos que esta dificultad no afecte de manera importante la información obtenida. La necesidad de realizar comparaciones con estudios internacionales constituye otra justificación para el empleo de estos instrumentos.

Resultados:

De las 84 personas adultas mayores entrevistadas, el 67,86% (n=57) eran mujeres y el 32,14% (n= 27) hombres. La edad media fue de 75 años, con una desviación estándar de 7 años, donde el valor máximo fue de 97 años y el mínimo de 65 (tabla y gráfico no. 1). Siendo predominante el sexo femenino.

De las 32 personas con deterioro cognitivo el 71,88% (n=23) correspondió al grupo de mujeres, lo cual puede estar relacionado en proporción a que el número de mujeres estudiadas era mayor y no a una predisposición de deterioro en el género femenino. Esto se ha encontrado en otros estudios a nivel internacional. El grupo de hombres correspondió al 28,13% (n=9) (tabla y gráfico no. 2)

También, podemos observar que un incremento del deterioro cognitivo al avanzar en la edad, siendo más visible en el grupo de los hombres por tener una mayor homogeneidad entre los grupos de edades. Siendo los menores porcentajes entre las edades de 60 a 74 años y mayores entre los de 80 años y más (Gráfico no.2).

En cuanto al grado de deterioro cognitivo predominaron las formas leves con un 68,75% (n=22) y las severas con un 21,8% (n=7), lo cual contrastó con solo un 9,37% (n=3) entre las formas moderadas (tabla no. 3).

En cuando al comportamiento del DCL y su relación con el estado civil vemos que el 68,18% (n=15) corresponde a las personas viudas y un 13,64% (n=3) entre los solteros (tabla no. 4). Estos resultados podrían estar relacionados con la influencia de la soledad como factor de riesgo para la depresión en el adulto mayor, verificable en varios estudios de depresión en éste grupo de edad.

El comportamiento de la escolaridad en la población con DCL muestra, que la primaria incompleta está más relacionada con el DCL que con otros grados escolares, afectando al 54,55% (n=12), no encontrándose universitarios en el estudio (tabla no. 5).

Como se puede apreciar en la tabla no. 6, las enfermedades crónicas podrían constituirse en factores de riesgo del DCL. En nuestro estudio encontramos que la hipertensión arterial estuvo presente en 19 (86,36%) entrevistados y la Diabetes Mellitus en 6 (27,27%) también. Ambas son enfermedades ya conocidas como riesgo para daño vascular cerebral. También se encontró, la osteoartrosis (n=7), el hipotiroidismo (n=1) y accidentes cerebro vasculares (n=3)

Discusión:

Reconocer estados cognitivos intermedios entre el declive y el deterioro significativo supone considerar constructos clínicos de alta probabilidad de conversión a algún tipo de demencia, a pesar de que existen dudas de que la afectación de la memoria a este nivel constituya un síntoma inicial de demencia (162).

En términos generales parecería un porcentaje relativamente elevado si se proyectara a la población en general, a pesar de que los estudios de prevalencia del DCL son variables por los diferentes criterios y metodologías de evaluación empleadas.

Al analizar otros estudios a nivel internacional similares, encontramos que existe variabilidad en la obtención de la información y en la metodología de los estudios, basados en cohortes pequeños, de un solo sexo, o cohortes que incluían a los muy viejos o bien a los más jóvenes, lo cual limita las comparaciones, sin embargo las prevalencias en centros de días se comportan similarmente a lo encontrado en nuestra investigación (160, 161).

Lo importante a destacar es que realmente constituye un problema de salud en los ancianos de nuestra área, lo cual evidencia la importancia del diagnóstico precoz y un mayor conocimiento por los médicos de la atención primaria.

En ocasiones no se expresan quejas subjetivas de memoria y no es posible contar con un informante, mientras que en otras se expresan significativas quejas con un desempeño muy próximo a 1,5 DE por debajo de la media en la mayoría de las pruebas.

Estudios recientes concluyen que enfatizar la presencia de quejas subjetivas de memoria dentro de los criterios para el diagnóstico del DCL puede reducir su especificidad al incluir síntomas de ansiedad y depresión, y excluir sujetos con deterioro de memoria, pero sin quejas subjetivas (163, 164).

Con respecto a la influencia de variables sociodemográficas sobre el estado cognitivo, se encontró que el género, la edad, el nivel de instrucción y la asociación con enfermedades crónicas se encuentran significativamente correlacionados. Cuando se examinan las funciones cognitivas en la población anciana, se comprueba que el número de sujetos que presentan rendimientos bajos globales o parciales aumenta progresivamente con la edad. Estos cambios cognitivos pueden ser debidos a múltiples factores vinculados de una forma u otra al envejecimiento: las enfermedades cerebrales edad dependientes (Alzheimer, cerebrovasculares u otras), tanto en estadios clínicos como subclínicos, patologías generales (HTA, Diabetes, Endocrinopatías, etc.) con repercusión cerebral, la depresión y otras psiquiátricas, limitaciones sensoriales y motoras, el aislamiento social y cultural del anciano, la falta de motivación y el proceso fisiológico en sí mismo.

Estos factores son complejos, pero su resultante global es un decremento del rendimiento cognitivo a medida que avanza la edad, haciéndose más notorio en las 8^{vas} y 9^{nas} décadas de la vida.

Conforme aumentaron los años de educación formal a 16 ó más en el grupo de estudio, la prevalencia del deterioro cognitivo leve disminuyó a menos de la mitad de la correspondiente al grupo de sujetos con sólo nueve o menos años de educación. Concretamente, la prevalencia del deterioro cognitivo leve fue de 8,9 por ciento entre aquellos con el mayor nivel de educación, en comparación con 24,3 por ciento de deterioro cognitivo leve en quienes contaban con menos años de instrucción formal. (<http://www.mayoclinic.org/news2007-sp/4673.html>) Estudio de la Clínica Mayo.

La correspondencia con el género femenino, la edad a partir de los 65 años, el bajo nivel de instrucción y las enfermedades crónicas son variables que influyen en el estado cognitivo de deterioro en relación con la normalidad. En suma, se trata de factores sociodemográficos que, sin tener un valor predictivo, aumentan la probabilidad de pasar

de un estado cognitivo normal hacia patologías que pueden convertirse en un síndrome demencial.

El conocimiento de la prevalencia y de los factores sociodemográficos asociados al DCL en una población particular es muy importante porque a partir de estudios de este tipo se pueden planificar estrategias de prevención e intervención para retrasar la progresión hacia ciertos tipos de síndromes demenciales.

También es importante realizar estudios longitudinales para el seguimiento de los casos con DCL a fin de conocer la tasa de conversión a demencia. Si bien existen diferencias según distintos autores, en todos los casos resulta ser superior a la prevalencia de demencia en las poblaciones de sujetos normales (165, 166)

Por ahora se considera que el diagnóstico de DCL otorga mayor eficacia a la terapéutica farmacológica, neurocognitiva y conductual, algo que resulta precario en el tratamiento de una demencia irreversible. Sin embargo, la eficacia terapéutica en los distintos niveles de intervención es algo que aún debe comprobarse. Esto es importante si se consideran las expectativas generadas en torno a la extensión de la vida en el adulto mayor y su condición mental.

El porcentaje de pacientes con nivel de escolaridad primario obtenido en este estudio fue mayor al de aquellos con una escolaridad superior a la primaria. Katzman²⁸ ha sugerido que las personas que tienen alto nivel de educación tienen un riesgo menor de presentar deterioro cognitivo, según expresa en su concepto de “reserva neuronal”, donde plantea que aquellos individuos educados poseen mayores sinapsis corticales que los iletrados, y están más capacitados para hacer frente al deterioro causado por la pérdida neuronal característica de la demencia.

Conclusiones del estudio:

- Del total de personas adultas mayores entrevistadas (N=84), 32 presentaron algún tipo de deterioro cognitivo.

- Predominó el deterioro cognitivo leve con 22 (68,75%) personas adultas mayores, seguidas por 7 (21,8%) con la forma severa y solo 3 (9,37%) personas afectadas con la forma moderada.
- El sexo femenino resultó ser el más afectado con 23 pacientes, lo que significó un 71,88% y el sexo masculino presentó 9 casos para un 28,13% de deterioro.
- Se evidenció la relación directa con la edad y el deterioro cognitivo al ser los mayores de 80 años los más afectados.
- En cuando al comportamiento del DCL y su relación con el estado civil vemos que el 68,18% (n=15) corresponde a las personas viudas y un 13,64% (n=3) entre los solteros.
- Se reafirma la relación entre el bajo nivel escolar y mayor Deterioro Cognitivo, siendo el nivel primario incompleto el de mayor frecuencia, afectando al 54,55%.
- El Deterioro Cognitivo se relacionó con un mayor porcentaje de personas afectadas con alguna enfermedad crónica, principalmente las de riesgo vascular como la hipertensión arterial que estuvo presente en 19 (86,36%) entrevistados y la Diabetes Mellitus en 6 (27,27%).

Consideraciones principales de la Monografía

1. El DCL se debe considerar una etapa intermedia entre el envejecimiento normal y la demencia.
2. Es un Síndrome, lo cual orienta mejor a la búsqueda de información para conocer el pronóstico y el tratamiento.
3. El DCL amnésico, es un proceso de alto riesgo para el desarrollo de la Enfermedad de Alzheimer en un período de 3 a 5 años.
4. El diagnóstico se basa en los criterios diagnósticos de Petersen y cols, de 1999.
5. EL DCL es frecuente en la población adulta mayor, con una prevalencia que oscila entre el 3% y el 16,8%. Acompañado con una alta mortalidad y de conversión en demencia en un plazo de 3 a 5 años.
6. Muchos de los pacientes con DCL vuelven a la normalidad en sus funciones cognitivas
7. La Depresión y los Accidentes Cerebro-vasculares son más frecuentes en los pacientes con DCL que en los que no tienen éstas enfermedades.
8. Se ha encontrado que de las tres formas de presentación (DCL amnésico, DCL con déficit cognitivos múltiple y DCL sin alteraciones de la memoria) el DCL con déficit cognitivos múltiples tiene una frecuencia superior al doble de la del tipo amnésico.
9. Aunque todavía no se poseen todos los datos, es aparente que los Inhibidores de la Acetilcolinesterasa (IAC) como clase farmacológica no parecen retrasar la conversión del DCL amnésico en EA más allá de los 18 meses, lo que sugiere que son fármacos con un efecto sintomático clínicamente significativo, pero transitorio.
10. En términos de seguridad, los efectos adversos gastrointestinales asociados a los IAC parecen ser más prominentes en los pacientes con DCL que en la EA, de manera que pueden estar indicados en dosis menores tanto en los ensayos clínicos con asignación aleatoria como en la práctica clínica.
11. Aunque existen evidencias de déficits sub-clínicos cognitivos en personas mayores que pueden ser observados mediante cambios estructurales y anatómicos, y que, además, pueden ser discriminativos entre un proceso de envejecimiento normal y un proceso de demencia, fundamentalmente de tipo Alzheimer, también existen evidencias de que la extensión de estos cambios son difíciles de evaluar, debido a

la diferencia de criterios en la selección de casos y a que las muestras de estos estudios no son representativas (Ritchie y Touchon, 2000; Celsis, 2000).

12. Otra de las conclusiones hace referencia a la estrategia de selección de casos del DCL, ya que generalmente se basa en la utilización de instrumentos de screening de la EA. Con ello se introduce una tendencia significativa en la estimación de los factores de riesgo. Si el DCL se presenta como un criterio clínico viable de clasificación, para incrementar su rigor debería incluir en su definición los criterios de selección de casos y la evaluación cognitiva utilizada en el procedimiento de selección, dado que el término DCL ha sido definido por los tests utilizados para evaluarlo, y los resultados de dicha evaluación han servido para validar su definición como una entidad nosológica y potencial discriminador. En este sentido, se proponen los criterios evaluación del declive cognitivo asociado a la edad (*ageing-associated cognitive decline*), propuestos por la Asociación Internacional de Psicogeriatría y la Organización Mundial de la Salud, como una alternativa viable, ya que podrían ser más útiles para determinar el DCL, con la advertencia de las anormalidades subyacentes que contribuyen a identificar las pérdidas cognitivas (Ritchie y Touchon, 2000).
13. Por último, la propuesta de que, en cualquier caso, los instrumentos de evaluación neuropsicológica deberían ser lo más multidimensionales posible, conjugando diversos procesos cognitivos y no sólo de la memoria. Además, deberían ser diferentes a los utilizados para el diagnóstico de la EA. Con ello, se lograría una clara comprensión de la relación entre el DCL y la EA (Ritchie y Touchon, 2000).
14. Para eliminar en la práctica clínica la incertidumbre que rodea a las definiciones de carácter operativo al DCL amnésico, así como para facilitar su consideración como entidad no reconocida claramente en el manual de diagnóstico y estadística de las enfermedades mentales y en otros sistemas diagnósticos basados en la evidencia y el consenso, el concepto de DCL prodrómico propuesto por Dubois y Albert (Dubois, 2004) podría ser útil, debido a que lo puede comprender cualquier clínico con experiencia.
15. La actualización de los criterios del NINCDS_ADRDA (McKahnn, 1984) sobre la EA podría incorporar este concepto de DCL prodrómico o EA en fase temprana.
16. El diagnóstico de la EA y de las demencias relacionadas con ésta se ha visto facilitado por la investigación sobre el DCL. Es cada vez mayor el número de pacientes diagnosticados debido a que esta alteración de la memoria es evaluada

con mayor frecuencia en la práctica clínica y además se buscan posibles causas reversibles, trastornos concomitantes y factores de riesgo, los cuales son susceptibles de tratamiento.

17. El diagnóstico precoz de la demencia, ya sea de la Enfermedad de Alzheimer o de otro tipo de demencia, va a permitir un tratamiento mejor, tanto farmacológico como de apoyo.
18. Todos los profesionales que enfrenten la situación del DCL, deben de integrar conocimientos y conformar equipos de trabajo multidisciplinarios para un mejor abordaje en e diagnostico y en el tratamiento, tanto del paciente como de la familia y la sociedad.

Anexos

Tabla no. 1

Distribución por grupo de edades y sexo de la población Adulta Mayor del Centro Diurno ASCATE, Cartago, Costa Rica 2008			
Grupo de edades	Femeninas	Masculinos	Total
65-69	7	2	9
70-74	12	5	17
75-79	16	6	22
80-84	12	4	16
85-89	9	8	17
90 y más	1	2	3
Total	57	27	84

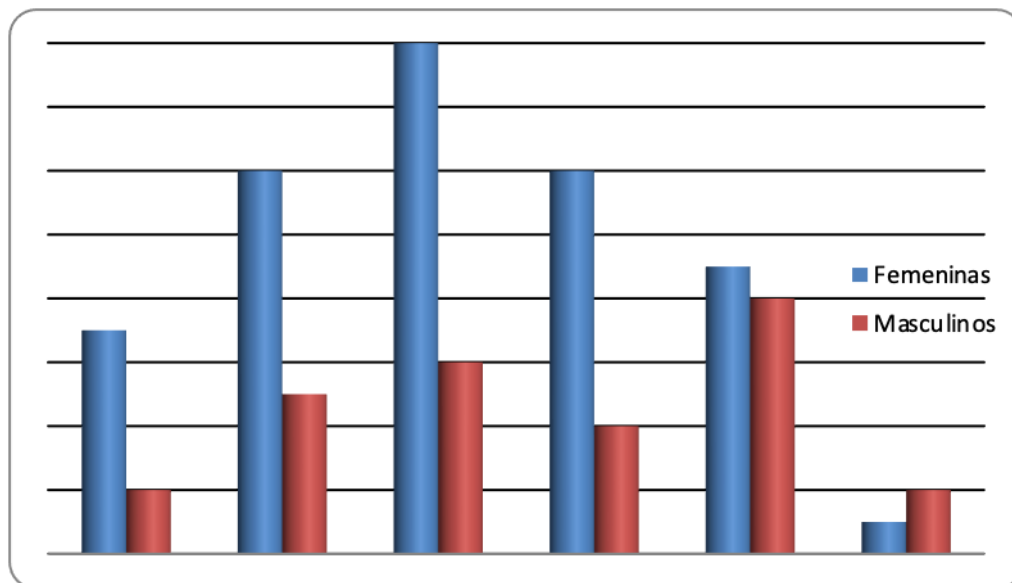


Gráfico no 1. Distribución de la Población Estudiada, Centro Diurno ASCATE, Cartago, Costa Rica 2008

Tabla no. 2

Distribución por Grupo de Edades y Sexo de la población Adulta Mayor con deterioro cognitivo. Centro Diurno, ASCATE Costa Rica 2008			
Grupo Edades	Femeninas (%)	Masculinos (%)	Total
65-69	0	0	0
70-74	4	1	5
75-79	9	1	10
80-84	4	2	6
85-89	5	3	8
90 y más	1	2	3
Total	23 (71,88)	9 (40,91)	32

N=84

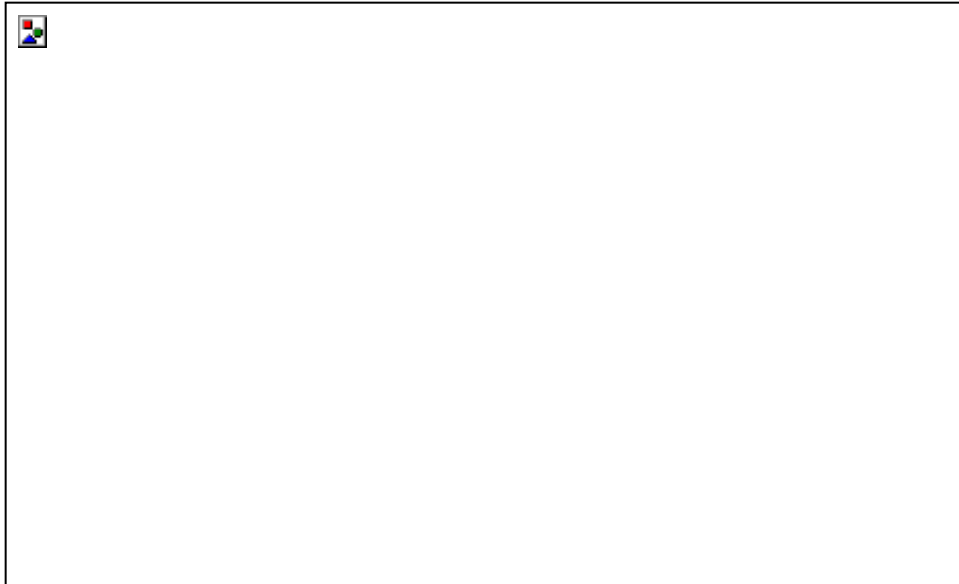


Gráfico no 2. Distribución del grupo de usuarios con deterioro cognitivo leve (DCL), en el Centro Diurno ASCATE, Cartago, Costa Rica, 2008.

Tabla no 3.

Distribución según sexo y grado de deterioro cognitivo de la población Adulta Mayor. ASCATE, Cartago, Costa Rica 2008			
Grado de DC	Femeninas	Masculino	Total
Ligero	16	6	22 (68,75)
Moderado	2	1	3 (9,38)
Severo	5	2	7 (21,88)
Total	23	9	32

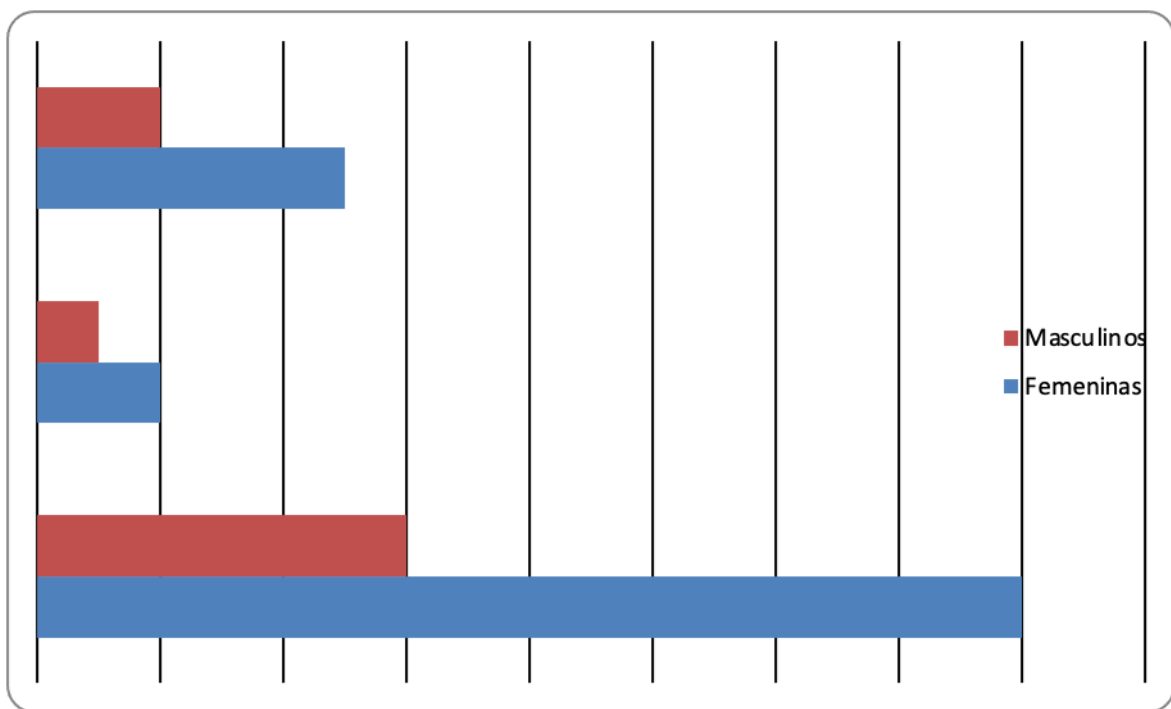


Gráfico no. 3. Distribución según sexo y grado de deterioro cognitivo de la población Adulta Mayor. ASCATE, Cartago, Costa Rica 2008

Tabla no. 4

Relación entre DCL y el Estado Civil, ASCATE Costa Rica 2008			
	Mujeres	Hombres	Total (%)
Soltero(a)	3	0	3 (13,63)
Casado(a)	1	1	2 (9,09))
Separado	1	0	1 (4,54)
Divorciado	0	1	1 (4,54)
Viudo	11	4	15 (68,18)
Total	16	6	22

Tabla no 5.

Relación entre el DCL y el grado escolar, ASCATE, Costa Rica 2008			
	Mujeres	Hombres	Total (%)
Analfabeto	0	3	3 (13,64)
Primaria inconclusa	10	2	12 (54,55)
Primaria concluida	4	1	5 (22,73)
Secundaria inconclusa	1	0	1 (4,55)
Secundaria concluida	1	0	1 (4,55)
Universitario	0	0	0
Total	16	6	22

Tabla no. 6

Enfermedades crónicas no transmisibles encontradas entre las personas adultas mayores con DCL, ASCATE Costa rica 2008			
Enfermedades	Mujeres	Hombres	Total (%)
HTA	15	4	19 (86,36)
Diabetes	5	1	6 (27,27)
AVC	1	2	3 (13,64)
Osteoartritis	7	0	7 (31,82)
Hipotiroidismo	0	1	1 (4,55)

Bibliografía

1. Fuster JM. Cortex and mind. Unifying cognition, New York: Oxford University Press; 2003.
2. Tulving R. Concepts of memory. In Tulving E, Craik FIM, eds. The Oxford Handbook of memory. New York: Oxford University Press; 2000.
3. Ruiz-Vargas J. Memoria y Olvido. Perspectiva evolucionista, cognitiva y neurocognitiva. Madrid: Trotta; 2002.
4. Gazzaniga M, Ivry RB, Mangun GR. Cognitive neuroscience: the biology of the mind. New York: Norton; 1998.
5. Olshansky SJ, Carnes BA, Cassel CK. The aging of the human species. Sci Am 1993; 268: 18-24.
6. Knight JA. The process and theories of aging. Ann Clin Lab Sci 1995; 25: 1-12.
7. Masliah E, Mallory M, Hansen L, De Teresa R, Terry RD. Quantitative synaptic alterations in the human Neocortex during normal aging. Neurology 1993; 43: 192-197.
8. Reuter-Lorenz PA. New visions of the aging mind and brain. Trends Cognit Sci 2002; 6: 394-400.
9. Coria F. Clinical and molecular aspects of age-associated memory impairment. Ann Med 1994; 26: 85-88.
10. Hof PR, Morrison JH. The aging brain: morphomolecular senescence of cortical circuits. Trends Neurosci 2004; 27: 607-613.
11. Kral VA. Senescent forgetfulness: Benign and malignant. Can Med Assoc J 1962; 86: 257-260.
12. Crook T, Bartus RT, Ferris SH, Whitehouse P, Cohen GD, Gershon S. Age-associated memory impairment: proposed diagnostic criteria and measures of clinical change-Report of the National Institute of Mental Health work group. Dev Neuropsychol 1986; 2:261-276.
13. DeCarli C. Mild Cognitive Impairment: Prevalence, prognosis, etiology and treatment. Lancet Neurology 2003; 2:15-21.
14. Jazwinski SM. Longevity, genes, and aging. Science, 1996; 273: 54-59.
15. Mishkin M, Appenzeller F Anatomy of memory. Scinentif American. 1987; junio: 80.
16. Mesulam M Principles of behavioral neurology. Filadelfia: F.A.Davis, 1985.
17. Gómez Bosque P Memoria y cerebro. En: Barcia Salorio, ed. Trastornos de la memoria. Barcelona: MCR, 1992.

18. Tulving E Episodic and semantic memory. En: Tulving Donaldson, ed. Organization of memory. Nueva York: Academic Press, 1981.
19. Goldman-Rakic PS La memoria funcional y la mente. Investigación y Ciencia. 1992; noviembre: 69.
20. Storandt M Longitudinal studies of aging and age-associated dementias. En: Boller F, Grafman J, eds. Handbook of neuropsychology. Vol 4, Amsterdam: Elsevier, 1990; 349-364.
21. Bermejo F, López L, Pascual LF, Morales A Trastornos de memoria y deterioro cognitivo en el anciano. En: Bermejo F, Del Ser T, eds. "Demencias: conceptos actuales". Madrid: Díaz de Santos, 1993.
22. Huppert FA Age-related changes in memory: learning and remembering new information. En: Boller F, Grafman J, eds. Handbook of neuropsychology. Vol 5. Amsterdam: Elsevier, 1991; 123 -147.
23. Fodor JA La modularidad de la mente. Madrid: Morata, 1986.
24. Lynch G, Baudry M The biochemical intermediates in memory formation: a new and specific hypothesis. Science 1984; 224: 1.057-1.063.
25. Boone KB, Miller BL, Lesser IM et al. Neuropsychological correlates of White-Matter lesions in healthy elderly subjects. A threshold effect. Arch Neurol 1992; 49: 549-554.
26. Reed BR, Eberling JL, Mungas D, Weiner M, Kramer JH, Jagust WJ. Effect of White matter lesions and lacunes on cortical function. Arch Neurol 2004; 61: 1545-1555.
27. Reisberg B, Ferris SH, Franssen E, Kluger A, Borestein J. Age-associated memory impairment: the clinical syndrome. Dev Neuropsychol 1986; 2:401-412.
28. Larrieu S, Letenneur L, Orgogozo JM, Fabrigoule C et al. Incidence and prospective cohort. Neurology 2002; 59:1594-1599.
29. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. Arch Neurol 1999; 56: 303-308.
30. Victor T. Pérez Martínez El deterioro cognitivo: una mirada previsor. Rev. Cub. MGI 2005; 21 (1-2).
31. Tarkowsky E, Andreasen N, Tarkowski A, Blennow K. Intrathecal inflammation precedes development of Alzheimer's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003; 74:1200-1205.

32. Zaudig M. A new systematic method of measurement and diagnosis of mild cognitive impairment and dementia according to CIE-10 and DSM III-R criteria. *Inn Psychogeriatric* 1992; 4: 203-219.
33. Zaudig M, Mittelhammer J, Hiller W, pauls A, Thora C, Morinigo A, Mombour W, SIDAM a structured interview for the diagnosis of dementia of the Alzheimer's type, multiinfarct dementia and dementias of other aetiology according to CIE-10 and DSM-III-R. *Psychol Med* 1991; 21:225-236.
34. Gron G, Riepe MW. Neural Basis for the cognitive continuum in episodic memory from health to Alzheimer Disease. *Am Ass Geriatr Soc* 2004; 12: 648-652.
35. Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG, Cummings JC, De-Kosky ST. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56: 1133-42.
36. Kumar R, Dear KBG, Christensen H, Ilshner S, Jorm AF, Meslin C, et al. Prevalence of mild cognitive impairment in 60- to 64-year-old community-dwelling individuals: the personality and total health through life 60+ study. *Dementia Geriatr Cogn Disord* 2005; 19: 67-74.
37. Cano C, Ruiz A, Plata S, Matallana D, Montañez P, Benito M, et al. Capacidad predictiva de una prueba de tamizado en el diagnóstico temprano en la enfermedad de Alzheimer. *Revista de la Asociación Colombiana de Gerontología y Geriatria* 2002; 16: 428-9.
38. Morris JC, Mohs RC, Rogers H, Fillenbaum G, Heyman A, the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Psychopharmacol Bull* 1988; 24:641-52.
39. Wolf H, Grunwald M, Ecker GM et al. The prognosis of mild cognitive impairment in the elderly. *J Neurol Transm* 1998; suppl 54: 31-50.
40. Spreen O, Straus E. A compendium of neuropsychological test. Administration, norms and commentary. New York: Oxford University Press; 1987.
41. Reitan MN, Wolfson D. The Hastead-Reitan Neuropsychological Test Battery: theory and clinical interpretation. Tucson, AZ: Neuropsychology Press; 1985.
42. Osterrieth PA. Le test de copie d'une figure complexe. *Archives de Psychologie* 1944; 30: 206-356.

43. Wechsler D. Wechsler Adult Intelligence Scale, manual. New York: Psychological Corporation; 1955.
44. Heaton RK, Chelune GJ, Talley JL, Kay GG, Curtis G. Wisconsin Card Sorting Test. Odessa: PAR; 1993.
45. Reisberg B, Ferris SH, De Leon MJ, Cook T. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry* 139; 9: 1136-9.
46. Lawton MP, Rajagopal D, Brody E, Kleban MH. Instrumental Activities of Daily Living Scale. *J Gerontol* 1992; 4: 5156-64.
47. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel ADL Index. *Md State Med J* 1965; 14: 61-5.
48. Petersen RC. Mild cognitive Impairment as a clinical entity and treatment target. *Arch Neurol* 2005; 62: 1160-3.
49. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999; 56: 303-8.
50. Petersen RC. Mild cognitive impairment. *Aging to Alzheimer's disease*. Oxford: Oxford University Press; 2003.
51. Grundman M, Petersen RC, Ferris SH, Thomas RG, Aisen PS, Bennett DA, et al. Alzheimer's Disease Cooperative Study. Mild cognitive impairment can be distinguished from Alzheimer's disease and normal aging for clinical trials. *Arch Neurol* 2004; 61: 59-66.
52. Gómez N, Bonnin BM, Gómez MT, Yáñez B, González AL. Caracterización clínica de pacientes con deterioro cognitivo. *Rev Cubana Med* 2003; 42: 12-7.
53. Hänninen T, Hallikainen M, Tuomainen S, Vanhanen M, Soininen H. Prevalence of mild cognitive impairment: a population-based study in elderly subjects. *Acta Neurol Scand* 2002; 106: 148-54.
54. López OL, Jagust WJ, DeKosky ST, Becker JT, Fitzpatrick A, Dulberg C, et al. Prevalence and classification of mild cognitive impairment in the cardiovascular health study cognition study. *Arch Neurol* 2003; 60:1385-9.
55. Kumar R, Dear KBG, Christensen H, Ilschner S, Jorm AF, Meslin C, et al. Prevalence of mild cognitive impairment in 60- to 64-year-old community- dwelling individuals: the personality and total health throughlife 60+ study. *Dementia Geriatr Cogn Disord* 2005; 19: 67-74.

56. Fisk JD, Rockwood K. Outcomes of incident mild cognitive impairment in relation to case definition J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005; 76: 1175-7.
57. Naciones Unidas: Asamblea sobre envejecimiento. Documento Introductorio. Consideraciones Demográficas. Viena. Julio – Agosto 1982.
58. Instituto Nacional de Estadística en Informática (INEI). Características Demográficas de la Población de la Tercera Edad. En: Perfil Sociodemográfico de la tercera edad. Lima Perú, 1995. Disponible en <http://www.inei.gob.pe/biblioinei.asp>. Consultado 16 de Diciembre 2004.
59. Guerra M. Enfermedad de Alzheimer. En: Varela L, ed. Principios de Geriatria y Gerontología. Lima: Centro editorial UPCH, 2003. 339-348.
60. Ashman T, Mohs R, Harvey P. Cognition and Aging. En: Hazzard W. et al, ed. Principles of geriatric medicine and gerontology, 4th ed. McGraw Hill, 1999. 1219-1228.
61. Russell E, Burns A. Presentation and clinical management of dementia. En: Tallis R, Fillit H. ed. Brocklehurst's textbook of geriatric medicine and gerontology, 6th ed, Churchill Livingstone, 2003. 783- 796.
62. Iraizoz I. Valoración geriátrica integral (II): valoración nutricional y mental en el anciano, Servicio de Geriatria. Hospital de Navarra. Pamplona. Anales del Sistema Sanitario de Navarra, Vol 22, Suplemento 1, 1999
63. Maly RC, Hirsch SH, Reuben DB. The performance of simple instruments in detecting geriatric conditions and selecting community-dwelling older people for geriatric assessment. Age Ageing 1997; 26: 223-231.
64. Varela L, et al. Geriatria - primera parte, Valoración geriátrica integral. Diagnóstico 2003; 42 (2): 73–80
65. Varela L, Chávez H, Herrera A, Ortiz P, Chigne O; Valoración Geriátrica Integral en adultos mayores hospitalizados a nivel nacional. Diagnóstico 2004; 43(2): 57-63.
66. Petersen RC, Doody R, Kurz A et al. Current concepts in mild cognitive impairment. Arch Neurol 2001; 58:1985-1992.
67. Kogure D, Matsuda H, Ohnishi T et al. Longitudinal evaluation of early Alzheimer's Disease using brain perfusion SPECT. J Nucl Med 2001; 41:1155-1162.
68. Larrieu S, Letenneur L, Orgogozo JM et al. Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort. Neurology 2002; 59:1594-1599.

69. Letenneur L, Commenges D, Dartigues JF, Barberger-Gateau P. Incidence of dementia and Alzheimer's disease in elderly community residents of south-western France. *Int Epidemiol* 1994; 23:1256-1261.
70. Franssen EH, Souren LE, Torossian CL, Reisberg B. Equilibrium and limb coordination in mild cognitive impairment and Alzheimer's Disease. *Jam Geriatr Soc* 1999; 47: 463-469.
71. Arenberg, D. Memory and learning do decline later in life. En: "Normal Human Aging: The Baltimore Longitudinal Study". Washington. US Department. NIH Pub no. 84-2450. 1984; App.1; 40-51
72. Birren JE y Sloane RB, eds. "Handbook of Mental Health and Aging". NJ. Prentice Hall Inc. 1980
73. Fozard, JL. Psychology of aging.- Normal and pathological ages differences in memory. En: "Geriatric Medicine and Gerontology". Brocklehurst T, edit. Ch. Edinburgh. Livingstone. 1985; 122-144
74. Bermejo FP, López LG, Pascual LFM, Morales FA. Trastornos de memoria y deterioro cognitivo en el anciano. En: *Demencias: conceptos actuales*. Bermejo FP y del Ser T, eds. Díaz de Santos. Madrid. 1993; 39-52
75. Sliwinski M, Lipton RB, Buschke H, Stewart W. The effects of preclinical dementia on estimates of normal cognitive functioning in aging. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, 1996; 51:P217-25
76. Tobiansky R, Blizard R, Livingston G, Mann A. The Gospel Oak Study stage IV: the clinical relevance of subjective memory impairment in older people. *Psychol Med*, 1995; 25:779-86
77. Ponds RW, Commissaris KJ, Jolles J. Prevalence and covariates of subjective forgetfulness in a normal population in The Netherlands. *Int J Aging Hum Dev*, 1997; 45:207-21
78. Jonker C, Geerlings MI, Schmand B. Are memory complaints predictive for dementia? A review of clinical and population-based studies. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2000; 15:983-91
79. Yanagihara T, Petersen RC, eds. "Memory disorders". NY. Marcel Dekker. 1991
80. La Rue A. "Aging and Neuropsychological Assessment". NY. Plenum Press. 1992
81. Hanninen T, Hallikainen M, Koivisto K, Partanen K, Laakso MP, Riekkinen PJ, Sr, Soininen H. Decline of frontal lobe functions in subjects with age-associated memory impairment. *Neurology*, 1997; 48:148-53

82. Small AS. Age-related memory decline. Current concepts and future directions. Arch Neurol, 2001; 58:360-364
83. Bermejo F, Vega S, Olazarán J, Fernández C, Gabriel R. Alteración cognitiva leve del anciano. Rev Clin Esp, 1998; 198:159-65
84. Kluger A, Golomb J, Ferris SH. Mild cognitive impairment. En: *Evidence-based Dementia Practice*. Qizilbash N, Schneider L, Chui H, Tariot P, Brodaty H, Kaye J, Erkinjuntti T. (Eds) Blackwell Publishing, Oxford. 2002; 154-161 (www.ebdementia.info, algunos capítulos)
85. Bennett DA, Wilson RS, Schneider JA, et al. Natural history of mild cognitive impairment in older persons. Neurology, 2002;59:198-205
86. Bermejo FP, Castilla JG, Muñoz D, F, Trincado R, Vega S. Gabriel R. Functional (FAQ of Pfeffer) and cognitive decline and in an elderly cohort. Preliminary data from the NEDICES Study. J Neurol Sci, 2001; 187 (suppl.: 1): S47
87. Artero S, Touchon J, Ritchie K. Disability and mild cognitive impairment: a longitudinal population-based study. Int J Geriatr Psychiatry, 2001; 16:1092-7.
88. Portin R, Muuriaisniemi ML, Joukamaa M, Saarijarvi S, Helenius H, Salokangas RK. Cognitive impairment and the 10-year survival probability of a normal 62-year-old population. Scand J Psychol, 2001; 42:359-66
89. Bermejo FP, edit. "Nivel de salud y deterioro cognitivo en los ancianos". Barcelona. SG Editores. 1993
90. Ritchie K, Leibovici D, Ledesert B, Touchon J. A typology of sub-clinical senescent cognitive disorder. Br J Psychiatry, 1996; 168:470-6.
91. Unverzagt FW, Gao S, Baiyewu O, et al. Prevalence of cognitive impairment: data from the Indianapolis Study of Health and Aging. Neurology, 2001; 57:1655-62
92. Laakso MP. Structural imaging in cognitive impairment and the dementias: an update. Curr Opin Neurol, 2002; 15:415-21
93. Small GW. Brain-imaging surrogate markers for detection and prevention of age-related memory loss. J Mol Neurosci, 2002; 19:17-21
94. Petersen RJ, Jack CR, O'Brien PC, Ivnik RJ, Kokmen E. Hippocampal volumes in normal aging predict subsequent cognitive decline. Ann Neurol 1999; 46: 454.
95. Petersen RC, Smith SC, Waring SC, Ivnik RJ, Kokmen E, Tangelos EG. Aging memory and mild cognitive impairment. Internat Psychoger 1997; 9 (sup1): 65-69.
96. Park JH, Ha JC. Cognitive impairment among elderly in a Korean rural community. Acta Psychiat Scand, 1988; 77: 52-57

97. Clarke M, Jagger C, Anderson J et al. The prevalence of dementia in a total population: A comparison of two screening instruments. *Age Ageing*, 1991; 20:396-403
98. Kelman HR, Thomas C, Kenndy JL y Cheng J. Cognitive impairment and mortality in older community residents. *Am J Public Health*, 1994; 84:1255-60
99. Hänninen T, Koivisto K, Reinikainen KJ. Prevalence of ageing-associated cognitive decline in an elderly population. *Age Ageing*, 1996; 25: 201-205
100. Bermejo FP, Portera A, Gabriel RS et al. The prevalence of dementia and cognitive impairment in three sites in Central Spain. A door-to-door study in the elderly. *Neuroepidemiology*, 1997; 16:7
101. Graham JE, Rockwood K, Beastie BL, et al. Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. *Lancet*, 1997;349:1793-1796
102. Frisoni GB, Fratiglioni L, Fastbom J, Viitanen M, Winblad B. Mortality in nondemented subjects with cognitive impairment: the influence of health-related factors. *Am J Epidemiol*, 1999; 150:1031-44
103. Unverzagt FW, Gao S, Baiyewu O, et al. Prevalence of cognitive impairment: data from the Indianapolis Study of Health and Aging. *Neurology*, 2001; 57:1655-62
104. Hanninen T, Hallikainen M, Tuomainen S, Vanhanen M, Soininen H. Prevalence of mild cognitive impairment: a population-based study in elderly subjects. *Acta Neurol Scand*, 2002; 106:148-54
105. Palmer K, Wang HX, Backman L, Winblad B, Fratiglioni L. Differential evolution of cognitive impairment in nondemented older persons: results from the Kungsholmen Project. *Am J Psychiatry*, 2002; 159:436-42
106. Olazarán J, Trincado R, Benito-León J, Ochoa M, Rivera J, Villanueva C, Bermejo F. Selective memory impairment on a modified version of the Mini-Mental State Examination predicts dementia. *Neurology*, 2000, 54: (suppl.3): A396
107. Kluger A, Ferris SH, Golomb J, Mittelman MS, Reisberg B. Neuropsychological prediction of decline to dementia in nondemented elderly. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 1999; 12:168-79
108. Barbeau E, Didic M, Tramon E et al. Evaluation of visual recognition memory in MCI patients. *Neurology* 2004; 62:1371-1322.

109. Lopez OL, Becker JT, Klunk W. et al. Research evaluation and diagnosis of probably Alzheimer's disease over the last two decades. I Neurology 2000; 55:1854-1862.
110. Lopez OL, Becker JT, Klunk W. et al. Research evaluation and diagnosis of probably Alzheimer's disease over the last two decades. II Neurology 2000; 55:1854-1862.
111. Ready R, Ott BR, Grace J, Cahn-Weiner A. Apathy and executive dysfunction in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. Am J Geriatr Psychiatry 2003; 11: 222-228 ecutive.
112. Lykestsos CG, Lopez O, Jones B, Fizpatrick AL, Breitnert J, DeKosky S. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment. JAMA 2002; 288: 1475-1483.
113. Hwang TJ, Masterman DL, Ortiz F, Fairbanks LA, Cummings JL. Mild cognitive impairment is associated with characteristic neuropsychiatric symptoms. Alzheimer Dis Assoc Disord 2004; 18: 17-21.
114. Jack CR, Petersen RC, Xu YC et al. Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. Neurology 1999; 52: 1397-1403.
115. Jelic V, PalmerK Wimblad B, Mild cognitive impairment unanswered questions and future directions. Acta Neurol Scand 2003; 179:100-101.
116. Wolf G, Grunwald M, Ecke GM et al. The prognosis of mild cognitive impairment in the elderly. J Neurol Transm 1998;(supp 54): 31-50.
117. Andreasen N, Minthon L, Vanmechelen E, Vanderstichele H, Davidsson P, Winbland B, Blennow K. Cerebrospinal fluid tau and abeta 42 as predictor of development of Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment. Neuroscience Letters 1999; 273:5-8.
118. Assini A, Cammarata S, Vitali A et al. Plasma levels of amyloid- β -protein are increased in women with mild cognitive impairment. Neurology 2004; 63:828-831.
119. Fellgiebel A, Siessmeier T, Scheurich A et al. Association of elevated phopho-tau levels with Alzheimer-typical 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in patient with mild cognitive impairment. Biol Psychiatry 2004; 56: 279-283.
120. Shulman KL. Clock drawing: is it the ideal cognitive screening test? Int J Geriatr Psychiatry 2000; 15: 548-61.

121. Folstein MF, Folstein S, Mchugh PR. Minimental State: a practical method for grading the cognitive state for patients for the clinicians. *J Psych Res* 1971; 12: 189-98.
122. Lobo A, Saz P, Marcos G, et al. Revalidation and standardization of the mini-examen (first Spanish version of the Mini-Mental State Examination) in the general geriatric population. *Med Clin* 1999; 112: 767-74.
123. Buschke H, Kuslanski G, Katz M, et al. Screening for dementia with the memory impairment screen. *Neurology* 1999; 52: 224-7.
124. Bohm P, Peña-Casanova J, Gramunt N, et al. Versión española del Memory Impairment Screen: datos normativos y validez discriminante. *Neurología* 2005; 20: 402-11.
125. Solomon PR, Hirschhoff A, Kelly B, et al. A 7 minute neurocognitive screening battery highly sensitive to Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1998; 55: 349-55.
126. Del Ser T, Sánchez F, García de Yébenes MJ, et al. Versión española de test de 7 minutos. datos normativos de una muestra poblacional de ancianos de más de 70 años. *Neurología* 2004; 19: 344-58.
127. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 695-9.
128. Kalbe E, Kesser J, Calabrese P, et al. DemTect: a new, sensitive cognitive screening test to support the diagnosis of mild cognitive impairment and early dementia. *Int J geriatr Psychiatry* 2004; 19: 136-43.
129. Gauthier S, Touchon J. Subclasificación del deterioro cognitivo leve en las investigaciones y la práctica clínica. In Gauthier S, Scheltens P, Cumming JL, eds. *Enfermedad de Alzheimer y trastornos relacionados*. Barcelona: Ars Médica; 2006.
130. Smith GE, Petersen RC, Ivnik RJ, et al. Age-associated memory impairment diagnosis: problems of reabilittee and concerns for terminology. *Psychol Aging* 1991; 6: 551-8.
131. Chertkow H. Mild cognitive impairment. *Curr Opin Neurol* 2002; 15: 401-7.
132. De Hann E, Gudrun M, Van Zandvoort MJ. Cognitive function following stroke and vascular cognitive impairment. *Curr Opin Neurol* 2006; 19: 559-64.
133. Alexopoulos GS. The vascular depression hypothesis: 10 years later. *Biol Psychiatr* 2006; 15; 60: 1304-5.

134. Lockwood KA, Alexopoulos GS, Van Gorp WG. Executive dysfunction in geriatric depression. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1119-26.
135. Gauthier S, Touchon J. Mild cognitive Impairment is not a clinic entity and should not be treated. *Arch Neurol* 2005; 62: 1164-6.
136. Rapp MA, Dahlman K, Sano M, et al. Neuropsychological differences between late-onset and recurrent geriatric major depression. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 691-8.
137. Mondrego PJ, Ferrpandez J. Depression in patients with mild cognitive impairment increases the risk of developing dementia of Alzheimer type. *Arch Neurol* 2004; 61: 1290-3.
138. Birks J, Flicker L. Donepezilo para el deterioro cognitivo leve. De *La Biblioteca Cochrane Plus*, número 2, 2008. Oxford, Update Software Ltd.
139. Salloway S Ferris S, Kluger A, Goldman R, Griesing T, Kumar D, Richardson S, for the donepezil 401 study group. Efficacy of donepezil in mild cognitive impairment: a randomized placebo-controlled trial. *Neurology* 2004; 63: 651-657.
140. Yesavage JA, Mumenthaler MS, Taylor JL, et al. Donepezil and flight simulator performance: effect on retention of complex skills. *Neurology* 2002; 59: 123-125.
141. Folstein M., Mc Hugh P.R., Minimental State: A practical method for grading the cognitive state of patient for the clinical. *J. Psychiatric Research*. 1975, 12: 188-191.
142. Folstein M.,Anthony J.C., Parhad Y., et. al. The meaning of cognitive impairment in the elderly. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1988, 18: 716-726.
143. Hachinski V.C. et al., Cerebral Blood Flow in Dementia. *Arch. Neurol.* 1975; 632-637.
144. Reisberg B; Borenstein J. et al: Behavioral symptoms in Alzheimer's disease: phenomenology and treatment. *J. Clin. Psychiatry* 1987; May; 84:5 (suppl).
145. DeCarli C. The role of cerebrovascular disease in dementia. *The Neurologist*. 2003; 9: 123-36
146. Mehta K, Eaton W, Liang K, Lyketsos C. Smoking and cognitive decline: results from the Baltimore Epidemiologic Catchment area. *Neurology*. 2001; 56 (suppl 3): A241
147. Morris M, Evans D, Bienias J, Tangney C, et al. Dietary fats and the risk of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2003; 60: 194-200.

148. Mattson M. Will caloric restriction and folate protect against AD and PD? *Neurology*. 2003; 60: 690-5.
149. Friedland R. Fish consumption and the risk of Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2003; 60: 923-4.
150. Wang L, Van Belle G, Kukull W, Larson E. Predictor of functional change: a longitudinal study of nondemented elderly aged 65 years and older. *Neurology*. 2001; 56(suppl3): A111.
151. Brust J. Wine, flavonoids and the water of life. *Neurology*. 2002; 59: 1300-1.
152. Scarmeas N, Levy G, Tang M, Manly J, Stern Y. Influence of leisure activity on the incidence of Alzheimer disease. *Neurology*. 2001; 57: 2236-42.
153. Wilson R, Mendes de León C, Barnes L, Schneider J, et al. Participation in cognitively stimulating activities and risk of incident Alzheimer disease. *JAMA*. 2002; 287: 742-8.
154. Baltes M, Kuhl K, Gutzmann H, Sowarka D. Potential of cognitive plasticity as a diagnostic instrument: a cross-validation and extension. *Psychol Aging*. 1995; 10: 167-72.
155. Jelic V, Winblad B. Treatment of mild cognitive impairment: rationale, present and future strategies. *Acta Neurol Scand*. 2003; 107 (Suppl. 179): 83-93
156. Winblad B, Engedal K, Soininen H. A 1-year randomized, placebo-controlled study of donepezil in patient with mild to moderate AD. *Neurology*. 2001; 57: 489-95.
157. Davis K, Mohs R, Marin D. Cholinergic markers in elderly patients with early signs of Alzheimer disease. *JAMA*. 1999; 281: 1401-6.
158. Sano M, Ernesto C, Thomas R. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 1997; 336: 1216-22.
159. Engelhart M, Geerlings M, Ruitenberg A. Dietary intake of antioxidant and risk of Alzheimer disease. *JAMA*. 2002; 287: 3233-9.
160. Ott A; Breteler MM; van Harskamp F; Claus JJ; van der Cammen TJ; Grobbee DE; Hofman A. Prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia: association and education. The Rotterdam study. *BMJ*. 1995 Apr 15; 310(6985): 970-3.
161. Fichter MM; Meller Y; Schroppel H; Steinkirchner R. Dementia and cognitive impairment in the oldest old in the community. Prevalence and comorbidity. *Br. J. Psychiatry*. 1995 May; 166(5): 621-9.

162. Dubois B, Albert ML. Amnesic mild cognitive impairment or prodromal Alzheimer's disease? *Lancet Neurol* 2004; 3: 246-8.
163. Jungwirth S, Fischer P, Weissgram S, Kirchmevr W, Bauer P, Traglh KH. Subjective memory complaints and objective memory impairment in the Vienna-Transdanube aging community. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 263-8.
164. Lautenschlager NT, Flicker L, Vasikaran S, Leedman P, Almeida OP. Subjective memory complaints with and without objective memory impairment. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005; 13: 731-4.
165. Lorenzo OJ, Montan-Scheitler L. Las fronteras entre el envejecimiento cognitivo normal y la enfermedad de Alzheimer. El concepto de deterioro cognitivo leve. *Revista Médica del Uruguay* 2003; 19: 4-13.
166. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 2004; 256: 183-94.
167. Yesavage, J.A. *Relaxation and memory training in 39 elderly patients*. *Am. J. Psichiatry* 1984; 141: 778-781.
168. Ludwig FC. *Senescence. Pathology facing medicine's ultimate issue*. *Arch Pathol Lab med*. 1981; 105: 445 -451
169. Gellerstedt N. *Zur Kenntnis der Hirnveränderungen bei dernationalen Altersinvolution*. *Upsala Läk Fören Förh* 1956; 38: 193 - 408

170. Otras bibliografías revisadas:

171. Javier Tirapu U; Marcos Rios L.; Fernando Maestú U. *Manual de Neuropsicología*. Barcelona, Viguera Editores, S. L. España 2008
172. Zoila Trujillo; Margarita Becerra; María Silvia Rivas. *Latinoamérica Envejece, VISION, Gerontología/Geriatria*. , Mc Graw Hill. México 2008.
173. Mirayda León Pérez y Col. Particularidades de la evaluación neuropsicológica y de diagnóstico de las demencias. *Revista Mexicana de Neurociencias*, 2002.

174. Xinia Fernández y Ericka Méndez Chacón. Estilos de vida y factores de riesgo para la salud de las personas adultas mayores del proyecto CRELES – Costa rica 2004 – 2006. Población y Salud en Mesoamérica. Diciembre 2007.
175. B. Benejam y Col. Propuesta de un protocolo de valoración neuropsicológica y de calidad de vida en pacientes que han sufrido un infarto maligno de la arteria cerebral media. Barcelona. Neurología 2007.
176. M. T. Frutos-Alegría y Col. Perfil Neuropsicológico del deterioro cognitivo leve con afectación de múltiples áreas cognitivas. Importancia de la amnesia en la distinción de dos subtipos de pacientes. España. Revista neurología 2007.
177. Gabriela Galindo y Villa Molina, Esther Balderas Cruz. La evaluación neuropsicológica del anciano. Rev. Salud Mental, México. Vol. 27, No. 3 junio 2004.
178. Lectures in Dementia, Edición Español. Alteración Cognoscitiva leve, 4ta. Parte. SP Science Press. Canadá.
179. Paula Weissmann, Fundación Favaloro. Sección de HTA. Artículo de Revisión. Hipertensión Arterial y deterioro cognitivo en el anciano. Av. Belgrano 1746, Buenos Aires, Argentina, 2002.
180. E. Henao-Arboleda y Col. Prevalancia de deterioro cognitivo leve de tipo amnésico en una población colombiana. Rev. Neurología, 2008.
181. Folstein MF, Folstein SE y McHugh PR. Mini-Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. Journal of Psychiatry Research 1975; 12(3): 189:198.
182. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR, Fanjiang G. MMSE. Examen Cognoscitivo Mini-Mental. Traducción y adaptación al español: Lobo A, Saz P, Marcos G y Grupo ZARADEMP. TEA Ediciones, S.A. 2002.
183. Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, et al. The Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). Principal results of a randomized double-blind intervention trial. J Hypertens 2003 (en prensa).
184. Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, Andersen K, Di Carlo A, Breteler MMB, Copeland JRM, Dartigues J-F, Jagger C, Martínez-Lage J, Soininen H and Hofman A for the Neurologic Disease in the Elderly Research Group. Prevalence of Dementia and Bibliografía major subtypes in Europe: A collaborative study of population based-cohorts. Neurology 2000; 54(Supl 5):4-9.

185. Lobo A. Psiquiatría de Enlace. En: Farreras y cols (eds). Medicina Interna. Barcelona: Editorial Hartcourt; 2000.
186. Luis Varela P., Helver Chávez J., Miguel Gálvez C., Francisco Méndez S. Características del deterioro cognitivo en el adulto mayor hospitalizado a nivel nacional. Rev. Soc. Per. Med. Inter. 17(2) 2004
187. Pedro Pons, A. y col. Tratado de patología y clínica médica. Tomo IV. De Salvat. S.A. Barcelona, España. 1988.
188. Boada, M. y col.:Epidemiología de los trastornos cognitivos en la población geriátrica de los "Casals d'Avis" de Barcelona Ciudad. Rev. Neurol. (Barc),23 (119):166 - 173. 1995.
189. Hachinski V.C. et al., Cerebral Blood Flow in Dementia. Arch. Neurol. 1975; 632-637.
190. 21.-Reisberg B; Borenstein J. et al: Behavioral symptoms in Alzheimer's disease: phenomenology and treatment. J. Clin. Psychiatry 1987; May; 84:5 (suppl).
191. Guerras Hernandez M, Llibre Rodríguez J. Prevalencia de la demencia en la población mayor de 65 años. Estudio en el área de salud del Policlínico "Carlos J. Finlay". Ciudad de la Habana, 1990.
192. Fichter MM; Meller Y; Schroppel H; Steinkirchner R. Dementia and cognitive impairment in the oldest old in the community. Prevalence and comorbidity. Br. J. Psychiatry. 1995 May; 166(5): 621-9.
193. Brayne C; Calloway P. The association of education and socioeconomic status with the Minimental State and the clinical diagnosis of dementia in elderly people. Age and Ageing. 1990, 19: 91-96.
194. Manubens JM et al. Prevalence of Alzheimer's disease and other dementing disorders in Pamplona Spain. Neuroepidemiology. 1995; 14(4): 155-64.
195. Yoshitake T; Kiyohara Y; Kato Y; Ohmura T; Iwamoto H; Nakayama K; Ohmori S; Nomiya K; Kawano H; Ueda K; et al. Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population: the Hisayama study. Neurology. 1995 Jun; 45(6): 1161-8
196. Manuel Martín Carrasco. La Enfermedad de Alzheimer, Un trastorno neuropsiquiátrico. Ars Médica. Psiquiatría 21. 2004

197. De la Vega, R. y Zambrano, A. Deterioro cognitivo leve [en línea]. La Circunvalación del hipocampo, septiembre 2007 [Consulta: 1 julio 2008]. Disponible en: <http://www.hipocampo.org/mci.asp>.
198. R. Fernández- Ballesteros.; J. Díez Nicolás. Libro Blanco sobre La Enfermedad de Alzheimer y trastornos afines. Dos tomos. 2001 Caja Madrid Obra Social.
199. R. Alberca; S. López-Pousa. Enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Editorial Médica panamericana, 1998.
200. Gorp WG van, Mahler M. *Subcortical features of normal aging*. En: JL Cummings (Ed.) *Subcortical Dementia*. Oxford University Press, New York, 1990; Chapt. 16, pp. 231 – 250
201. Higgins GA. *Trophic regulation of basal forebrain gene expression expression in aging and Alzheimer's disease*. *Progr Brain Res*. 1990; 86: 239 -255.
202. Hydén H. Aspectos bioquímicos y moleculares del aprendizaje y la memoria. *Neurol Neurocir Psiquiat (México)* 1968; 9: 199 – 238
203. Levi-Montalcini R. *The nerve growth factor 35 years later*. *Science* 1987; 237: 1154 – 1162
204. Ludwig FC. *Senescence. Pathology facing medicine's ultimate issue*. *Arch Pathol Lab med*. 1981; 105: 445 -451
205. Malamud N. *Neuropathology of organic brain syndromes associated with ageing*. En: FM Geitz (Ed.) *Advances in Behavioural Neurology*. Vol. 3, *Aging and the Brain*. Plenum Press, New York, 1972; pp. 63 – 87
206. McGeer PL. et al. *Aging, Alzheimer's disease, and the cholinergic system of the basal forebrain*. *Neurology* 1984; 34: 741 – 745
207. Moonen G., et al. *Neurono/glia interactions and neural plasticity*. *Prog Brain Res* 1990; 86: 63 – 73
208. Mueller EA, et al. *Brain volume preserved in healthy elderly through the eleventh decade*. *Neurology* 1998; 51: 1555 – 1562
209. Passe TJ et al. *Age and sex effects on brain morphology*. *Prog Neuro-Psychopharmacol & Biol Psychiat* 1997; 21: 1231-1237
210. Rabbitt P. *The aging of the brain*. *Nature* 1982; 297: 21 -22
211. Scheibel AB. *Structural aspects of the aging brain: spine system and the dendritic arbor*. In: R Katzman, RD Terry, KL Bick (Eds.). *Aging. Vol 7, Alzheimer's Disease, Senile Dementia and Related Disorders*. Raven Press, New York, 1978; pp. 353 – 373
212. Seitelberger F. *Allgemeine Neuropathologie der Alterns. - Aufbrauchkrankheiten des Gehirns*. *Ve rhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Pathologie*. G.Fischer Verlag, Stuttgart 1968; 32 - 61 29.Toussaint O. *Brain cell death in stress and in aging: role of oxidative stress and energy metabolism*. *Ann NY Acad Sci* 1998; 851: 430 – 443.

213. **Lezak M.** Neuropsychological Assessment. 4th ed. New York: Oxford University Press; 1999: 288 p.
214. **Riley KP, Snowden DA.** The challenges and successes of aging: Findings from the Nun Study. *Adv Med Psychother* 1999-2000; 10: 1-12.
215. **Snowdon DA.** Aging and Alzheimer's disease: lessons from the Nun Study. *Gerontologist* 1997; 37(2): 150-6.
216. **Elias MF, Beiser A, Wolf PA, Au R, White RF, D'Agostino RB.** The preclinical phase of Alzheimer disease: a 22-year prospective study of the Framingham Cohort. *Arch Neurol* 2000; 57(6): 808-13.
217. **Green MS, Kaye JA, Ball MJ.** The Oregon brain ageing study. Neuropathology accompanying healthy aging in the oldest old. *Neurology* 2000; 54(1): 105-13.
218. **Tang Z, Meng C, Chan P.** Longitudinal observation on cognitive function in elderly: Beijing Longitudinal Study on Aging (BLSA). Program and abstracts of the 53rd Annual Meeting of the American Academy of Neurology; May 5-11, 2001; Philadelphia, Pennsylvania. *Neurology* 2001; 187(56)(suppl 1): S116. (Abstract P03.062).
219. **Instituto Nacional de Estadística:** <http://www.ine.gub.uy/socio-demograficos/proyecciones.htm>. 29/09/02.
220. **Ketzoian C, Romero S, Dieguez E, Rega I, Caseres R, Coirolo G.** Les syndromes démentiels dans une population de l'Uruguay: "Etude de la Villa del Cerro". *J Neurol Sci* 1997; 150(Suppl): S155.
221. **Roses AD.** The predictive value of ApoE genotyping in the early diagnosis of dementia of the Alzheimer type: data from three independent series. In: Iqbal K, Winblad B, Nishimura T, Takeda M, Wisniewski HM (eds.): *Alzheimer's disease: biology, diagnosis and therapeutics*. New York: John Wiley, 1997: 85-91.
222. **Knopmann DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N, et al.** Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56(9): 1143-53.
223. **Tanzi R.** Unraveling the Genetics of Alzheimer Disease. *Arch Neurol* 2000; 57(8): 1236. (Abstract).
224. **Riley KP, Snowden DA, Saunders AM, Roses AD, Mortimer JA, Nanayakkara N.** Cognitive function and apolipoprotein E in the very old: findings from the Nun Study. *J Gerontol: Soc Sci* 2000; 55(2):S69-S75.

225. **Lopera F, Ardilla A, Martínez A, Madrigal L, Arango-Viana JC, Lemere CA, et al.** Clinical features of early-onset Alzheimer disease in a large kindred with an E280A presenilin-1 mutation. *JAMA* 1997; 277(10): 793-9.
226. **Rosselli MC, Ardila AC, Moreno SC, Standish VC, Arango-Lasprilla JC, Tirado VM, et al.** Cognitive decline in patients with familial Alzheimer's disease associated with E280A presenilin-1 mutation: a longitudinal study. *J Clin Exp Neuropsychol* 2000; 22(4): 483-95.
227. **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; 52(1): 78-84.
228. **Ott A, van Rossum CTM, van Harskamp F, van de Mheen H, Hofman A, Breteler MMB.** Education and the incidence of dementia in a large population-based study: The Rotterdam Study. *Neurology* 1999; 52(3): 663-6.
229. **Caramelli P, Poissant A, Gauthier S, Bellavance A, Gauvreau D, Lecours AR, et al.** Educational level and neuropsychological heterogeneity in dementia of the Alzheimer type. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1997; 11(1): 9-15.
230. **Launer LF, White LR, Petrovitch H, Ross GW, Curb JD.** Cholesterol and neuropathologic markers of AD: A population-based autopsy study. *Neurology* 2001; 57: 1447-52.
231. **Kivipelto M, Helkala EL, Hänninen T, Laakso MP, Hallikainen M, Alhainen K, et al.** Midlife vascular risk factors and late-life mild cognitive impairment: A population-based study. *Neurology* 2001; 56(12): 1683-9.
232. **Diaz-Arrastia R.** Homocysteine and Neurologic Disease. *Arch Neurol* 2000; 57(10): 1422-7.
233. **Mungas D, Reed BR, Ellis WG, Jagust WJ.** The effects of age on rate of progression of Alzheimer disease and dementia with associated cerebrovascular disease. *Arch Neurol* 2001; 58(8): 1243-7
234. **Lee JH, Olichney JM, Hansen LA, Hofstetter CR, Thal LJ.** Small concomitant vascular lesions do not influence rates of cognitive decline in patients with Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2000; 57(10): 1474-9.
235. **Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Markesbery WR.** Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease: The Nun Study. *JAMA* 1997; 277(10): 813-7.

236. **Osuntokun BO, Sahota A, Ogunniyi AO, Gureje O, Baiyewu O, Adeyinka A, et al.** Lack of an association between apolipoprotein E epsilon 4 and Alzheimer's disease in elderly Nigerians. *Ann Neurol* 1995; 38(3): 463-5.
237. **Chandra V, Pandav R, Dodge HH, Johnston JM, Belle SH, DeKosky ST, et al.** Incidence of Alzheimer's disease in a rural community in India The Indo-US Study. *Neurology* 2001; 57(6): 985-9.
238. **Guo Z, Cupples LA, Kurz S, Auerbach SH, Volicer L, Chui H, et al.** Head injury and the risk of AD in the MIRAGE study. *Neurology* 2000; 54(6): 1316-23.
239. **Brayne C, Harrington CR, Wischik CM, Huppert FA, Chi LY, Xucreb JH, et al.** Alzheimer Disease and Neuroinflammation: Pathology, Epidemiology, and Clinical Trials. In: *Alzheimer Disease Emerging Trends. AGS/AFAR 1999 Annual Meeting.*
240. **Andersen K, Launer LJ, Ott A, Hoes AW, Breteler MM, Hofman A.** Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs decrease the risk for Alzheimer's disease? The Rotterdam Study. *Neurology* 1995; 45(8): 1441-5.
241. **Stewart WF, Kawas C, Corrada M, Metter EJ.** Risk of Alzheimer's disease and duration of NSAID use. *Neurology* 1997; 48(3): 626-32.
242. **Scharf S, Mander A, Ugoni A, Vajda F, Christophidis N.** A double-blind, placebo-controlled trial of diclofenac/misoprostol in Alzheimer's disease. *Neurology* 1999; 53(1): 197-201.
243. **Broe GA, Grayson DA, Creasey HM, Waite LM, Casey BJ, Bennett HP, et al.** Anti-inflammatory drugs protect against Alzheimer disease at low doses. *Arch Neurol* 2000; 57(11): 1586-91.
244. **Waring SC, Rocca WA, Petersen RC, O'Brien PC, Tangalos EG, Kokmen E.** Postmenopausal estrogen replacement therapy and risk of AD: a population-based study. *Neurology* 1999; 52(5): 965-70.
245. **Seshadri S, Zornberg GL, Derby LE, Myers MW, Jick H, Drachman DA.** Postmenopausal estrogen replacement therapy and the risk of Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2001; 58(3): 435-40.
246. **Chalmers J, Neal B, MacMahon S.** PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study): regional characteristics of the study population at baseline. Progress Management Committee. *J Hypertens* 2000; 18(Suppl 1): S13-9.

247. **Danner DD, Snowdon DA, Friesen WV.** Positive emotions in early life and longevity: findings from the Nun Study. *J Pers Soc Psychol* 2001; 80(5): 804-13.
248. **Snowdon DA, Greiner LH, Markesbery WR.** Linguistic ability in early life and the neuropathology of Alzheimer's disease. Findings from the Nun Study. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 903: 34-8.
249. **Laurin D, Verreault R, Lindsay J, MacPherson K, Rockwood K.** Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. *Arch Neurol* 2001; 58(3): 498-504.
250. **Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E.** Mild Cognitive impairment clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999; 56(3): 303-8.
251. **Petersen R.** Update on mild cognitive impairment (Conference at the World Congress of Neurology. London, 2001). *JNS* 2001; 187(Suppl 1): S117.
252. **Kluger A, Ferris SH, Golomb J, Mittelman MS, Reisberg B.** Neuropsychological prediction of decline to dementia in nondemented elderly. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1999; 12(4): 168-79.
253. **Masur DM, Sliwinski M, Lipton RB, Blau AD, Crystal HA.** Neuropsychological prediction of dementia and the absence of dementia in healthy elderly persons. *Neurology* 1994; 44(8): 1427-32.
254. **Ritchie K, Artero S, Touchon J.** Classification criteria for mild cognitive impairment: a population-based validation study. *Neurology* 2001; 56(1): 37-42.
255. **Morris JC.** The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology* 1993; 43(11): 2412-4.
256. **Petersen RC.** Mild cognitive impairment or questionable dementia? *Arch Neurol* 2000; 57(5): 643-4.
257. **Reisberg B, Ferris S, deLeon MJ, Crook T.** The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry* 1982; 139(9): 1136-9.
258. **Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR.** "Mini-Mental State". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12(3): 189-98.
259. **Erzigkeit H.** SKT. Ein Kurztest zur Erfassung von Gedächtnis und Aufmerksamkeitsstörungen. Manual Beltz, Test GmbH Weinheim: Auflage, 1989: 1-22.

260. **Chen P, Ratcliff G, Belle SH, Cauley JA, DeKosky ST, Ganguli M.** Cognitive tests that best discriminate between presymptomatic AD and those who remain nondemented. *Neurology* 2000; 55(12): 1847-53.
261. **Rey A.** L'examen clinique en Psychologie. Paris: Presses Universitaires de France, 1964.
262. **Rey A.** Épreuves mnésiques et de apprentissage. Neuchatel, Switzerland: Delachaux and Niestlé, 1968.
263. **Reitan R.** Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Percept Motor Skills*, 1958; 8: 271-6.
264. **Reitan RM, Wolfson D.** The Halsted-Reitan Neuropsychological Tests Battery: theory and clinical interpretation. Tucson, Arizona: Neuropsychology Press, 1993.
265. **Lorenzo J.** Perfiles neuropsicológicos en el Deterioro Cognitivo Leve. Congreso Latinoamericano de Neuropsicología. San Pablo, 7, Noviembre, 2001.
266. **Fontan L, Lorenzo J, Silveira A, Premuda P.** Perfil de alteración en el MiniMental State Examination en pacientes con Deterioro Cognitivo Leve. Póster presentado en el Congreso Uruguayo de Ciencias Neurológicas, 1. Punta del Este, Agosto 2000.
267. **Moreira S.** Utilidad del SKT en el Diagnóstico del Déficit Cognitivo Leve. Monografía de Graduación en Neurología. Presentado en la Escuela de Postgraduados, Facultad de Medicina, Universidad de la República, 2002.
268. **Haroutunian V, Purohit DP, Perl DP, Marin D, Khan K, Lantz M, et al.** Neurofibrillary Tangles in Nondemented Elderly Subjects and Mild Alzheimer Disease. *Arch Neurol* 1999; 56(6): 713-8.
269. **Schmitt FA, Davis DG, Wekstein DR, Smith CD, Ashford JW, Markesbery WR.** "Preclinical" AD revisited: neuropathology of cognitively normal older adults. *Neurology* 2000; 55(3): 370-6.
270. **Morris JC, Storandt M, Miller JP, McKeel DW, Price JL, Rubin EH, Berg L.** Mild Cognitive Impairment Represents Early-Stage Alzheimer Disease. *Arch Neurol* 2001; 58(3): 397-405.
271. **Kordower JH, Chu Y, Stebbins GT, DeKosky ST, Cochran EJ, Bennett D, et al.** Loss and atrophy of layer II entorhinal cortex neurons in elderly people with mild cognitive impairment. *Ann Neurol* 2001; 49(2): 202-13.
272. **DSM-IV:** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. American Psychiatric Association. Washignton: American Psychiatric Press, 1994.

273. **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; 34(7): 939-44.
274. **Jack CR Jr, Petersen RC, Xu Y, O'Brien PC, Smith GE, Ivnik RJ, et al.** Rates of hippocampal atrophy correlate with change in clinical status in aging and AD. *Neurology* 2000; 55(4): 484-9.
275. **Corey-Bloom J, Sabbagh MN, Bondi MW, Hansen L, Alford MF, Masliah E, et al.** Hippocampal sclerosis contributes to dementia in the elderly. *Neurology* 1997; 48(1): 154-60.
276. **Du AT, Schuff N, Amend D, Laakso MP, Hsu YY, Jagust WJ, et al.** Magnetic resonance imaging of the entorhinal cortex and hippocampus in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71(4): 441-7.
277. **Xu Y, Jack CR Jr, O'Brien PC, Kokmen E, Smith GE, Ivnik RJ, et al.** Usefulness of MRI measures of entorhinal cortex versus hippocampus in AD. *Neurology* 2000; 54(9): 1760-7.
278. **Killiany RJ, Gomez-Isla T, Moss M, Kikinis R, Sandor T, Jolesz F, et al.** Use of structural magnetic resonance imaging to predict who will get Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2000; 47(4): 430-9.
279. **Price JL, Ko AI, Wade MJ, Tsou SK, McKeel DW, Morris JC.** Neuron number in the entorhinal cortex and CA1 in preclinical Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2001; 58(9): 1395-402.
280. **Arnaiz E, Jelic V, Almkvist O, Wahlund LO, Winblad B, Valind S, et al.** Impaired cerebral glucose metabolism and cognitive functioning predict deterioration in mild cognitive impairment. *Neuroreport* 2001; 12(4): 851-5.
281. **Okamura N, Arai H, Maruyama M, Higuchi M, Matsui T, Tanji H, et al.** Combined Analysis of CSF Tau Levels and [(123)I]Iodoamphetamine SPECT in Mild Cognitive Impairment: Implications for a Novel Predictor of Alzheimer's Disease. *Am J Psychiatry* 2002; 159(3): 474-6.
282. **Sano M, Ernesto C, Thomas RG, Klauber MR, Schafer K, Grundman M, et al.** A Controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *N Engl J Med* 1997; 336(17): 1216-22.

283. **Rapp S, Brenes G, Marsh AP.** Memory enhancement training for older adults with mild cognitive impairment: a preliminary study. *Aging Ment Health* 2002; 6(1): 5-11.
284. **Lorenzo J, Fontán L.** La Rehabilitación de los trastornos cognitivos. *Rev Med Uruguay* 2001; 17: 133-9.
285. Morris JC, Storandt M, Miller JP, et al. Mild cognitive impairment represents earlystage Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2001; 58: 397405.
286. Miceli G, Colosimo C, Daniele A, et al. Isolated amnesia with slow onset and stable course, without ensuing dementia: MRI and PET data and a sixyear neuropsychological followup. *Dementia* 1996; 7: 10410.
287. Jack CR, Petersen RC, Xu YC, et al. Prediction of AD with MRIbased hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology* 1999; 52: 1397403.
288. Fox NC, Crum WR, Scahill RI, et al. Imaging of onset and progression of Alzheimer's disease with voxelcompression mapping of serial magnetic resonance images. *Lancet* 2001; 358: 2015.
289. BellMcGinty S, Lopez OL, Meltzer CC, et al. Brain morphologic abnormalities in mild cognitive impairment (Abstract). *Neurology* 2002; 58 (Suppl 3): S215.
290. Cagnin A, Brooks DJ, Kennedy AM, et al. In vivo measurement of activated microglia in dementia. *Lancet* 2001; 358: 4617.
291. DeKosky ST, Ikonomic MD, Styren SD, et al. Upregulation of choline acetyltransferase activity in hippocampus and frontal cortex of elderly subjects with mild cognitive impairment. *Ann Neurol* 2002; 51: 14555.
292. Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2001; 58: 1985-92.
293. Scheltens P, Fox N, Barkhof F, De Carli C. Structural magnetic resonance imaging in the practical assessment of dementia beyond exclusion. *Lancet Neurol* 2002; 1: 13-21.
294. Frisoni GB, Padovani A, Wahlund LO. The predementia diagnosis of Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2004; 18: 51-3.
295. Jack CR, Shiung MM, Weigand SD, O'Brien PC, Gunter JL, Doeve BF, et al. Brain atrophy rate predict subsequent clinical conversion in normal elderly and amnesic MCI. *Neurology* 2005; 65: 1227-31.
296. Zappoli R, Versari A, Paganini M. Brain electrical activity (quantitative EEG and bit-mapping neurocognitive CNV components), psychometrics and clinical findings

- in presenile subjects with initial mild cognitive decline or probable Alzheimer-type dementia. *Ital J Neurol Sci* 1995; 16: 341-76.
297. Jelic V, Shigeta M, Julin P. Quantitative electroencephalography power and coherence in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Dementia* 1996; 7: 314-23.
 298. Huang C, Wahlund LO, Dierks T, Julin P, Winblad J, Jelic V. Discrimination of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment by equivalent EEG sources: a cross-sectional and longitudinal study. *Clin Neurophysiol* 2000; 11: 1961-7
 299. Jelic V, Johansson SE, Almkvist O, Shigeta P, Julin A, Nordberg B, et al. Quantitative electroencephalography in mild cognitive impairment: longitudinal changes and possible prediction of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2000; 21: 533-40.
 300. Grunwald M, Busse F, Hensel A, Kruggel F, Rieder HS, Wolf H, et al. Links correlation between cortical theta activity and hippocampal volumes in health, mild cognitive impairment under rest conditional and mild dementia. *J Clin Neurophysiol* 2001; 18: 178-84.
 301. R. Rodríguez-Valdés a, V. Manrique-Suárez b, A. Álvarez-Amador a, L. Galán-García c, Y. Fernández-García c, L. López-Cánovas b, A.M. Riverón b, M.A. Bobes-León c Análisis espectral del electroencefalograma en sujetos con deterioro cognitivo leve, *REV NEUROL* 2008; 46: 267-72.